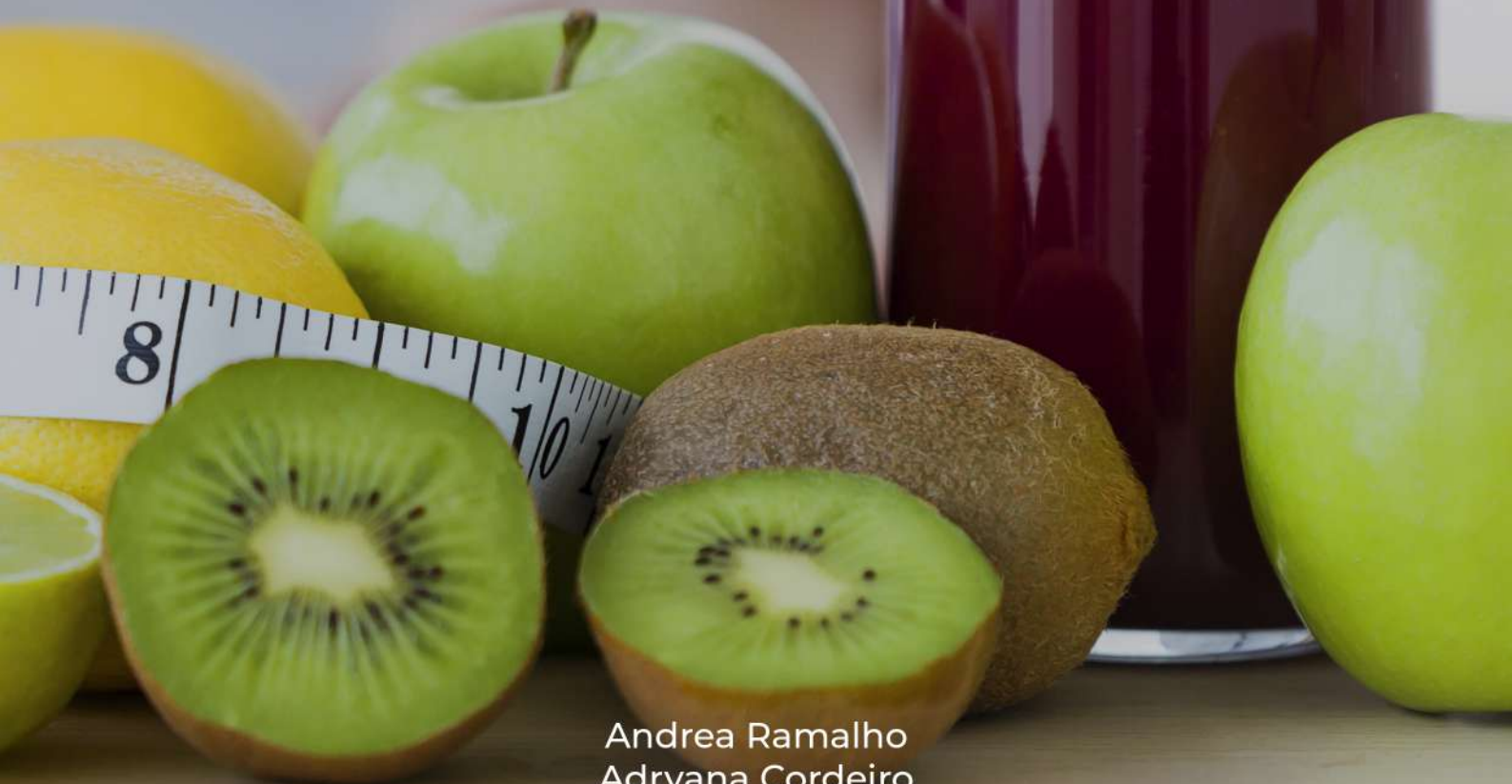


SEVEN

PUBLICAÇÕES ACADÊMICAS
2024

TRATADO DE NUTRIÇÃO E OBESIDADE



Andrea Ramalho
Adryana Cordeiro
Sabrina Cruz

SEVEN

PUBLICAÇÕES ACADÊMICAS
2024

TRATADO DE NUTRIÇÃO E OBESIDADE

Andrea Ramalho
Adryana Cordeiro
Sabrina Cruz

EDITORA CHEFE

Prof^o Me. Isabele de Souza Carvalho

EDITOR EXECUTIVO

Nathan Albano Valente

ORGANIZADORES DO LIVRO

Andrea Ramalho

Adryana Cordeiro

Sabrina Cruz

2024 by Seven Editora

Copyright © Seven Editora

Copyright do Texto © 2024 Os Autores

Copyright da Edição © 2024 Seven Editora

PRODUÇÃO EDITORIAL

Seven Publicações Ltda

EDIÇÃO DE ARTE

Alan Ferreira de Moraes

EDIÇÃO DE TEXTO

Natan Bones Petitemberte

BIBLIOTECÁRIA

Bruna Heller

IMAGENS DE CAPA

AdobeStok

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva das autoras, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Seven Publicações Ltda. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos as autoras, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Seven Publicações Ltda é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação.

Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.



O conteúdo deste Livro foi enviado pelas autoras para publicação de acesso aberto, sob os termos e condições da Licença de Atribuição Creative Commons 4.0 Internacional

CORPO EDITORIAL

EDITORA-CHEFE

Profº Me. Isabele de Souza Carvalho

CORPO EDITORIAL

Pedro Henrique Ferreira Marçal - Vale do Rio Doce University
Adriana Barni Truccolo - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul
Marcos Garcia Costa Morais - Universidade Estadual da Paraíba
Mônica Maria de Almeida Brainer - Instituto Federal de Goiás Campus Ceres
Caio Vinicius Efigenio Formiga - Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Egas José Armando - Universidade Eduardo Mondlane de Moçambique
Ariane Fernandes da Conceição - Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Wanderson Santos de Farias - Universidade de Desenvolvimento Sustentável
Maria Gorete Valus - Universidade de Campinas
Luiz Gonzaga Lapa Junior - Universidade de Brasília
Janyel Trevisol - Universidade Federal de Santa Maria
Irlane Maia de Oliveira - Universidade Federal de Mato Grosso
Paulo Roberto Duailibe Monteiro - Universidade Federal Fluminense
Luiz Gonzaga Lapa Junior - Universidade de Brasília
Yuni Saputri M.A - Universidade de Nalanda, Índia
Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí, CEAD
Anderson Nunes Da Silva - Universidade Federal do Norte do Tocantins
Adriana Barretta Almeida - Universidade Federal do Paraná
Jorge Luís Pereira Cavalcante - Fundação Universitária Iberoamericana
Jorge Fernando Silva de Menezes - Universidade de Aveiro
Antonio da Costa Cardoso Neto - Universidade de Flores Buenos Aires
Antônio Alves de Fontes-Júnior - Universidade Cruzeiro do Sul
Alessandre Gomes de Lima - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Moacir Silva de Castro - Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
Marcelo Silva de Carvalho- Universidade Federal de Alfnas
Charles Henrique Andrade de Oliveira - Universidade de Pernambuco
Telma Regina Stroparo - Universidade Estadual de Ponta Grossa
Valéria Raquel Alcantara Barbosa - Fundação Oswaldo Cruz
Kleber Farinazo Borges - Universidade de Brasília
Rafael Braga Esteves - Universidade de São Paulo
Inaldo Kley do Nascimento Moraes - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Mara Lucia da Silva Ribeiro - Universidade Federal de São Paulo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

R166t

Ramalho, Andrea.

Tratado de Nutrição e Obesidade [recurso eletrônico]
/ Andrea Ramalho, Adryana Cordeiro, Sabrina Cruz. –
São José dos Pinhais, PR: Seven Editora, 2024.

Dados eletrônicos (1 PDF).

Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-6109-052-0

1. Nutrição. 2. Obesidade. I. Cordeiro, Adryana.
II. Cruz, Sabrina. III. Título.

CDU 612.3

Índices para catálogo sistemático:

1.CDU: Nutrição 612.3

Bruna Heller - Bibliotecária - CRB10/2348

DOI: 10.56238/livrosindi202436-

Seven Publicações Ltda
CNPJ: 43.789.355/0001-14
editora@sevenevents.com.br
São José dos Pinhais/PR

DECLARAÇÃO DO AUTOR

O autor deste trabalho DECLARA, para os seguintes fins, que:

Não possui nenhum interesse comercial que gere conflito de interesse em relação ao conteúdo publicado;

Declara ter participado ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente nas seguintes condições: "a) Desenho do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação dos dados; b) Elaboração do artigo ou revisão para tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão";

Certifica que o texto publicado está completamente livre de dados e/ou resultados fraudulentos e defeitos de autoria;

Confirma a citação correta e referência de todos os dados e interpretações de dados de outras pesquisas;

Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para realizar a pesquisa;

Autoriza a edição do trabalho, incluindo registros de catálogo, ISBN, DOI e outros indexadores, design visual e criação de capa, layout interno, bem como seu lançamento e divulgação de acordo com os critérios da Seven Eventos Acadêmicos e Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Seven Publicações DECLARA, para fins de direitos, deveres e quaisquer significados metodológicos ou legais, que:

Esta publicação constitui apenas uma transferência temporária de direitos autorais, constituindo um direito à publicação e reprodução dos materiais. A Editora não é co-responsável pela criação dos manuscritos publicados, nos termos estabelecidos na Lei de Direitos Autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; O(s) autor(es) é(são) exclusivamente responsável(eis) por verificar tais questões de direitos autorais e outros, isentando a Editora de quaisquer danos civis, administrativos e criminais que possam surgir.

Autoriza a **DIVULGAÇÃO DO TRABALHO** pelo(s) autor(es) em palestras, cursos, eventos, shows, mídia e televisão, desde que haja o devido reconhecimento da autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial, com a apresentação dos devidos **CRÉDITOS** à **SEVEN PUBLICAÇÕES**, sendo o(s) autor(es) e editora(es) responsáveis pela omissão/exclusão dessas informações;

Todos os e-books são de acesso aberto, portanto, não os venda em seu site, sites parceiros, plataformas de comércio eletrônico ou qualquer outro meio virtual ou físico. Portanto, está isento de transferências de direitos autorais para autores, uma vez que o formato não gera outros direitos além dos fins didáticos e publicitários da obra, que pode ser consultada a qualquer momento.

Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições públicas de ensino superior, conforme recomendado pela CAPES para obtenção do Qualis livro;

A Seven Eventos Acadêmicos não atribui, vende ou autoriza o uso dos nomes e e-mails dos autores, bem como de quaisquer outros dados deles, para qualquer finalidade que não seja a divulgação desta obra, de acordo com o Marco Civil da Internet, a Lei Geral de Proteção de Dados e a Constituição da República Federativa.

ORGANIZADORAS DO E-BOOK



Andrea Ramalho

Nutricionista/UFPE
PhD em Saúde Pública/FIOCRUZ
Professora Titular e Cientista/UFRJ
Coordenadora do NPqM/UFRJ



Adryana Cordeiro

Nutricionista/UNIRIO
PhD em Ciências/UFRJ
Pesquisadora Científica do NPqM/UFRJ
Professora da Universidad Internacional Iberoamericana



Sabrina Cruz

Nutricionista/UFRJ
PhD em Ciências/UFRJ
Pós-doutorado/UFRJ
Pesquisadora Científica do NPqM/UFRJ

APRESENTAÇÃO

É com grande satisfação que apresento o "Tratado de Nutrição e Obesidade", uma obra de referência que vem enriquecer significativamente a prática clínica dos profissionais de nutrição. Este livro, cuidadosamente elaborado pelas professoras doutoras Andrea Ramalho, Adryana Cordeiro e Sabrina Cruz, com a importante colaboração de renomados especialistas, destaca-se pela profundidade e relevância dos temas abordados, proporcionando uma visão atualizada sobre a obesidade e suas implicações.

As autoras, juntamente com seus colaboradores, oferecem aos leitores uma abordagem detalhada e fundamentada sobre os diversos aspectos da obesidade. Através de uma organização meticulosa e uma linguagem acessível, os capítulos exploram desde a epidemiologia e etiologia da obesidade até novas perspectivas na prevenção e controle dessa condição.

No primeiro capítulo, os autores investigam a epidemiologia e etiologia da obesidade, oferecendo uma compreensão aprofundada das causas e mecanismos subjacentes a esta condição multifatorial. O segundo capítulo se dedica ao diagnóstico e avaliação da obesidade, essencial para a adequada identificação e tratamento desta condição, abordando diferentes critérios e metodologias em uma abordagem integrativa.

No terceiro capítulo, dividido em subcapítulos que abrangem a infância, adolescência, vida adulta e senescência, os autores discutem como a obesidade se manifesta e evolui ao longo das diferentes fases da vida, oferecendo estratégias específicas para cada etapa. O quarto capítulo aborda a relação entre obesidade e saúde reprodutiva, destacando as implicações para a fertilidade e os cuidados necessários. O quinto capítulo explora a síndrome metabólica na obesidade, destacando sua relação com a obesidade e as implicações para a saúde geral.

No sexto capítulo, a saúde cardiovascular é discutida, abordando os riscos aumentados de doenças cardíacas em pessoas com obesidade e as estratégias para prevenção e manejo. No sétimo capítulo, a relação entre obesidade e inflamação é discutida, com ênfase nos mecanismos inflamatórios envolvidos e suas implicações para a saúde. O oitavo capítulo aborda o impacto da obesidade no metabolismo ósseo, destacando como a obesidade pode afetar a saúde óssea e aumentar o risco de doenças relacionadas. O nono capítulo examina a relação entre obesidade e câncer, discutindo os riscos aumentados e as possíveis estratégias de prevenção. No décimo capítulo, os diferentes fenótipos da obesidade são discutidos, proporcionando uma visão diferenciada e personalizada para o tratamento dos pacientes.

O décimo primeiro capítulo foca na doença hepática gordurosa não alcoólica, analisando sua prevalência, impacto e tratamento na população com obesidade. O décimo segundo capítulo examina a disbiose intestinal e obesidade, com foco no manejo nutricional, destacando as implicações terapêuticas deste campo emergente. No décimo terceiro capítulo, a epigenética é discutida, explorando como as modificações epigenéticas

podem influenciar o desenvolvimento e a progressão da obesidade. O décimo quarto capítulo aborda a suplementação nutricional no paciente pós-cirurgia bariátrica, essencial para garantir a saúde e o bem-estar dos pacientes. No décimo quinto capítulo, os compostos bioativos são analisados quanto ao seu papel na prevenção e tratamento da obesidade, com base em evidências científicas.

O décimo sexto capítulo oferece uma visão sobre a utilização de fitoterápicos no manejo da obesidade, abordando tanto a eficácia quanto a segurança destas intervenções.

No décimo sétimo capítulo, são discutidas diversas modalidades dietéticas, incluindo dietas da moda, com uma análise crítica de suas vantagens e desvantagens. O décimo oitavo capítulo é dedicado ao estilo de vida saudável, fornecendo orientações práticas sobre mudanças de comportamento, hábitos alimentares e outras intervenções para prevenir e tratar a obesidade. O décimo nono capítulo destaca a importância do exercício físico e da nutrição no controle e tratamento da obesidade, discutindo diferentes tipos de atividades físicas e seus benefícios específicos. No vigésimo capítulo, são abordadas as particularidades da obesidade em gestantes, tanto naquelas submetidas quanto nas não submetidas à cirurgia bariátrica, destacando cuidados e recomendações específicas.

O vigésimo primeiro capítulo discute a aplicação da cirurgia bariátrica em adolescentes, uma área de crescente interesse e importância. Finalmente, o vigésimo segundo capítulo apresenta novas perspectivas no controle da obesidade, oferecendo insights inovadores e baseados em evidências para a prática clínica.

Parabenizo as autoras e todos os colaboradores por este trabalho extraordinário, destinado a se tornar um pilar essencial no campo da nutrição e saúde. Este tratado é uma referência indispensável não apenas para nutricionistas, mas também para estudantes de graduação e pós-graduação, além de outros profissionais da saúde. Vai além de fornecer um embasamento teórico robusto, apresentando orientações práticas detalhadas e inovadoras que são de inestimável valor na implementação de abordagens eficazes e holísticas para o manejo da obesidade. Recomendo enfaticamente a leitura e o estudo desta obra a todos os que buscam aprofundar seus conhecimentos e aprimorar suas práticas em uma área tão importante e dinâmica.



Andréa Ramalho
Professora Titular/UFRJ

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	11
 10.56238/livrosindi202436-001	
EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA OBESIDADE	
Avany Fernandes Pereira, João Paulo Andrade Fernandes.	
CAPÍTULO 2	28
 10.56238/livrosindi202436-002	
DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA OBESIDADE: UMA ABORDAGEM INTEGRATIVA	
Adryana Cordeiro, Mariana Luna.	
CAPÍTULO 3	54
 10.56238/livrosindi202436-003	
OBESIDADE NAS DIFERENTES FASES DA VIDA	
Andréa Ramalho, Adryana Cordeiro, Amanda Ribamar.	
CAPÍTULO 4	89
 10.56238/livrosindi202436-004	
OBESIDADE E SAÚDE REPRODUTIVA	
Andréa Ramalho, Amanda Ribamar.	
CAPÍTULO 5	108
 10.56238/livrosindi202436-005	
SÍNDROME METABÓLICA NA OBESIDADE	
Paula Magalhães, Andréa Ramalho.	
CAPÍTULO 6	145
 10.56238/livrosindi202436-006	
DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA OBESIDADE	
Mariana Luna, Andrea Matos, Andrea Ramalho.	
CAPÍTULO 7	172
 10.56238/livrosindi202436-007	
OBESIDADE E INFLAMAÇÃO	
Vinícius Rodrigues, Mariana Luna, Paula Magalhães.	
CAPÍTULO 8	209
 10.56238/livrosindi202436-008	
METABOLISMO ÓSSEO NA OBESIDADE	
Andréa Ramalho, Amanda Ribamar, Adryana Cordeiro, Mariana Luna.	
CAPÍTULO 9	247
 10.56238/livrosindi202436-09	
CÂNCER E OBESIDADE	
Cristiane D'Almeida.	
CAPÍTULO 10	266
 10.56238/livrosindi202436-010	
FENÓTIPOS DA OBESIDADE E ABORDAGEM NUTRICIONAL	
Adryana Cordeiro, Mariana Luna, Andréa Ramalho.	

CAPÍTULO 11	296
 10.56238/livrosindi202436-011	
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E OBESIDADE	
Adryana Cordeiro, Renata Perez.	
CAPÍTULO 12	318
 10.56238/livrosindi202436-012	
DISBIOSE INTESTINAL E OBESIDADE, FOCO NO MANEJO NUTRICIONAL	
Ligiane Marques Loureiro, Anna Carolina Coimbra De Souza-Coelho.	
CAPÍTULO 13	350
 10.56238/livrosindi202436-013	
EPIGENÉTICA DA OBESIDADE	
Silvia Pereira, Carla Nogueira, Adryana Cordeiro.	
CAPÍTULO 14	364
 10.56238/livrosindi202436-014	
SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE PÓS BARÁTRICA	
Silvia Pereira.	
CAPÍTULO 15	383
 10.56238/livrosindi202436-015	
COMPOSTOS BIOATIVOS NA OBESIDADE	
Ana Luísa Kremer Faller.	
CAPÍTULO 16	405
 10.56238/livrosindi202436-016	
FITOTERAPIA NO MANEJO DA OBESIDADE	
Gabriela Deutsch, Deborah Marques, Maria Angélica Fiut.	
CAPÍTULO 17	437
 10.56238/livrosindi202436-017	
ANÁLISES CRÍTICAS SOBRE AS MODALIDADES DIETÉTICAS EM SOBREPESO E OBESIDADE	
Fernanda Mattos, Vívian Coimbra.	
CAPÍTULO 18	467
 10.56238/livrosindi202436-018	
ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA OBESIDADE	
Ana Carla Leocádio, Suelem Cruz.	
CAPÍTULO 19	492
 10.56238/livrosindi202436-019	
EXERCÍCIO FÍSICO E NUTRIÇÃO NO CONTROLE E TRATAMENTO DA OBESIDADE	
Ana Carla Leocádio.	
CAPÍTULO 20	515
 10.56238/livrosindi202436-020	
OBESIDADE EM GESTANTES SUBMETIDAS OU NÃO À CIRURGIA BARIÁTRICA	
Sabrina Cruz, Andréa Ramalho.	



CAPÍTULO 21551

  10.56238/livrosindi202436-21

CIRURGIA BARIÁTRICA NA ADOLESCÊNCIA

Sabrina Cruz, Andréa Ramalho.



CAPÍTULO 22522

  10.56238/livrosindi202436-022

NOVAS PERSPECTIVAS NO CONTROLE DO SOBREPESO E OBESIDADE

Fernanda Mattos, Andreia de Luca Sacramento, Loraine Ferraz.

EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-001

Avany Fernandes Pereira

Professora Associada Nível 3 do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo
Mestre em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

João Paulo Andrade Fernandes

Mestre em Nutrição Clínica pelo Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em oncologia pelo programa de residência multiprofissional do Instituto Nacional de Câncer (INCA)
Graduado em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

RESUMO

O controle da obesidade, que tem aumentado de prevalência de modo exponencial nas últimas décadas em todas as faixas etárias, é certamente desafiador. Para uma abordagem assertiva na prática clínica, é fundamental compreender que essa condição é multifatorial e altamente complexa. Em muitos casos, inúmeros fatores se interpoem e contribuem em graus distintos para seu desenvolvimento e agravamento. Cabe ao profissional conhecer todas as camadas envolvidas nesse processo e identificá-las em cada caso, a fim de traçar uma abordagem individualizada e eficaz. Fatores como o processo de transição nutricional vivido pela população brasileira, genética, aspectos psicossociais, hereditariedade, exposição a determinadas substâncias químicas (conhecidas como obesógenos) estão envolvidos na etiologia da obesidade e serão abordados no presente capítulo.

Palavras-chave: Obesidade, Etiologia, Epidemiologia.

1 EPIDEMIOLOGIA**1.1 ESTIMATIVAS DA PREVALÊNCIA DA OBESIDADE NO MUNDO**

O sobrepeso e a obesidade são os principais fatores de risco para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como as doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de câncer¹. A prevalência do excesso de peso corporal tem sido expressiva e, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 650 milhões de indivíduos com 18 anos de idade ou mais tinham obesidade no ano de 2016, valor este equivalente a 13% da população mundial².

A epidemia de obesidade tem crescido em todo o mundo, principalmente entre os países desenvolvidos. Assim, a distribuição da prevalência deste diagnóstico nutricional entre os continentes do globo terrestre tem ocorrido de forma heterogênea, sendo menos observada no sudeste asiático (4,7%), enquanto na região das Américas atinge valores preocupantes do ponto de vista de saúde pública (28,6%)³.

1.2 ESTIMATIVAS DA PREVALÊNCIA DA OBESIDADE NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no ano de 2019, abrangeu a avaliação antropométrica de uma subamostra de domicílios em todo o território brasileiro e, nessa pesquisa, foram realizadas as medidas do peso corporal e estatura de indivíduos de ambos os sexos e idade igual ou superior a 18 anos, a fim de diagnosticar o estado nutricional pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC)⁴. Nos resultados deste inquérito, observou-se a prevalência de 60,3% de excesso de peso, definido pelo $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ e 25,9% de obesidade, determinada pelo valor de $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$.

1.2.1 Diferenças entre os gêneros

A PNS de 2019 reportou prevalências de obesidade diferentes quando considerado o sexo dos avaliados. Assim, a obesidade foi mais prevalente nas mulheres (29,5%) do que nos homens (21,8%) de todas as idades e esse valor aumentou progressivamente entre os grupos etários conforme o aumento da idade, atingindo 30,2% para o sexo masculino e 38,0% para indivíduos do sexo feminino com idades entre 40 e 59 anos. Em contrapartida, foi mostrado o declínio desses valores no grupo de idosos (idade acima de 60 anos), com prevalência de 21,2% para os homens e 27,5% para as mulheres⁴.

1.2.2 Diferenças Territoriais

A grande extensão territorial do Brasil e sua diversidade cultural são fatores que podem modificar os valores de prevalência da obesidade entre as diferentes macrorregiões do país. Deste modo, a partir de uma perspectiva epidemiológica, é de suma importância a identificação e avaliação das regiões brasileiras que apresentam as prevalências de obesidade mais críticas, bem como de seus determinantes ambientais, comportamentais e de estilo de vida.

O VIGITEL é um inquérito nacional de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, na qual o peso corporal e a estatura foram autorrelatados por telefone. De acordo os resultados mais recentes do VIGITEL⁵, conduzido no ano de 2020, o conjunto das 26 capitais brasileiras e o Distrito Federal teve a prevalência de 21,5% de obesidade, sendo o menor valor verificado em Goiânia (14,8%), seguida de São Luís (16,8%), Palmas (16,9%), Belo Horizonte (17,1%) e Florianópolis (17,6%); Manaus (24,9%) apresentou a maior prevalência de obesidade do país, seguida de Cuiabá (24,0%), Rio de Janeiro (23,8%), São Paulo (22,5%) e Recife (23,3%). Nestes recortes da população brasileira, verificam-se capitais de estados de diferentes macrorregiões do país, tanto nos destaques positivos quanto nos negativos, não sendo observado o predomínio de capitais pertencentes à mesma macrorregião do Brasil.

1.2.3 Diferenças Entre Zonas urbanas e Zonas Rurais

Até o momento poucos trabalhos descreveram as diferenças das prevalências de obesidade entre os meios urbano e rural. Martins-Silva et al ⁶ compilaram os dados da PNS do ano de 2013 e verificaram a associação entre a situação de domicílio (urbano ou rural) e as prevalências de obesidade geral e abdominal, diagnosticadas pelo cálculo do IMC e pela medida do perímetro da cintura, respectivamente. Foram utilizados os dados de 59.226 indivíduos, de ambos os sexos, que apresentaram prevalência de 20,7% de obesidade geral e 38% de obesidade abdominal. Após ajustes para idade e cor da pele, os achados deste estudo indicaram o risco significativamente menor de obesidade geral para os homens que viviam em áreas rurais das regiões Norte e Nordeste, além do menor risco de obesidade abdominal nas zonas rurais de todas as macrorregiões. Em contrapartida, a população feminina não apresentou diferenças nas prevalências de obesidade entre as áreas de domicílio, porém as mulheres da zona rural da região Centro-Oeste exibiram risco significativamente maior de apresentar obesidade abdominal^{7,8}.

1.3 MODERNIZAÇÃO DO ESTILO DE VIDA E TRANSIÇÃO NUTRICIONAL

A transição nutricional no Brasil ocorreu nas últimas décadas, e foi caracterizada pelo declínio da prevalência de desnutrição proteico-calórica (DPC) e o aumento substancial das prevalências de sobrepeso e obesidade nos inquéritos nacionais realizados entre os anos de 1975 e 2019⁸. A DPC reduziu de 9,1% no ano de 1975 para 2,5% em 2019 entre os homens adultos e de 12,2% para 3,4% entre as mulheres. Neste mesmo intervalo de tempo, o percentual de indivíduos com obesidade na população brasileira aumentou de 3,0% para 22% entre os homens e de 9% para 30% entre as mulheres. Esse incremento expressivo na prevalência de obesidade tem ocorrido principalmente devido às mudanças comportamentais desfavoráveis da população brasileira, como o aumento da disponibilidade, acessibilidade e consumo de produtos alimentícios ultraprocessados de alta densidade energética e baixa qualidade nutricional, bem como a elevação do nível de sedentarismo⁸.

Ao longo das últimas décadas a modernização e incorporação de novas tecnologias na rotina da vida comum e vida de trabalho provocaram significativas transformações do estilo de vida em todo o mundo, levando ao aumento do sedentarismo e redução dos esforços físicos em atividades laborais. Isso tem apresentado repercussões negativas ao estado saúde, caracterizadas pelo maior acometimento por DCNT e o aumento da prevalência de obesidade⁹.

Essa mudança de estilo de vida foi evidenciada pelos dados do VIGITEL do ano de 2019, no qual dois a cada três brasileiros eram sedentários e um a cada cinco entrevistados havia consumido cinco ou mais alimentos ultraprocessados no dia anterior à entrevista¹⁰.

1.4 ESTIMATIVAS DA PREVALÊNCIA DA OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

O excesso de peso infantil é um alarmante problema mundial de saúde pública e o estilo de vida moderno tem elevado a prevalência da obesidade em crianças e adolescentes. No cenário mundial, a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes com idades entre cinco e dezenove anos foi de 6,8% no ano de 2016 e esse número aumentou progressivamente, quando comparado com os anos de 2010 (4,9%) e 2000 (2,9%)¹¹.

O atlas da obesidade infantil no Brasil, divulgado em sua versão preliminar pelo Ministério da Saúde no ano de 2019¹², revelou as seguintes prevalências de obesidade: 7,9% das crianças menores de anos de idade; 6,5% das crianças de dois a quatro anos; 8,4% e 4,8% das crianças de cinco a nove anos com obesidade e obesidade grave, respectivamente. Além disso, os dados mostraram que três a cada dez crianças com idades entre cinco e nove anos apresentaram excesso de peso corporal.

O estudo ERICA (Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes) foi conduzido nos anos de 2013 – 2014 com a participação de 73.399 adolescentes de 12 a 17 anos de todo o território brasileiro¹³. Aproximadamente 25% dos avaliados nessa pesquisa apresentavam excesso de peso corporal, dos quais 8,4% apresentavam obesidade.

A PNS de 2019 reportou os resultados da avaliação antropométrica de adolescentes de 15 a 17 anos de idade, dos quais 19,4% tinham excesso de peso e 6,7% tinham obesidade⁴.

1.5 PERSPECTIVAS FUTURAS

A epidemia de obesidade teve seu crescimento impulsionado nas últimas décadas como efeito da modernização do estilo de vida, globalização do sistema de produção de alimentos e enfraquecimento das culturas alimentares locais. A prevenção e tratamento da obesidade permanecem como um grande desafio de saúde pública e, se nada for modificado, as projeções indicam que a expansão dessa epidemia deve continuar expressiva em todo o mundo e cerca de 1.12 bilhão de indivíduos terão obesidade no ano de 2030, seguindo uma nova tendência secular¹⁴. Ademais, o Brasil poderá ocupar a 5ª posição no *ranking* de países com as maiores prevalências de obesidade infantil¹¹ o que pode impactar de forma negativa na saúde dos adultos jovens, visto que o horizonte clínico para o desenvolvimento de DCNT seria cada vez mais precoce e com ausência de ações de saúde que visem a prevenção de complicações associadas, o impacto em termos econômicos e sociais seria bastante significativo, pois implicaria em redução de força de trabalho e piora da qualidade de vida deste estrato da população.

2 ETIOLOGIA

O aumento expressivo da prevalência de obesidade em nível mundial, incluindo países desenvolvidos e economias consideradas em transição, suscita a questão de que muitos fatores estariam determinando esta epidemia.

Considerando-se que o padrão genético da espécie humana não poderia ter sofrido mudanças importantes em poucas décadas, certamente os fatores ambientais estariam no modelo explicativo deste aumento, contudo ao se avaliar clinicamente o indivíduo com obesidade, deve-se considerar que diversos fatores genéticos predisponentes podem estar desempenhando papel importante no desequilíbrio energético determinante do excesso de peso corporal¹⁵.

2.1 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL E OBESIDADE

A obesidade pode ser compreendida enquanto resultante do fenômeno da transição nutricional, este se caracteriza pela modificação nos padrões de distribuição dos agravos nutricionais de uma população considerando um determinado período de tempo, ou seja, observa-se redução na prevalência de doenças atribuídas ao subdesenvolvimento e o aumento daquelas relacionadas à modernidade, assim teríamos a substituição de casos de subnutrição para obesidade¹⁶. Esse processo tem como determinantes as mudanças que vêm ocorrendo nos padrões de alimentação e de atividade física das populações e que se correlacionam com mudanças econômicas, sociais, demográficas e relacionadas à saúde decorrentes do processo de modernização mundial^{16,17}. Este processo começou a ser observado no início da década de oitenta e com a expansão dos casos de diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e obesidade de forma global atentou-se para o fato de que a modernização da sociedade poderia ter relação direta com aumento da morbimortalidade por DCNTs¹⁶. Para Fischler¹⁸, a modernização das sociedades promoveu a reorganização dos hábitos cotidianos do homem contemporâneo e fez surgir um novo modo de vida, no qual a oferta e o consumo de alimentos aumentaram expressivamente e houve demarcado desenvolvimento da tecnologia alimentar que permitiu maior produção e acesso aos alimentos industrializados.

As modificações na alimentação referem-se à crescente incorporação pela população da denominada “dieta ocidental”. Esta pode ser caracterizada como um padrão dietético rico em gordura (principalmente saturada e *trans*), açúcares e alimentos refinados, aumento do consumo de alimentos de origem animal e, em contrapartida, com consumo reduzido de verduras, legumes, frutas, leguminosas e grãos integrais^{19,20,21}. Por outro lado, a redução da atividade física, do lazer ativo e a adesão ao estilo de vida sedentário devem-se as alterações nos tipos de trabalho e no modo de vida da população²².

No Brasil, estas mudanças foram classicamente descritas no estudo de Mondini e Monteiro²³ destacando as modificações no padrão de alimentação da população brasileira entre os anos de 1961/63, 1975/76 e 1987/88. As modificações observadas referem-se ao menor aporte de carboidratos no consumo energético total e sua substituição por gorduras, principalmente as de vegetal, o consumo excessivo de açúcar refinado e insuficiente de carboidratos complexos e fibras. No que diz respeito à prática de atividade física, ainda segundo esses autores, houve transformações na estrutura das ocupações de trabalho devido à mecanização dos processos de trabalho e o aumento da participação da população no setor terciário da economia, cujas ocupações requerem menor demanda energética que nos demais setores, tais como o secundário e primário. No que se refere ao lazer ativo, pode-se relacionar o maior número de horas gastos em atividades deste tipo (caminhadas, passeios de bicicleta e jogos) está relacionado ao aumento de até quatro anos na expectativa de vida independente dos valores de IMC do indivíduo, podendo alcançar incrementos de sete anos naqueles com peso corporal adequado²⁴.

Entretanto, torna-se importante ressaltar que, apesar do aumento da obesidade no Brasil, agravos relacionados à carência de nutrientes, tais como a subnutrição, deficiência de vitaminas A e D e as anemias carenciais por deficiência de ferro e ácido fólico ainda são relevantes, especialmente nos estratos de menor renda e em regiões de menor desenvolvimento socioeconômico, sendo este paradigma é uma característica marcante da transição nutricional no Brasil²⁵.

2.2 FATORES GENÉTICOS E OBESIDADE

2.2.1 Obesidade monogênica

As principais causas monogênicas da obesidade foram identificadas em estudos experimentais e se associam hiperfagia, regulação do gasto energético e controle do peso corporal. Dentre as alterações genéticas encontradas em humanos destacam-se os defeitos nos genes:

- Do receptor de leptina (modelo *db/db*);
- Da leptina (modelo *ob/ob*);
- Agouti (modelo *Yellow*).

E ainda foram identificados outros genes relacionados à obesidade severa têm sido descritos em caucasianos, como mutações no receptor de melanocortina 4 (MC4-R), no receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR-gama) e no gene da proopiomelanocortina (POMC)²⁶.

Sabe-se que o adipócito, além da função de armazenamento de gordura, desempenha papel endócrino, produzindo hormônios que influenciam nos centros de regulação energéticos localizados no hipotálamo²⁷.

A leptina é secretada pelo adipócito e atua no hipotálamo estimulando os neurônios produtores de POMC, que é clivada produzindo o (alfa) hormônio estimulador do melanócito, agonista potente do MC4-R. Quando o MC4-R está ligado ao agonista, as vias neurais anorexigênicas são estimuladas promovendo redução do apetite e conseqüentemente da ingestão alimentar. Enquanto as vias orexigênicas sofrem “*down-regulation*” pela leptina, que inibe a produção da proteína relacionada com o agouti (*agouti-related protein*), que é antagonista do MC4R²⁷.

A leptina reduz o apetite por inibir a formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo Y (NPY), e por promover o aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio estimulante de a-melanócito (a-MSH) e o hormônio liberador de corticotropina (CRH)^{28,29}.

Na regulação do peso corporal este hormônio atua diretamente devido ao seu papel na inibição do apetite e no aumento do gasto energético, sua secreção é proporcional a massa total de tecido adiposo, sendo assim quanto maior for o estoque de gordura do organismo, maior será a síntese de leptina objetivando gerar equilíbrio energético. Além do percentual de tecido adiposo corporal, a taxa de síntese varia de acordo com a localização anatômica do adipócito, pois a gordura subcutânea apresenta maior produção de leptina do que a visceral. Outros fatores influenciam na leptinemia, tais como gênero (mulheres possuem maior concentração de leptina circulante do que homens), jejum, exercício físico moderado, frio, tabagismo, hormônio do crescimento e hormônios tireoidianos diminuem as concentrações deste hormônio e a hiperglicemia, hiperinsulinemia, elevação na concentração de citocinas pró-inflamatórias, estrógenos e glicocorticoides aumentam a leptinemia^{30,31}. O ciclo circadiano também possui uma contribuição forte nesta produção, pois ao longo do dia as concentrações são variadas, sendo evidenciado um pico próximo da meia-noite, assim observou-se que indivíduos que dormem pouco possuem uma produção diminuída de leptina, tendendo à obesidade devido a diminuição da saciedade³².

Concluindo a relação da leptina com a obesidade é dada por duas vias: deficiência na produção da leptina pelos adipócitos ou possui uma resistência à sua ação, fazendo com que não se estabeleça o equilíbrio esperado entre consumo e gasto energético com conseqüente desenvolvimento da obesidade³³.

As mutações do receptor MC4 são as causas monogênicas mais comuns de obesidade com prevalência de aproximadamente 6% dos pacientes com obesidade grave e com início na infância, em estudo com quinhentos pacientes, cerca de vinte e nove apresentaram mutações no receptor MC4, sendo que todos homozigóticos para a mutação apresentavam obesidade grave. Nestes pacientes, além da obesidade de manifestação precoce e hiperfagia, observou-se aumento da massa magra, da

densidade mineral óssea, crescimento acelerado e hiperinsulinemia, sem qualquer evidência de hipogonadismo³⁴.

Os PPARs têm sido estudados pelas evidências que demonstram importante papel na diferenciação dos adipócitos, metabolismos glicídico e lipídico, além do controle vascular. O PPAR-gama parece ser o regulador principal da diferenciação dos adipócitos, com estímulo para aumento ou diminuição da expressão de vários genes. Os efeitos benéficos de agonistas dos PPARs foram demonstrados em estudos clínicos em coronariopatas com melhora do perfil metabólico e inflamatório²⁹.

Outros fatores envolvidos na gênese da obesidade são a colecistocinina (CCK), a grelina, o NPY e o peptídeo YY, que são substâncias envolvidas no controle da ingestão alimentar. A CCK e o peptídeo YY são liberados pelo trato digestório e inibem a ingestão alimentar, promovendo a saciedade após uma refeição. O NPY é sintetizado no sistema nervoso central e estimula a ingestão. A redução na insulinemia e leptinemia ativa os neurônios produtores de NPY no hipotálamo e o aumento nas concentrações de leptina inibem sua síntese. A grelina é um hormônio gastrointestinal estimulador do apetite que compõe os sistemas de regulação do peso corporal, sendo assim a produção excessiva de grelina pode levar à obesidade³⁰.

Dentre as síndromes genéticas associadas com a obesidade, as que têm associação melhor descrita são resultantes de defeitos de um gene único, tais como a síndrome de Prader-Willi (SPW) e a síndrome de Bardet-Biedl (SBB). Na SPW, a expressão do gene depende do progenitor de origem, ocorrendo na ausência de uma expressão normal dos genes da região cromossômica 15q11-q13. A SPW caracteriza-se por retardo constitucional, hipogonadismo, disfunção hipotalâmica e obesidade grave hiperfágica³⁵.

A SBB é uma doença genética caracterizada por obesidade, retinopatia pigmentada, polidactilia, atraso mental, hipogonadismo e manifestações renais. A mutação mais comum é a do gene SBB1, localizado no 11q13. A maioria dos casos se apresenta com um padrão de herança do tipo autossômico recessivo³⁶.

2.2.2 Obesidade poligênica

A influência genética mais comumente manifestada para a obesidade é a poligênica, conferindo a certos indivíduos uma susceptibilidade resultante de fatores genéticos que podem se inter-relacionar de forma bastante complexa, o que torna difícil o estudo da influência individual destes genes em grupos populacionais.

Em modelos experimentais foram identificadas centenas de genes que podem se expressar de forma diferenciada em resposta a dietas hiperlipídicas. Embora os marcadores genéticos já tenham

sido relacionados com a obesidade e suas conseqüências metabólicas, as interações específicas entre genótipo e fenótipo nas formas poligênicas de obesidade permanecem pouco compreendidas³⁷.

A suscetibilidade individual para obesidade pode se relacionar a mutações genéticas que alteram a homeostase energética e a deposição de gordura, contudo para grande maioria dos indivíduos com obesidade grave a mutação monogênica pode não ser identificada e a suscetibilidade genética pode resultar do impacto cumulativo de inúmeras variantes genéticas reunidas em um modelo poligênico^{37,38}.

Em estudo do genoma publicado em 2015 quantificou-se cerca de dois milhões de variantes genéticas comuns ao IMC. Sendo que nenhuma das variantes individuais foi responsável pelo fenótipo e a associação mais forte foi observada com aumento de um quilograma para cada alelo de risco herdado, sendo esta associação de efeito clínico modesto^{38,39}.

Pode-se assim inferir que a maioria dos casos de obesidade é resultante de uma complexa relação de fatores poligênicos em um ambiente obesogênico.

2.2.3 Obesógenos

Os obesógenos são definidos como compostos químicos estranhos ao organismo que agem de forma deletéria no metabolismo lipídico e podem promover a obesidade. Também são conhecidos como desreguladores endócrinos que influenciam negativamente na adipogênese, no equilíbrio energético, na taxa metabólica basal e nos mecanismos de controle da saciedade e apetite. Evidências científicas denotam que a exposição humana pode iniciar no útero e seu impacto pode afetar gerações futuras⁴⁰.

Pode-se citar como exemplos de obesógenos: o bisfenol A (BPA) e os ftalatos encontrados em embalagens de alimentos e bebidas e que podem migrar para os alimentos. O BPA é um composto sintético usado para fazer o plástico de policarbonato e resinas epóxi que revestem latas de alimentos e bebidas. Tem estrutura química semelhante ao estradiol, que é o principal hormônio sexual feminino e assim o BPA se liga facilmente aos receptores de estrogênios no corpo. Os ftalatos são um grupo de produtos químicos sintéticos usados para tornar os plásticos mais duráveis e flexíveis. O ftalato mais comum é o Di-2-etihexil-ftalato (DEHP), uma substância química que se liga a receptores de andrógenos, o principal hormônio sexual masculino. Isso prejudica a síntese de testosterona, resultando em efeitos antiandrogênicos que podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade. Assim, como com o BPA, ainda são necessários mais dados para aprender mais sobre como os ftalatos podem afetar a saúde humana⁴¹.

2.3 TEORIA DO *SET POINT* E OBESIDADE

O peso corporal é resultante de efeitos genéticos (DNA), efeitos epigenéticos (características hereditárias que não envolvem mudanças no DNA) e o meio ambiente. Os aspectos biológicos da obesidade envolvendo a influência genética e o controle metabólico tem sido discutido e neste sentido a teoria da economia energética (teoria do *set point*) vem sendo apontada como possível contribuinte para o desenvolvimento da obesidade⁴².

Segundo esta teoria, em situações de adversidades biológicas e sociais em que ocorre o déficit energético, o organismo acionaria uma série de mecanismos metabólicos adaptativos, que visa promover a redução no gasto energético como estratégia de sobrevivência. Essa adaptação resulta em um novo ponto de equilíbrio, em que o gasto e a ingestão energética são inferiores ao normal. Nesta situação, qualquer aumento na ingestão alimentar pode resultar em ganho de peso, devido à maior eficiência metabólica adquirida⁴².

Para além do controle de peso corporal há evidências científicas de que haja influência dos componentes da composição corporal, principalmente do tecido adiposo, sendo observado que a distribuição tecidual é programada geneticamente e/ou epigeneticamente⁴³.

Diante da epidemia de obesidade pode-se sugerir que existem fatores que influenciam negativamente neste sistema de regulação de peso corporal, promovendo uma ineficiência biológica frente a um ambiente promotor da obesidade. Esta ideia está em acordo com os estudos experimentais utilizando as dietas de cafeteria (composição semelhante à dieta ocidental), onde os animais apresentavam hiperfagia com perda de controle da ingestão alimentar, ganho de peso progressivo e obesidade⁴⁴.

Ao analisar esta teoria de forma ampliada, temos evidências de que existe um controle biológico ativo no peso corporal e mais especificamente na composição corporal e um ponto de ajuste que permitiria ao indivíduo manter um peso estável mediante o consumo de uma dieta saudável e por outro lado este controle poderia estar reduzido com a ingestão da dieta ocidental (hipercalórica, rica em gordura saturada e açúcares refinados)⁴⁵.

2.4 FATORES AMBIENTAIS E OBESIDADE

A ocidentalização dos hábitos alimentares no mundo e o crescente sedentarismo são os fatores primordiais que associados as influências genéticas individuais se relacionam com o aumento dos casos de obesidade⁴⁵.

A dieta típica ocidental é caracterizada por ter baixo consumo de frutas, vegetais e grãos integrais, sendo rica em gorduras saturadas e trans, sal e açúcar refinado, normalmente inclui consumo de grandes porções de alimentos e, portanto, é hipercalórica^{32,33}. Este excesso de açúcar é

principalmente representado por bebidas adoçadas (cerca de 50% do consumo) e as outras fontes incluem biscoitos, bolos e doces. Embora frutas e vegetais também contenham açúcares naturais, eles fornecem vitaminas, minerais e antioxidantes, enquanto os açúcares adicionados contribuem apenas com o excesso calórico⁴⁶.

Além da identificação de padrões alimentares associados a obesidade, importante destacar que nos últimos anos os sistemas alimentares sofreram mudanças marcantes devido aos avanços no processamento e tecnologia de alimentos que resultaram em maior disponibilidade, acessibilidade e comercialização de produtos altamente processados. Estes métodos alteraram estrutura, conteúdo nutricional e sabor dos alimentos implicando em efeitos deletérios na saúde global e relacionando-se com o ganho de peso progressivo⁴⁷. A tendência atual é de que padrões dietéticos tradicionais que se caracterizam pela presença de alimentos integrais e/ou minimamente processados, com ênfase na culinária caseira estejam sendo substituído por dietas compostas por produtos alimentícios industrialmente processados^{48,49}. Para o estudo do efeito do processamento de alimentos na qualidade nutricional e na saúde da população, foi proposta em 2010 uma classificação de alimentos que permite a distinção entre os diferentes tipos de processamento. Esta foi definida como NOVA, propondo a classificação dos alimentos em quatro grupos de acordo com a natureza, extensão e finalidade do processamento industrial, o primeiro grupo seria do não processado ou minimamente processado definido por partes de plantas e/ou animais que não foram industrialmente alterados (sem adição de gordura, açúcar e /ou sal); o segundo grupo seriam as substâncias processadas extraídas dos alimentos não processados, como óleo e açúcar ou obtidos da natureza, como o sal. São ingredientes culinários normalmente não consumidos isolados, mas que são utilizados em combinação com alimentos não processados e minimamente processados para compor receitas e refeições. No terceiro grupo estariam os alimentos processados produzidos pela adição de sal, óleo, açúcar e outros ingredientes culinários, estes permanecem como versões modificadas de alimentos não processados e incluem as frutas e vegetais enlatados e carnes defumadas ou curadas e no quarto grupo estariam os alimentos ultraprocessados definidos como multi-ingredientes e formulações industriais que incluem bebidas adoçadas com açúcar, pães embalados, doces, sorvetes, cereais matinais e refeições congeladas pré-preparadas^{49,50}.

Em revisão sistemática de literatura, foram incluídos cinco estudos que objetivaram avaliar a associação do consumo de alimentos ultraprocessados e obesidade, sendo observado aumento do IMC após ajuste de demais variáveis importantes para regulação do peso corporal como idade, sexo, nível de atividade física e ingestão de frutas e legumes. Estes incrementos nos valores desse índice promoveram o sobrepeso e a obesidade nas populações estudadas⁵¹.

Pode-se indicar que características nutricionais específicas dos alimentos ultraprocessados têm sido propostas como promotoras da obesidade, independente do conteúdo nutricional. Estes alimentos são altamente palatáveis, embalados em grandes porções e comercializados de forma persuasiva com grande incentivo da mídia para promover seu consumo excessivo. Além disso, as características físicas e estruturais destes alimentos podem resultar em menor potencial de saciedade e maior resposta glicêmica. Os ultraprocessados pela conveniência de serem prontos para o consumo podem alterar os padrões de consumo, propiciando o comer enquanto se executa outras atividades, tais como assistir televisão e trabalhar, estes comportamentos alimentares promovem ingestão rápida e desatenta dos alimentos, propiciando consumo excessivo^{52,53}.

Em relação à composição nutricional, estudos mostraram que a associação entre ingestão de alimentos ultraprocessados e obesidade permanecia significativa, mesmo após ajuste para consumo de gordura saturada e *trans*, açúcares adicionados, sal e fibras. Os autores sugerem que apenas a composição nutricional não seria suficiente para explicar o efeito dos alimentos ultraprocessados nos processos de ganho de peso contínuo e no desenvolvimento do sobrepeso e obesidade em indivíduos eutróficos⁵⁴.

Os fatores ambientais incluem ainda a prática de atividade física e os estudos que examinam o impacto do exercício físico associado a dietas restritas em energia observaram maior perda de peso quando em comparação com intervenções apenas com incremento da atividade física. A literatura indica que a participação em pelo menos 150 minutos de atividades com intensidade moderada seria o recomendado para manutenção do peso corporal⁵⁵.

Em relação ao balanço energético parece óbvio que o peso corporal não se modifica se ao longo de um determinado período de tempo, a ingestão energética e o gasto metabólico sejam iguais. Em estudo que examinou padrões de atividade física em população com estilo de vida agrário com medida de 18.000 passos por dia que quando comparados a adultos com outros hábitos de vida com média de 5.000 passos por dia, observou-se ganho de peso anual significativamente maior no segundo grupo de indivíduos⁴². De modo semelhante, um grupo de pesquisadores estimou que a atividade física ocupacional reduziu em média de cerca de 142 kcal/dia desde a década de 60., o que de forma isolada poderia explicar o ganho de peso na população^{56,57}.

Em síntese, a mudança no padrão de estilo de vida associando adoção de padrões alimentares saudáveis e aumento da atividade física diária pode refletir na regulação eficiente do peso corporal e no melhor aproveitamento dos mecanismos biológicos intrínsecos para modular o balanço energético, reduzindo a necessidade de restrições energéticas exageradas. Finalmente, em nosso ambiente atual, manter o peso corporal saudável requer o uso de habilidades cognitivas e mudanças comportamentais

para propiciar a combinação de ingestão com o gasto energético e assim superar a tendência biológica para hiperfagia e sedentarismo. De modo simultâneo, é preciso implementar esforços individuais e coletivos para mudança do ambiente físico que propiciem escolhas mais saudáveis e acessíveis a população.

REFERÊNCIAS

Felisbino-Mendes MS, Cousin E, Malta DC, Machado ÍE, Ribeiro ALP, Duncan BB, et al. The burden of non-communicable diseases attributable to high BMI in Brazil, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study. *Popul Health Metrics*. 2020;18(S1):18.

World Health Organization. *World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. 2022.

World Health Organization. Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30 (age-standardized estimate) (%) [Internet]. [citado 29 de maio de 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi-30-(age-standardized-estimate)-(-))

IBGE. *Pesquisa nacional de saúde: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas: Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento.; 2020. 66 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2020: 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 2020*. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 124 p.

Martins-Silva T, Vaz J dos S, Mola CL de, Assunção MCF, Tovo-Rodrigues L. Prevalências de obesidade em zonas rurais e urbanas no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22:e190049.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, organizador. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, grandes regiões e unidades da Federação*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE; 2015. 98 p.

Conde WL, Silva IV da, Ferraz FR. Undernutrition and obesity trends in Brazilian adults from 1975 to 2019 and its associated factors. *Cad Saúde Pública*. 2022;38(Sup 1: e00149721).

Seaman DR. Weight gain as a consequence of living a modern lifestyle: a discussion of barriers to effective weight control and how to overcome them. *Journal of Chiropractic Humanities*. 2013;20(1):27–35.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigitel Brasil 2019: 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 2019*. Ministério da Saúde; 2020.

World Obesity Federation. *Atlas of Childhood Obesity*. London: World Obesity Federation; 2019. 211 p.

Brasil. Ministério da Saúde. *Atlas da Obesidade Infantil no Brasil*. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.

Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MCC, Abreu G de A, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 31 de maio de 2022];50(suppl 1).

Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431–7.

Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012; 37(5):730-2.

Barry M, Popkin, LSA, Shu,W. Now and Then: The Global Nutrition Transition: The Pandemic of Obesity in Developing Countries. *Nutr Rev*. 2012; 70(1): 3–21.

Wanderley, EM & Ferreira, V.A. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15(1): 185-194.

Fischler C. Gastro-nomia e gastroanomia: sabedoria do corpo e crise biocultural da alimentação contemporânea. In: Contreras J, organizador. *Alimentación y Cultura: Necesidades, Custos y Costumbres*. Ciencias Humanas e Sociales. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2015.

Popkin BM, Nielsen SJ. The sweetening of the world’s diet. *Obes Res*. 2013; 11:1325–1332.

Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat Intake and Mortality: A Prospective Study of Over Half a Million People. *Arch Intern Med*. 2009; 169:562–571.

Du S, Lu B, Zhai F, Popkin BM. A new stage of the nutrition transition in China. *Public Health Nutr*. 2012; 5: 169–174

Batista Filho M, Rissin A. Nutritional transition in Brazil: geographic and temporal trends. *Cad Saude Publica* 2003; 19(1):181-191

Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. Da desnutrição para a obesidade – a transição nutricional no Brasil. In: Monteiro CA, organizador. *Velhos e novos males da Saúde Pública no Brasil: a evolução do país e de suas doenças*. São Paulo: Hucitec; 2000.

Moore, SC et al. Leisure Time Physical Activity of Moderate to Vigorous Intensity and Mortality: A Large Pooled Cohort Analysis. *PLOS Medicine*. 2012; 9 (11);1001335e.

Escoda M. Para a crítica da transição nutricional. *Cien Saude Colet* 2012; 7(2): 219-226.

Uenara, MH & Mariosa, L.S.S. Etiologia e História Natural In: Zanella, M.T & Claudino, A.M. *Transtornos Alimentares e Obesidade*. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP-Escola Paulista de Medicina. São Paulo: Manole, p. 195-202, 2005.

Yeo, GS et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet*. 1998; 20;111–112.

Rah, A et al. The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology*.2006; 149; 815–827.

Santos JLM. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev Méd Chile*. 2009; 137: 1225-1234.

Robert ES, Feinle-Bisset, C, Lori, A, Horowitz, M, Beglinger, C, Geary, N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3–36): secretory controls and physiological roles in eating and glycemia in health, obesity and after rygb. *Physiol Rev*. 2017;97: 411– 463, 2017.

Freitas PC, Colato AS, Peres A, Camargo JL. Relação entre leptina, obesidade e exercício físico. *Clin Biomed Res* ;33(3).

Crispim CA, Zalcman I, Dáttilo M, Padilha HG, Tufik S, Mello MT. Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1041-9.

Farooqi, IS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003; 348:1085–1095

Bahia, L.; Aguiar, LGK.; Villela, NR.; Bottino, D.; Bouskela, E. O endotélio na Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006; 50 (2); 291-303.

Muscogiuri, G et al. Obesity in Prader–Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021; 44:2057–2070

Forsythe, E & Beales, PL. Bardet–Biedl syndrome. *European Journal of Human Genetics*. 2013; 21: 8–13

Clement K & Ferre P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res*. 2003; 53:721–725.

Khera, AV et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell*. 2019; 177(3): 587–596.

Locke AE et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015; 518: 197–206.

Grun, F. Obesogens. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(5):453-459.

Biemann, R & Blüher, M. Exposure to endocrine-disrupting compounds such as phthalates and bisphenol A is associated with an increased risk for obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021; 35 (5): 101546.

Müller, MJ, Westphal, AB, Heymsfield, SB. Is there evidence for a set point that regulates human body weight? *Medicine Reports*. 2010, 2:59.

O’Rahilly S & Farooqi IS. Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *Int J Obes*. 2008; 32:S55- S61.

Kevin, D & Hall, J.G. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology*. 2017;152(7): 1718–1727.

Bray, G, Frühbeck, G, Ryan, DH, Wilding, JPH. Management of obesity. *Lancet*, 2016;7:387;1947-56.

Varundeep R, Suguni Loku, DO, Galappaththy, MD, Sheetal Bulchandani, MD, Peminda K, Cabandugama, MD. Obesity and the Western diet: how We Got here. *Mo Med*. 2020; 117(6): 536–538.

Wartella EA, Lichtenstein AH, Boon CS. Institute of Medicine (US) Committee on Examination of Front-of-Package Nutrition Rating Systems and Symbols. *Front-of-Package Nutrition Rating Systems and Symbols: Phase I Report*. Washington (DC): National Academies Press (US); p. 4. Overview of Health and Diet in America. 2010.

Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, von Scholten BJ. Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep*. 2016; 5(4): 449–55.

Monteiro CA. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutr*. 2009; 12(5): 729–31.

Monteiro CA, Levy RB, Claro RM. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saude Publica* 2010; 26(11):2039-2049.

Poti, JM, Braga, B, Qin, B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health – Processing or Nutrient Content? *Curr Obes Rep*. 2017; 6(4): 420–431

Fardet A. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultraprocessed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct*. 2016; 7(5): 2338–46.

Robinson E et al. Eating attentively: a systematic review and meta-analysis of the effect of food intake memory and awareness on eating. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(4):728–42.



Mendonça, RD et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104(5):1433–40

Ozlem, C, Bülent, OY. Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol*. 2021,46(2):131-144.

Peters, JC, Wyatt, HR, Hill, JO. Energy Balance and Obesity. *Circulation*. 2012; 126(1): 126–132.

Church TS et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS ONE*. 2011; 6:e19657.

DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DA OBESIDADE: UMA ABORDAGEM INTEGRATIVA

  10.56238/livrosindi202436-002

Adryana Cordeiro

Pós-doutora em Nutrição Humana pelo Programa PPNG/Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Ciências pelo Programa de Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Mariana Luna

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

RESUMO

A obesidade é uma condição complexa e heterogênea, apresentando graus distintos de comprometimento de saúde, a depender de múltiplos fatores, como composição corporal, estilo de vida, comprometimento funcional, dentre outros. Contudo, o principal parâmetro utilizado para seu diagnóstico e estadiamento na prática clínica ainda é o Índice de Massa Corporal (IMC), ferramenta que apresenta limitações, como a incapacidade de distinguir a composição corporal e o padrão distribuição de gordura (visceral *versus* subcutânea), fatores muito mais influentes em aspectos cardiometabólicos que o peso corporal. Tendo isso em vista, a literatura científica tem trazido novas ferramentas capazes de proporcionar uma avaliação mais profunda da obesidade e que têm, inclusive, demonstrado maior capacidade preditora de desfechos de saúde que o próprio IMC. O presente capítulo irá abordar estas ferramentas, que são propostas inovadoras e de fácil aplicabilidade na prática clínica para avaliação e classificação da obesidade, favorecendo uma conduta mais assertiva.

Palavras-chave: Adiposidade visceral, Índice de massa corporal, Adiposidade corporal, Obesidade.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecidamente uma condição de ordem multifatorial. Fatores, genéticos, hormonais, comportamentais, ambientais, sociais, psicoemocionais, dentre outros, estão associados ao seu desenvolvimento e progressão. Tal conhecimento tem sido cada vez mais consolidado e estudos na área crescem a cada dia.

Em contrapartida, em termos de avaliação clínica do paciente com obesidade, essa condição, por muitas vezes, acaba sendo tratada de forma simplista, não respeitando sua real complexidade. Um exemplo dessa prática é a utilização do Índice de Massa Corporal (IMC) como único parâmetro de

diagnóstico e classificação de gravidade da obesidade. Tal conduta resume uma condição multifatorial a apenas dois parâmetros: o peso e a estatura.

Essa prática é potencialmente perigosa, ao se pensar na elaboração de estratégias para um cuidado efetivo do indivíduo com obesidade. Avaliações que não permitem que o profissional reconheça todos os fatores de risco apresentados por aquele paciente e os pontos alvo do tratamento. Assim, a conduta passa a ser baseada apenas na redução do peso corporal e de medidas, que não necessariamente refletem melhora de condição de saúde como um todo, além de favorecer a estigmatização da obesidade.

A adoção de uma avaliação e estratificação da obesidade que considere outros aspectos além do peso corporal, respeitando sua natureza multifatorial, permite também a detecção precoce de alterações, como em parâmetros bioquímicos, favorecendo uma intervenção imediata e evitando a progressão para estágios mais graves de comprometimento de saúde. Ou seja, no caminho de uma conduta assertiva, que realmente promova o cuidado de forma efetiva, é necessário considerar os diferentes riscos aos quais este indivíduo pode estar exposto, com a adoção de uma avaliação adequada, e este capítulo discorrerá sobre tal prática.

2 USO DO IMC PARA DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE

Devido à fácil e rápida aplicação, associada à ausência de custos, o IMC tem sido o parâmetro mais utilizado na prática clínica para diagnóstico, classificação e acompanhamento da obesidade. Resultante da divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros, tal cálculo pode ser aplicado e classificado desde a infância até a senescência¹.

Para população adulta em geral, utiliza-se os pontos de corte preconizados pela WHO, onde o excesso de peso é detectado a partir de 25 Kg/m² e estratificado, de acordo com a gravidade, em: sobrepeso e obesidade classes I, II e III (**Quadro 1**)². Além disso, de acordo com abordagens mais recentes, indivíduos com IMC ≥ 50 Kg/m² e ≤ 60 Kg/m² podem ser classificados com “Super Obesidade” e “Super-Super Obesidade”, respectivamente ^{3,4}. Já para idosos, o excesso de peso é identificado a partir do IMC ≥ 27 Kg/m², segundo preconizado pelo Ministério da Saúde⁵.

Para crianças e adolescentes, devido à variação de peso e estatura, o valor obtido através do cálculo do IMC deve ser aplicado em curvas de crescimento, onde Z-Escore ou Percentil são consultados para cada idade e sexo ⁶ (Fig. 1 e 2).

Figura 1. Classificação do IMC para idade em meninas, segundo o Z-score⁶

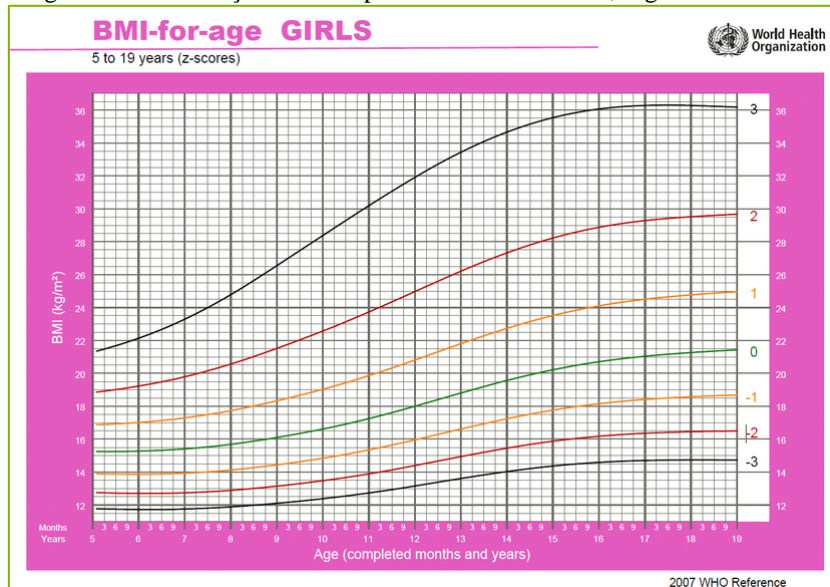
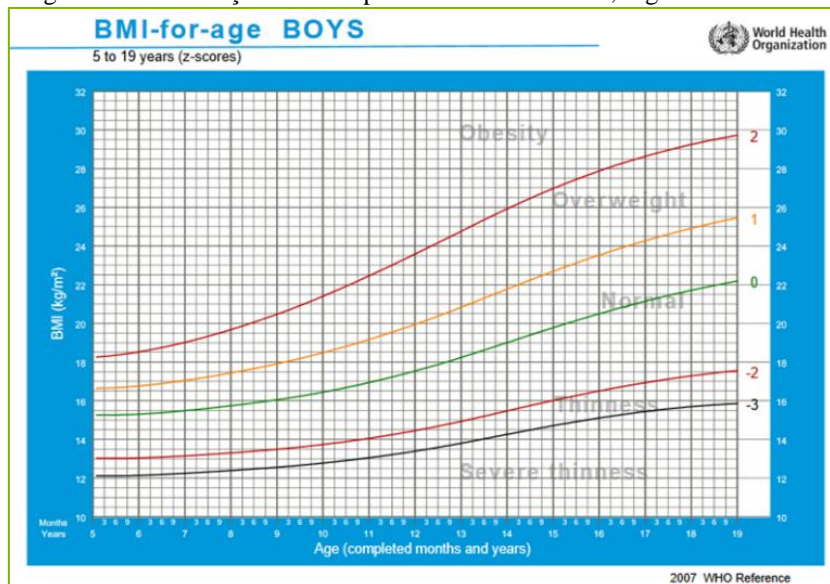


Figura 2. Classificação do IMC para idade em meninos, segundo o Z-score⁶



A classificação do IMC de acordo com esses valores pode ser observada no Quadro 1^{5,6}

O IMC é um bom indicador de excesso de adiposidade corporal em nível populacional, para estimativas da prevalência de obesidade e riscos associados. Porém, esse parâmetro apresenta limitações quando aplicado de forma individual². Diferenças com relação à etnia, sexo, composição e estrutura corporal, grau de atividade física, grau de hidratação corporal e idade são alguns pontos importantes que não são levados em consideração em seu cálculo.

Por isso, indivíduos distintos com um mesmo IMC não necessariamente apresentam a mesma proporção de gordura corporal e, conseqüentemente o mesmo grau de acometimento da saúde⁷. Isso ocorre porque a avaliação através do IMC, isoladamente, não permite a identificação do percentual

do peso que corresponde à massa livre de gordura e qual corresponde à adiposidade corporal, responsável pelos prejuízos à saúde.

Além de não quantificar a adiposidade corporal, o IMC não permite a avaliação do padrão de distribuição da mesma, ou seja, se a massa adiposa se acumula predominantemente de forma visceral ou subcutânea, central ou periférica. Tal limitação, ao pensar no acompanhamento do indivíduo, é extremamente importante, tendo em vista o caráter deletério da gordura visceral sobre a saúde humana, desde a eutrofia até o mais elevado grau de obesidade.

Quadro 1. Categorias de IMC de acordo com a World Health Organization (WHO)

IMC (Kg/m ²)	Classificação
18,50 – 24,99	Eutrofia
25,00 – 29,99	Sobrepeso
30,00 – 34,99	Obesidade Classe I
35,00 – 39,99	Obesidade Classe II
>= 40,00	Obesidade Classe III

Fonte: Adaptado de WHO, 2000 2

3 IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO DA ADIPOSIDADE CORPORAL NA CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE

A obesidade é um processo frequente, grave, complexo, recorrente e crônico, que representa um importante problema de saúde pública. O reconhecimento da obesidade como uma doença crônica baseada na adiposidade (*Adiposity Based Chronic Disease, ABCD*) é de particular relevância, estando em linha com a proposta do *European Association for the Study of Obesity (EASO)* de melhorar os critérios diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças CID-11 para obesidade com base em três dimensões: etiologia, grau de adiposidade e riscos para a saúde.

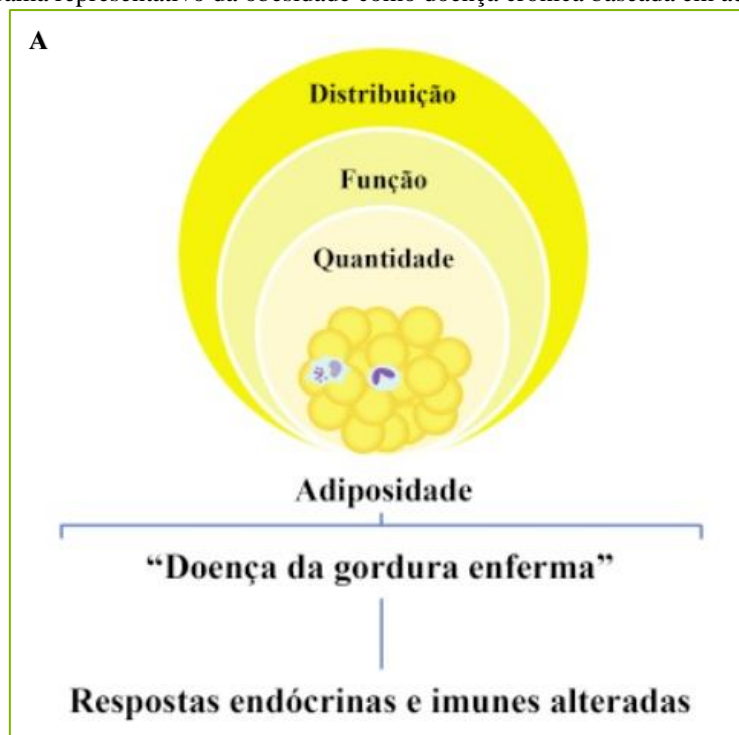
Como dito anteriormente, O IMC como uma medida única de obesidade não reflete toda a complexidade da doença. As complicações são determinadas principalmente por 2 processos patológicos, ou seja, forças físicas (“doença da massa gorda”), bem como respostas endócrinas e imunológicas (“doença da gordura enferma”), que estão inseridos em um contexto cultural e físico que leva a um estágio *Adiposity-based Chronic Disease (ABCD)* específico.

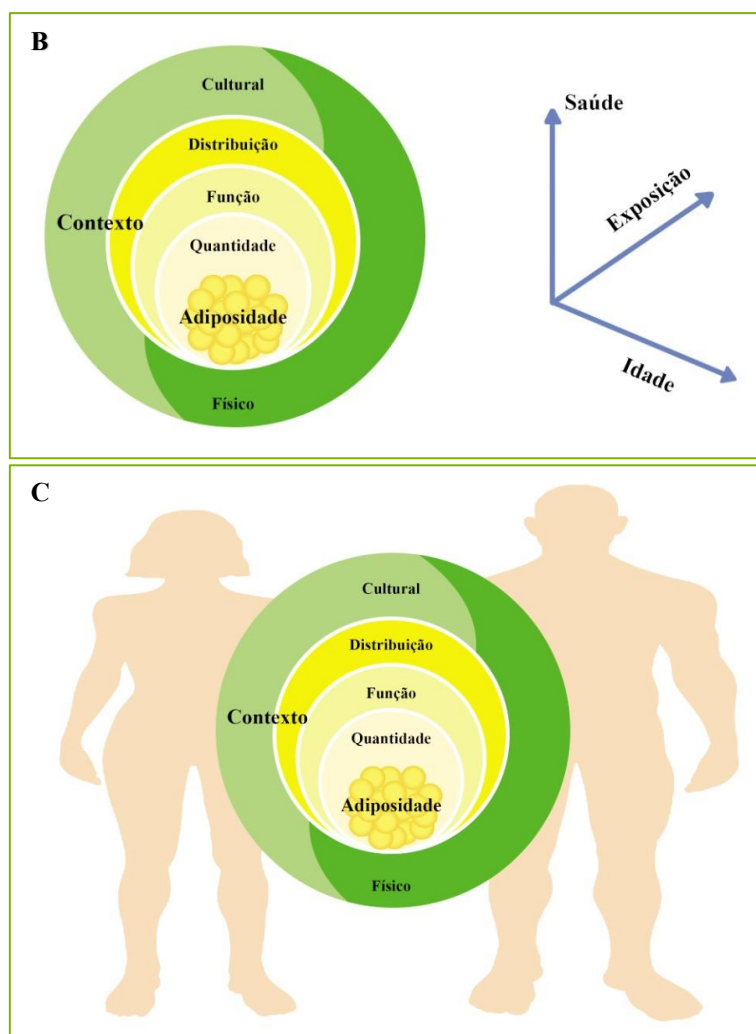
3.1 ABCD - ADIPOSITY-BASED CHRONIC DISEASE

No contexto do *ABCD*, o qual a obesidade é tratada como uma “doença crônica baseada na adiposidade”, e não como simplesmente um excesso de peso e/ou gordura corporal, a incorporação das características de “adiposidade” inclui a quantidade total, distribuição, bem como função do tecido adiposo. Na verdade, a massa de gordura corporal se correlaciona com complicações que incorporam desfechos clínicos adversos que nem sempre são refletidos adequadamente pelo IMC⁸.

A avaliação da distribuição da gordura corporal deve considerar a determinação do acúmulo relativo de depósitos de gordura visceral e ectópica ligados a distúrbios cardiometabólicos em comparação com a quantidade de tecido adiposo subcutâneo, incluindo gordura subcutânea superior (abdominal) e inferior (gluteofemoral), sendo esse último associado a potenciais efeitos cardiometabólicos protetores, quando a massa total de tecido adiposo é levada em consideração⁹. A funcionalidade do tecido adiposo está relacionada às suas propriedades mecânicas e secretoras, que se traduzem em sua capacidade de expansão e também no padrão de secreção das adipocinas. A disfunção do tecido adiposo está ligada a uma diminuição da expansibilidade dos adipócitos para acomodar o excesso de energia da dieta na forma de triglicerídeos, o que parece estar relacionado a alterações nas características da composição da matriz extracelular e fibrótica¹⁰, bem como inflamação crônica de baixo grau¹¹. Juntos, esses prejuízos têm efeitos locais e sistêmicos^{10,11}. Assim, um diagnóstico “baseado na adiposidade” permite uma análise mais específica das complicações determinadas pelo tecido adiposo disfuncional, com base na preponderância das evidências científicas¹².

Figura 3 - Diagrama representativo da obesidade como doença crônica baseada em adiposidade (ABC).





Legenda: Incorpora as características de adiposidade, incluindo a quantidade total, a distribuição, bem como a função do tecido adiposo tecido (a); o físico (ser humano, ambiente feito ou construído, ou seja, disponibilidade de alimentos, planejamento urbano, desreguladores endócrinos, etc.), cultural (aspectos sócio-político-econômicos, ou seja, costumes, atitudes em relação a comida, atividade física, cultura, etnia, crenças, política, desigualdades sociais e estigmatização, entre outros) e o contexto em que está embutido (b); junto com a carga clínica derivada do impacto do disfuncionamento da gordura ao longo do tempo, que leva ao desenvolvimento de complicações metabólicas e um estágio específico da doença de acordo com o gênero (c).

Fonte: Adaptado de Frühbeck G e colaboradores, 2019¹³.

3.1.1 Conteúdo e Distribuição de Gordura Corporal

O conteúdo e a forma de distribuição da gordura corporal, como dito anteriormente, estão diretamente associados a prejuízos cardiometabólicos, classicamente observados na obesidade ao longo de toda a vida, independentemente do peso. Indivíduos com o mesmo IMC, porém com quantidade e/ou distribuição de adiposidade diferenciados apresentam desfechos clínicos distintos, onde o maior percentual de gordura corporal e sua concentração na região visceral estão associados a maiores riscos¹⁴⁻¹⁸. Logo, tais parâmetros são essenciais para avaliar o grau de comprometimento e risco de saúde do paciente e acompanhá-lo, a fim de que sejam traçadas estratégias no plano de tratamento e detectados avanços.

Há vários métodos disponíveis para avaliação da composição corporal. No que tange à obesidade, é importante ressaltar que a utilização de dobras cutâneas, amplamente difundida na prática clínica, tem sua aplicabilidade limitada e são de difícil execução, a depender do grau de adiposidade. Assim, não é o mais indicado nessa população. Contudo, há outras formas de estimar conteúdo e distribuição de gordura com resultados mais fidedignos¹⁹.

Alguns métodos, embora mais acurados, considerados padrão ouro, como a Absorciometria com raios X de dupla energia (DEXA) e a Tomografia Computadorizada (TC), têm elevado custo e demandam sofisticada infraestrutura e recursos técnicos para sua manipulação e interpretação, com aplicabilidade também limitada na prática clínica. Porém, métodos mais simples e menos onerosos, como a Bioimpedância Elétrica (BIA), medidas antropométricas e índices calculados a partir destas têm sido correlacionados com TC e DEXA, mostrando boa capacidade preditora na população geral.

3.1.2 Bioimpedância Elétrica - BIA

A BIA permite a estimativa do conteúdo de gordura corporal de forma não invasiva, com boa reprodutibilidade e precisão, através do uso de um equipamento portátil e de fácil manuseio. Por isso, tem sido cada vez mais aplicada na prática clínica. Contudo, alguns cuidados devem ser tomados em tal avaliação, conforme observado no **Quadro 2**^{20,21}.

Quadro 2. Requisitos para a aplicação da Bioimpedância Elétrica

REQUISITOS
<ul style="list-style-type: none">• Calibração do aparelho regularmente realizada;• Eletrodos devem ser mantidos em recipientes fechados e protegidos do calor• Paciente deve estar em jejum de, no mínimo, quatro horas;• Não ter ingerido bebida alcoólica ou café nas últimas 12 horas antes do exame;• Não ter praticado atividade física ou sauna por, no mínimo, oito horas antes do exame;• Não ter utilizado diuréticos nas últimas 24h;• A bexiga deve ser esvaziada antes da realização do exame;• O exame deve ser realizado em temperatura amena;• A fase do ciclo menstrual deve ser observada;• Avaliação contraindicada para pacientes com marca passo ou próteses metálicas.

Fonte: Kyle et al., 2004;2004; Schiavo et al., 2020²⁰⁻²²

Esse método se baseia na diferença de condutividade elétrica entre os tecidos corporais para quantificá-los, devido à distinta quantidade de água e eletrólitos de cada um. Em sua aplicação, através de eletrodos posicionados no corpo do avaliado, há a emissão de uma corrente de eletricidade de baixa amplitude, não perceptível²⁰.

A depender do número de eletrodos utilizados, a BIA pode ser bi, tetra ou octapolar. A acurácia do modelo bipolar é menor se comparada aos outros, já que este se baseia na transmissão da corrente elétrica apenas entre os membros superiores ou inferiores, de acordo com a posição utilizada,

comprometendo a avaliação do conteúdo de gordura corporal total^{19,21,23}. Além disso, a corrente elétrica pode ser emitida em uma única onda ou múltiplas ondas com frequências distintas. De qualquer forma, após a passagem da(s) corrente(s) pelos tecidos, são obtidas duas variáveis: resistência (R), que significa a restrição ou voltagem perdida na passagem da corrente através do corpo, e reatância (Xc), que se refere ao armazenamento da corrente durante a passagem pelas membranas e pelo meio intracelular²⁰.

Ambas variáveis são aplicadas em equações de regressão para que se obtenha os resultados sobre composição corporal. Há inúmeras equações propostas na literatura ajustadas para fatores como gênero, idade, altura, peso e nível de atividade física. Estas são específicas para cada população e devem ser escolhidas corretamente, pois são determinantes para a acurácia do método. Contudo, a maioria das equações propostas até então são baseadas em populações de indivíduos em eutrofia, o que limita sua utilização em pacientes com obesidade^{19,20}.

Durante a aferição, é necessário que o indivíduo esteja em posição supina, com as pernas separadas e braços estendidos. Qualquer contato pele a pele, seja entre as pernas ou entre braços e torso, interfere nas variáveis e compromete os resultados. Tal aspecto merece atenção na obesidade. Nessa condição, pode não ser possível manter a separação entre as pernas, por exemplo. Nesse caso, uma alternativa levantada na literatura é a utilização de uma toalha seca entre as pernas do avaliado para evitar o contato^{19,21}.

Além disso, a elevada adiposidade e a alteração da hidratação corporal associadas à obesidade também interferem nas variáveis obtidas pela BIA. Esse método assume que os segmentos corporais formam um cilindro íntegro e que hidratação tecidual e razão água extracelular/intracelular são constantes (1:3). Contudo, a depender da distribuição de gordura, a geometria corporal não necessariamente resulta em forma cilíndrica, e é observado estado de super-hidratação, com elevada quantidade de água extracelular, comparada com a intracelular, na obesidade, o que compromete resultados, subestimando a adiposidade^{19,21,24,25}.

Nesse sentido, estudos têm observado que a utilização de BIA unifrequencial (com a emissão de uma única onda de eletricidade) apresenta acurácia comprometida na obesidade. Contudo, a BIA multifrequencial (com emissão de múltiplas ondas em diferentes intensidades) parece ser uma alternativa mais acurada para essa população, com maior capacidade de distinção entre água intra e extracelular, por exemplo. Porém, ainda apresenta tendência a subestimar o percentual de gordura corporal e superestimar o de massa livre de gordura^{19,26}.

Na tentativa de minimizar a probabilidade de erro, algumas equações foram propostas para avaliação do paciente com obesidade, embora ainda não haja uma recomendação estabelecida. Jimenez et al., 2011²⁷, ao avaliarem indivíduos espanhóis com IMC de 35,0 a 62,4Kg/m² através de BIA octapolar unifrequencial (50 kHz), propuseram a seguinte equação:

$$\text{Massa gorda (kg)} = -18,240 - 4,395 * \text{Gênero} + 0,137 * \text{peso (kg)} + 5865,274 * Z_i \text{ (m}^2/\text{Ohm)}$$

Gênero = 1 (Homens) e 0 (mulheres) ; $Z_i = \text{altura}^3/\text{impedância}$

Já baseado em população brasileira, há a equação elaborada por Horie et al., 2008²⁸, que avaliou indivíduos com IMC de 34,4 a 59,6Kg/m², através de Bioimpedância tetrapolar multifrequencial (5, 50, 100 e 200kHz):

$$\text{Massa gorda (kg)} = 23,25 + (0,13 * \text{idade (anos)}) + (1,00 * \text{peso atual (kg)}) + (0,09 * R_{50}) - (0,80 * \text{altura (cm)})$$

R₅₀= resistência na frequência de 50 kHz

É importante ressaltar que limitações da BIA não inviabilizam seu uso para avaliação do paciente com obesidade, mas reforçam a necessidade de cautela em sua aplicação e interpretação dos resultados²⁹. A utilização da BIA tetra ou octapolar, multifrequencial, associada a equações específicas para essa população parecem estar associadas à atenuação de erros de aferição, sendo as formas mais indicadas.

3.1.3 Circunferências e Razões

As medidas antropométricas são consideradas simples e de baixo custo, além de serem ferramentas não invasivas para rastreamento populacional e detecção precoce da deposição de gordura corporal. Parâmetros antropométricos indiretos adicionais devem ser utilizados para avaliação do acúmulo de tecido adiposo visceral (TAV) na obesidade.

3.1.3.1 Circunferência da Cintura

A medição da circunferência cintura (CC), em centímetros, é o principal parâmetro clínico usado para avaliação indireta da obesidade visceral, podendo ser considerado como um marcador substituto da disfunção do TAV, resultando em dislipidemia e resistência à insulina (RI); é

regularmente usado na prática clínica diária e na população com riscos cardiometabólicos decorrentes da obesidade³⁰.

Aferida de acordo com o protocolo proposto pela WHO, 1998, no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior do arco costal, na linha axilar média, apresenta como pontos de corte para detecção de risco cardiovascular ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. Valores ≥ 102 cm, em homens, e ≥ 88 cm, em mulheres, configuram risco muito elevado^{31,32}

3.1.3.2 Circunferência do Pescoço

O acúmulo de tecido adiposo na parte superior do corpo foi associado ao acúmulo de distúrbios metabólicos e aumento do risco cardiovascular. A circunferência do pescoço (CP) indica que o tecido adiposo subcutâneo (TAS) naquela região é um depósito patogênico, independente, que pode ser responsável pelo risco adicional advindo do TAV.

O tecido adiposo do pescoço não é apenas mais um depósito ectópico, mas possui várias características particulares que podem modular seu papel metabólico. A gordura do pescoço abrange as artérias carótidas como um importante depósito de tecido adiposo perivascular (TAPV). Com as alterações disfuncionais na obesidade, a regulação vascular fisiológica é perdida e os sinais inflamatórios aceleram a aterogênese.³³

Ainda não existe um consenso com relação ao ponto de corte mais apropriado para a CP. Além disso, este pode variar de acordo com a finalidade de seu uso, sexo, características sociodemográficas, dentre outros fatores.

Em estudo brasileiro, composto majoritariamente por participantes do sexo feminino, foi determinado ponto de corte de $CP > 31$ cm para identificação do excesso de adiposidade corporal. Contudo, é indicado que há diferença com relação ao sexo, e em dado estudo não foi feita essa estratificação³⁴.

Em outro estudo com população brasileira, onde foi realizada a estratificação por sexo, foi observado que para rastreamento do excesso de peso, em homens, $CP > 37,9$ cm e > 40 cm estão associadas ao sobrepeso e obesidade, respectivamente. Já para mulheres, valores $> 34,7$ cm estão associados ao sobrepeso, enquanto $> 36,5$ cm, à obesidade³⁵.

3.1.3.3 Circunferência do Quadril

Aferida na maior protusão dos músculos glúteos, a Circunferência do Quadril (CQ) é uma medida indireta que indica acúmulo de gordura subcutânea na área ginoide. Para avaliação do indivíduo com obesidade, a CQ é predominantemente utilizada em combinação com a CC, a fim de determinar em qual região corporal há maior depósito de gordura^{36,37}.

3.1.3.4 Razão Cintura-estatura

Outro parâmetro de fácil utilização é a razão cintura-estatura (RCE), que é bem utilizada para diagnosticar a obesidade abdominal e tem um papel importante na avaliação de riscos de eventos cardiovasculares³⁸ tem sido sugerido como índice alternativo para verificação da obesidade, modulando assim, as limitações do IMC, sendo superior como indicador de risco de mortalidade e fator de risco de doenças cardiometabólicas³⁹.

Além disso, achados mostram que a RCE é estatisticamente mais importante do que o IMC e a CC em prever o diabetes mellitus (DM)³⁹. A fórmula utilizada para cálculo é: CC (cm)/altura (cm), e o ponto de corte é de 0.50, segundo Zeng Q e colaboradores⁴⁰.

3.1.3.5 Razão Cintura-quadril

A razão cintura-quadril (RCQ) tem sido sugerida como um melhor preditor de anormalidades metabólicas e cardiovasculares, por conta das limitações apresentadas através da avaliação pela CC e o IMC. Cada vez mais, estudos demonstram que essa razão discrimina melhor os riscos de DCV do que o IMC^{39,41}. Além disso, apresenta uma associação positiva com hipertensão arterial, ou seja, quanto maior o valor da razão, maiores são as medições da pressão arterial sistêmica^{42,43}.

3.2.4 Índices

Recentemente, foram desenvolvidos novos índices para avaliação da adiposidade corporal, sugeridos para inclusão na prática clínica, e que podem ser ferramentas úteis para prever a gordura corporal nos indivíduos com obesidade.

3.1.4.1 Índice de Adiposidade Corporal

O Índice de adiposidade corporal (IAC) pode ser usado para estimar o percentual de gordura corporal, tanto em homens quanto em mulheres de diferentes etnias, sem a necessidade de correção estatística, sendo de fácil utilização. Também pode ser usado como preditor de saúde⁴⁴.

O ponto de corte proposto até o presente momento, segundo Banik e colaboradores, é de 22, e a fórmula utilizada é:⁴⁷

$$\text{IAC} = \frac{\text{Circunferência de Cintura} - 18}{\text{Estatura (m)}^{1,5}}$$

3.1.4.2 Índice de Adiposidade Visceral

O Índice de adiposidade visceral (IAV) é um modelo empírico matemático, específico por gênero, baseado em variáveis antropométricas simples como IMC (Kg/m²) e CC (cm), e também em parâmetros bioquímicos [TG (mmol/L) e HDL-c (mmol/L)]. Tem como objetivo avaliar a distribuição e função da gordura visceral. O ponto de corte proposto por Amato e colaboradores é de 1,92⁴⁵.

$$\begin{aligned} \text{IAV (Homens)} &= \left(\frac{PC}{36,58 + (1,189 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{0,81} \right) * \left(\frac{1,52}{HDL-C} \right) \\ \text{IAV (Mulheres)} &= \left(\frac{PC}{39,68 + (1,188 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{1,03} \right) * \left(\frac{1,31}{HDL-C} \right) \end{aligned}$$

3.1.4.3 Índice de Circularidade

O Índice de circularidade corporal (ICC) foi derivado para quantificar a forma do corpo individual de maneira independente da altura, através de metodologia geométrica bem estabelecida e disponibilizando essas medidas em uma plataforma de *software* facilmente utilizável. Esse índice apresenta predições ligeiramente melhoradas do percentual de gordura corporal e percentual do TAV em comparação com as métricas tradicionais do IMC e CC⁴⁶.

O ICC é a excentricidade que quantifica o grau de circularidade de uma elipse, e seus valores de referência variam entre 0 a 1, com 0 caracterizando um círculo perfeito e 1, uma linha vertical⁴⁶. É calculado usando a fórmula:

$$\text{ICC} = 364,2 - 365,5 * \sqrt{1 - \left(\frac{\left(\frac{PC}{2\pi} \right)^2}{(0,5 * Estatura)^2} \right)}$$

3.1.4.4 Índice de Conicidade

O Índice de Conicidade (IC) é um modelo para avaliação da obesidade e distribuição da gordura corporal que utiliza como variáveis o peso, a estatura e a CC, o que amenizaria a correlação da CC com a altura, considerando que a obesidade central, mais do que a obesidade generalizada, está associada às doenças cardiovasculares.

O IC foi fundamentado na ideia de que pessoas que acumulam gordura em volta da região central do tronco têm a forma do corpo parecida com um duplo cone, descritos como dois cones com uma base comum, enquanto que aquelas com menor quantidade de gordura na região central teriam aparência de um cilindro⁴⁸.

Descrito por Pitanga e colaboradores, o IC possui importante sensibilidade e especificidade como discriminador do risco coronariano em uma amostra de uma população de adultos. Como

pontos de corte para IC, considera-se risco quando o resultado é $\geq 1,25$ para homens, $\geq 1,18$ para mulheres até 49 anos e $\geq 1,22$ para mulheres de 50 a 74 anos. A fórmula utilizada para cálculo do IC é:

$$\text{Índice C} = \frac{CC (m)}{(0,109 * \sqrt{\frac{\text{Peso}(kg)}{\text{estatura}(m)}})}$$

3.1.4.5 Cintura Hipertrigliceridêmica

A avaliação da Cintura Hipertrigliceridêmica (CH) tem sido utilizada para predição precoce de risco cardiometabólico. O diagnóstico do fenótipo da CH envolve a combinação de medidas simples e de baixo custo: a CC e a dosagem de triglicerídeos. A elevação/inadequação simultânea de ambos parâmetros significa presença do fenótipo da CH, de acordo com os pontos de corte⁴⁹: CC ≥ 80 cm (♀)/CC ≥ 90 cm (♂), segundo *International Diabetes Federation* (IDF) ou CC ≥ 88 cm (♀)/CC ≥ 102 cm (♂), segundo *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII) + TG ≥ 150 mg/dL³¹.

3.1.4.6 Lipid Accumulation Product

Traduzido para o português o Produto de Acumulo de Lipídeos é um indicador proposto para estimar a concentração de lipídios em adultos. Sua fórmula inclui dados da CC e da concentração sérica de triglicerídeos em jejum.

O indicador se propõe a investigar se a concentração de lipídios exerce efeito na avaliação dos riscos cardiovasculares, melhor do que o IMC⁵⁰.

Estudo com população adulta demonstrou que esse indicador é um excelente preditor de DHGNA. Portanto é importante destacar que mais pesquisas devem ser desenvolvidas com outras populações para certificar a sensibilidade e especificidade desse indicador⁵¹. O *Lipid Accumulation Product* (LAP) é calculado usando triglicerídeos séricos (mmol/l) e CC (cm) usando cálculos específicos do sexo, são eles:

$$\begin{aligned} \text{LAP homem} &= (CC - 65) \times \text{TG} \\ \text{LAP mulher} &= (CC - 58) \times \text{TG} \end{aligned}$$

3.1.5 Fórmulas para Cálculo do Percentual de Gordura Corporal

Há na literatura fórmulas propostas para cálculo do percentual de gordura corporal a partir de variáveis antropométricas de fácil obtenção, como o IMC. Por conta disso, tais fórmulas são úteis na

ausência de outras medidas disponíveis e na necessidade de otimização de recursos e tempo. É importante ressaltar que, devido às diferenças inerentes ao sexo, tais fórmulas, quando não levam esse parâmetro em consideração, podem subestimar os resultados para mulheres e superestimar para homens (**Quadro 3**)⁷.

Quadro 3. Fórmulas para cálculo do percentual de gordura corporal a partir de variáveis antropométricas.

Massa Gorda Relativa:	
$GC\% = [64 - (20 * \text{altura (m)} \div CC \text{ (m)}) + (12 * \text{sexo})] (17)$	
Sexo	
Homens = 0	Mulheres = 1
Womersley and Durnin (16)	
$GC\% \text{ (Homens)} = (1.34 * IMC) - 12.47$	
$GC\% \text{ (Mulheres)} = (1.37 * IMC) - 3.47$	
Jackson et al. [14]	
$GC\% \text{ (Homens)} = (3.76 * IMC) - (0.04 * IMC^2) - 47.80$	
$GC\% \text{ (Mulheres)} = (4.35 * IMC) - (0.05 * IMC^2) - 46.24$	
Deurenberg et al. (BMIDE) [18]:	
$GC\% = (1.20 * IMC) + (0.23 * \text{idade}) - (10.8 * \text{sexo}) - 5.4$	
Sexo	
Homens = 1	Mulheres = 0
Gallagher et al. (BMIGA) [12]	
$GC\% = 76.0 - (1097.8 * [1/IMC]) - (20.6 * \text{sexo}) + (0.053 * \text{idade}) + (95.0 * \text{Asiático} * [1/IMC]) - (0.044 * \text{Asiático} * \text{idade}) + (154 * \text{sexo} * [1/IMC]) + (0.034 * \text{sexo} * \text{idade})$	
Sexo	
Homens = 1	Mulheres = 0
Asiático	
Asiático = 1	Outros = 0

Legenda: GC= Gordura Corporal; CC=Circunferência da Cintura; IMC=Índice de Massa Corporal.

3.1.5.1 Outros métodos disponíveis

Além dos métodos já descritos, mais utilizados na prática clínica, com praticidade e relativa acurácia, há outras formas de avaliar a adiposidade corporal com maior exatidão. Estas, onerosas e de maior complexidade, são mais utilizadas para fins de pesquisa e validação de outros métodos.

Técnicas de imagem, como a Tomografia Computadorizada e a Ressonância Magnética, permitem quantificar a gordura corporal concentrada em determinada área com elevada acurácia. Através de ambas, é possível também distinguir adiposidade visceral ou subcutânea em qualquer região do corpo^{52,53}. Contudo, apresentam alto custo, difícil execução e exposição à radiação (no caso da tomografia) o que as torna insustentáveis para uso na prática clínica^{24,53,54}.

O DEXA é outro método que apresenta elevada capacidade de aferição da gordura corporal total e distinção entre visceral e subcutânea. Com mínima exposição à radiação, se baseia na emissão de raios X para medir a energia absorvida por cada tipo de tecido. Assim, quantifica a massa livre de

gordura e massa gorda para todo o corpo ou segmentos deste. Por ter elevada precisão e reprodutibilidade, é considerado um método de referência para análise da composição corporal¹⁹. Contudo, o gasto de tempo e recursos monetários para sua aplicação inviabilizam seu uso de rotina.

Pesagem Hidrostática e Pletismografia são métodos que estimam a densidade corporal, através do deslocamento de água ou de ar, respectivamente, provocado pelo volume corporal do indivíduo avaliado. A densidade é aplicada em equações para o cálculo do percentual de gordura corporal e partem do princípio que os tecidos apresentam densidade constante para a distinção da composição corporal, o que pode comprometer os resultados.¹⁸.

4 AVALIAÇÃO INTEGRATIVA NA OBESIDADE: BASE PARA O DIAGNÓSTICO

De fato, atualmente, o estilo de vida com hábitos sedentários associado à ingestão alimentar de alto teor calórico, com balanço energético positivo, pode, muitas vezes, se combinar com a predisposição genética, selecionando genes “poupadores” e fenótipos que favorecem a ingestão de energia e acúmulo de gordura, em vez da dissipação de energia em qualquer nível de disponibilidade de alimentos⁵⁵⁻⁵⁸. Favorecendo, assim, o desenvolvimento da obesidade em indivíduos suscetíveis.

Contudo, essa questão apresenta uma complexidade que vai muito além do balanço entre consumo e gasto energético, mesmo quando associada à abordagem genética. Uma avaliação completa da condição de saúde do paciente com obesidade, que respeite sua natureza multifatorial, é essencial para a individualização do tratamento e otimização de seus resultados. Associada a fatores genéticos, ambientais, sociodemográficos e comportamentais, cada indivíduo a vivencia de forma única, a depender do grau de comprometimento físico, emocional e social. Isto deve ser levado em consideração ao estabelecer prioridades e estratégias terapêuticas⁵⁹⁻⁶³.

Sabe-se que a adiposidade impacta significativamente na saúde e qualidade de vida na obesidade. Contudo, ela não é o único fator determinante de desfechos adversos nessa condição, e não necessariamente os prediz. Dentro da mesma classe de IMC ou de adiposidade corporal, indivíduos distintos podem apresentar diferentes graus de comprometimento de saúde, por exemplo. Estes podem ser expressos em alterações de exames bioquímicos, desenvolvimento de doenças associadas, desordens psicológicas, qualidade de vida prejudicada, entre outros^{63,64}.

A avaliação restrita apenas às medidas corporais negligencia parâmetros importantes, como: presença e severidade de fatores de risco clínicos e comorbidades, grau de comprometimento funcional, estado de saúde mental e o estilo de vida. Estes são importantes fatores que podem contribuir, independentemente do peso ou gordura corporal, para o risco ou proteção a condições adversas.

Portanto, a conduta clínica e o acompanhamento da obesidade não devem se resumir e nem visar apenas redução de medidas, mas priorizar a melhora da condição de saúde e qualidade de vida do paciente como um todo. Além disso, alterações em valores absolutos, como no peso ou no IMC, podem não ser acompanhadas de melhoras clínicas. O contrário também é verdade. Indivíduos podem ter benefícios de saúde significativos a partir da intervenção utilizada, mesmo antes de alterarem de classe de IMC, por exemplo. Isto ilustra mais uma limitação de uma avaliação focada apenas em medidas ⁶¹.

Logo, o mais indicado é uma abordagem integrativa, que possibilite avaliar o paciente como um todo, sem adoção de estigmas, pré-conceitos ou simples resumo de algo tão complexo a apenas medidas antropométricas. Desse modo, é possível determinar quais aspectos necessitam de maior intervenção e como estes evoluem ao longo do tratamento.

Nesse sentido, o rastreamento de alterações de exames bioquímicos, como perfil lipídico (Colesterol Total, HDL-c, LDL-c e triglicérides), glicêmico e sensibilidade à insulina (através do HOMA-IR) deve fazer parte da avaliação do paciente com obesidade. Tais parâmetros são simples, facilmente incorporados à rotina clínica, e permitem uma boa avaliação do risco de comprometimento à saúde do avaliado. A sensibilidade à insulina, em especial, tem sido cada vez mais citada na literatura como intimamente associada ao desenvolvimento de desordens metabólicas, tanto no excesso de peso quanto na eutrofia, merecendo devida atenção. Além desses, fatores inflamatórios ou indicativos de estresse oxidativo, como homocisteína, ácido úrico e Proteína C Reativa, quando alterados, também têm sido associados ao risco à saúde na obesidade⁶⁴.

A nutrição inadequada devido à falta de ingestão alimentar suficiente, em relação ao fornecimento de micronutrientes específicos, é um fator muito observado nos indivíduos com obesidade, mesmo quando o consumo calórico total é elevado. Somado a isso, cada vez mais tem sido relatado o aumento da prevalência de deficiências nutricionais em tal população devido à interferência da adiposidade corporal em excesso ou outras condições associadas à fisiopatologia da obesidade. Assim, há aumento da demanda de alguns nutrientes, como os antioxidantes e anti-inflamatórios, e sequestro de outros pelo tecido adiposo, como as vitaminas lipossolúveis, implicando risco de carências nutricionais. Por isso, a avaliação do estado nutricional de micronutrientes, tanto através de exames bioquímicos quanto pela avaliação clínica, também é de suma importância nesses casos.

A qualidade de vida e saúde mental também podem estar comprometidos em diversos níveis de gravidade. Considerar alterações no sono, limitação para realização de atividades diárias devido ao peso ou dores, atividade laboral, comportamentos depressivos ou ansiedade, sensação de estresse durante o dia, problemas de autoestima e relacionamentos, por exemplo, deve fazer parte da avaliação do indivíduo com obesidade ⁶⁵.

5 ABORDAGENS INOVADORAS DE CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE

5.1 KINGS OBESITY STAGING CRITERIA

O Kings Obesity Staging Criteria (KOSC)⁶⁶ foi concebido para permitir uma avaliação prática e simplificada das complicações relacionadas à obesidade e ao risco de mortalidade, tendo o objetivo de minimizar a variabilidade entre os agentes causadores. Ele classifica 12 aspectos relacionados à obesidade em consonância com a avaliação da obesidade, as complicações relacionadas com a doença, aspectos sociais e funcionais. E esses critérios de avaliação do método *KOSC* são descritos e indexados em ordem alfabética para melhorar a facilidade de uso, como apresentado abaixo no **Quadro 4**.

Quadro 4. Resumo dos critérios de *KOSC*

Critérios	Estágio 0	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Vias aéreas	Normal	Ronco	Apnéia requer CPAP	Cor pulmonale
IMC (kg/m ²)	<30	30–35	35–50	>50
DCV	<25% risco	>25% risco	Doença cardíaca disease	Falência cardíaca
DM	Normal	Prejuízo na glicemia em jejum	Diabetes Mellitus tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2 não controlada
Econômica	Normal	Sofre discriminação	Desempregado por conta da obesidade	Necessita de suporte financeiro
Funcional (funcionamento físico)	Consegue subir 3 lances de escada	Consegue subir 1 ou 2 lances de escada	Consegue <1 lance de escada ou requer auxílios	Recluso em casa
Funcionamento Gonadal	Normal	Menstruação Irregular (mulheres)	SOP (mulheres) Impotência (homens)	Infertilidade
Estado de saúde	Normal	Reduzida QV	Depressão moderada ou pobre QV	Depressão severa
Imagem corporal	Normal	Não gosta de se olhar no espelho	Evita espelhos/ Imagem corporal distorcida	Distúrbio alimentar severo
Junção gastroesofágica	Normal	Azia	Esofagite	Esôfago de Barrett
Rins	Normal	Proteinúria	TFG <60 mL/min	TFG <30 mL/min
Fígado	Normal	↑TFH/DHGNA	EHNA	Falência hepática

Legenda: CPAP: pressão positiva contínua das vias aéreas; DHGNA: Doença hepática Gordurosa não Alcoólica; EHNA: Esteato-hepatite não Alcoólica; IMC: Índice de Massa Corporal; QV: qualidade de vida; SOP: Síndrome do Ovário Policístico; TFG: taxa de filtração glomerular; TFH: teste de função hepática.

Fonte: Aylwin S, Al-Zaman Y., *Front Horm Res* 2008⁶⁶.

Para cada critério, a saúde de uma pessoa recebe um escore de 0 (saúde normal), 1 (em risco), 2 (doença estabelecida) ou 3 (doença avançada).

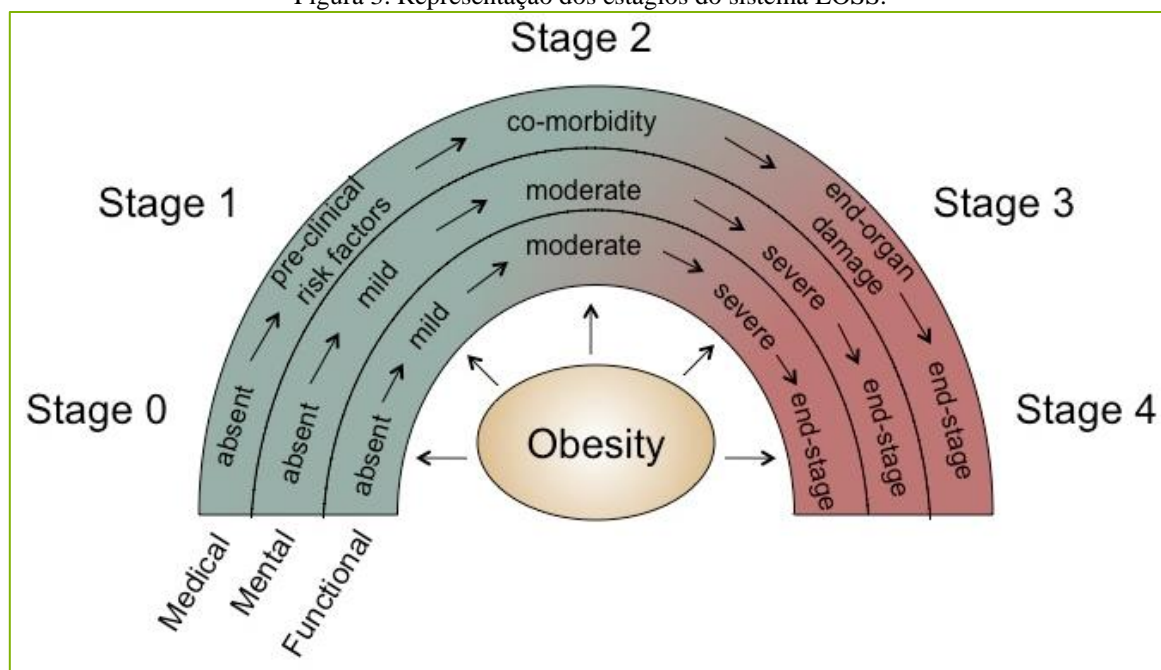
O *KOSC* utiliza medidas quantificáveis, sempre que possível, para reduzir o viés de medidas subjetivas. Um benefício do *KOSC* é que pontuações separadas podem ser rastreadas para cada critério, o que permite uma avaliação mais holística e específica do benefício de tratamento da obesidade.

Na utilização do método é visto que os pacientes com escore 2 e 3 para cada componente aumentam a mortalidade por diversas causas em comparação com os estágios 0 ou 1⁶⁶

5.2 EDMONTON OBESITY STAGING SYSTEM

O *Edmonton Obesity Staging System (EOSS)* é uma ferramenta que propõe a estratificação de risco da obesidade em cinco estágios, de acordo com o perfil de saúde e morbidade do indivíduo, propondo uma abordagem integrativa. É baseado em informações de fácil coleta e disponibilidade, como o histórico médico e avaliações clínicas e funcionais simples, que participam da rotina de atendimento^{67,68}.

Figura 3. Representação dos estágios do sistema EOSS.



Fonte: Sharma AM & Kushner RF, *Int J Obes*, 2009.

Para a referida classificação, são consideradas a presença e severidade de fatores de risco associados à obesidade (parâmetros clínicos, como pressão arterial, e bioquímicos, como glicemia, perfil lipídico e hepatograma, por exemplo), sintomas físicos (como dispneia, dores, cansaço e outros), saúde mental, limitações funcionais e prejuízos à qualidade de vida. A partir dessa análise, o indivíduo é classificado em estágios de gravidade de 0 a 4, conforme observado no **Quadro 5**.

Quadro 5. Estadiamento da obesidade de acordo com o Edmonton Obesity Staging System⁶⁸

Estágio	Descrição
0	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de risco aparentes (pressão arterial, lipídios séricos, glicemia, entre outros, dentro dos valores adequados) • Ausência de sintomas físicos, • Ausência de desordens psicológicas • Ausência de limitações funcionais e/ou prejuízos à qualidade de vida
1	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de fatores de risco subclínicos (hipertensão limítrofe, glicemia alterada, enzimas hepáticas elevadas, entre outros), ou • Leves sintomas físicos (dispneia ao exercício moderado, dores ocasionais, fadiga, etc.), ou • Leves sintomas psicológicos relacionados à obesidade e/ou • Leve comprometimento de limitações funcionais e/ou da qualidade de vida
2	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de comorbidades já diagnosticadas (refluxo, diabetes mellitus tipo 2, apneia do sono, síndrome do ovário policístico, entre outros), ou • Moderados sintomas psicológicos relacionados à obesidade (depressão, distúrbios alimentares, ansiedade), ou • Moderada limitação nas atividades do dia a dia e/ou da qualidade de vida
3	<ul style="list-style-type: none"> • Danos já estabelecidos, provocados pelo avanço das comorbidades (infarto do miocárdio, complicações do diabetes, osteoartrite incapacitante, entre outros), ou • Significativos sintomas psicológicos relacionados à obesidade (depressão e ideação suicida), ou • Significativas limitações funcionais e/ou da qualidade de vida (impossibilidade de trabalhar ou completar atividades de rotina, mobilidade reduzida)
4	<ul style="list-style-type: none"> • Danos severos e debilitantes, potencialmente em estágio final, relacionados às comorbidades, ou • Severo comprometimento da saúde mental, ou • Severa limitação funcional e/ou da qualidade de vida.

Fonte: Adaptado de Sharma & Kushner, 2009 (35)

Com a utilização do *EOSS* não há uma medição direta ou indireta da adiposidade, portanto, não pode ser usado para definir o excesso de adiposidade corporal ou a distribuição da gordura corporal. O sistema se destina a complementar a avaliação do indivíduo com obesidade e fornece incremento às informações prognósticas clinicamente relevantes⁶⁸. Sendo que, a maior contribuição deste sistema de estadiamento, para índices antropométricos e equações de risco cardiovascular, é a medição direta da presença e gravidade de comorbidades relacionadas à obesidade, que permite uma abordagem mais abrangente e individualizada da avaliação de risco de desenvolvimento de alterações metabólicas mais expressivas e até de mortalidade.

O estadiamento clínico da obesidade se baseia na ideia de que os problemas de saúde associados à essa condição influenciam na urgência e intensidade dos cuidados a esse paciente. Desse modo, através do *EOSS*, uma ferramenta simples e de fácil aplicação, é possível identificar o grau do comprometimento de saúde de forma mais detalhada, respeitando a natureza complexa e multifatorial da obesidade, o que a torna extremamente útil para a prática clínica.

O *EOSS* é um forte preditor de aumento da mortalidade independentemente do IMC, síndrome metabólica e cintura hipertrigliceridêmica. A proposta dos pesquisadores que o elaboraram é propor que o sistema seja considerado como uma ferramenta auxiliar aos atuais parâmetros de classificação

antropométrica na avaliação do risco relacionado à obesidade, determinação do prognóstico e orientação do tratamento. Com o refinamento adicional do sistema de estadiamento ajuda a determinar a melhor maneira de conduta do atendimento clínico.

5.3 COMPARAÇÃO DE *KOSC* E *EOSS*

O *KOSC* classifica 12 aspectos relacionados à obesidade dispostos em ordem alfabética, cada um deles com pontuação de 0 a 3, mas o *EOSS* classifica os indivíduos com obesidade em cinco categorias graduadas, com base em sua morbidade e perfil de risco à saúde. No *KOSC*, pontuações separadas podem ser rastreadas para cada critério, o que permite uma avaliação mais holística e específica do risco de complicações e mortalidade, o que não é aplicável no *EOSS*. Todavia, o *EOSS* fornece informações de prognóstico que podem ajudar os médicos/nutricionistas a adaptar as intervenções de maneira simples, sendo o Estágio 0 sem necessidade de tratamento, Estágio 1 representa doença subclínica em que o manejo terapêutico é favorecido. Já os indivíduos nos estágios 2 e 3 do *EOSS* são candidatos à intervenção médica e, em vários casos, cirúrgica para obesidade. O estágio 4 representa a doença em estágio terminal e implica que a intervenção cirúrgica é a única opção remanescente viável. No entanto, no *KOSC*, a adaptação da intervenção é mais complicada.

Uma doença crônica é caracterizada pela persistência de um estado de doença por mais de três meses, acompanhada por processos adaptativos ou mal-adaptativos que interagem e evoluem para um estado estacionário, que posteriormente pode derivar em uma carga de sinais e sintomas que podem mascarar a etiologia primária. Sendo assim, a avaliação imprecisa da obesidade, que se baseia apenas no IMC, deve ser substituída por uma avaliação diagnóstica mais precisa que descreva o estado mais real da doença, e também tenha o potencial de promover o rastreio de comorbidades adequadamente e que permita a aplicação de protocolos de prevenção e tratamento padronizados conduzindo para melhorar o atendimento do indivíduo com obesidade.

6 ESTRATÉGIAS E PERSPECTIVAS

O combate à epidemia global de obesidade em crianças e adultos demanda reflexão e intervenções direcionadas baseadas em evidências, que abordam tanto o indivíduo quanto a sociedade como um todo, incluindo o contexto ambiental (sócio-político-econômico). Inclusive, é importante ressaltar que a obesidade é o principal fator de risco associado à crescente incidência de Doenças Crônicas Não Transmissíveis, logo, estratégias voltadas para seu cuidado refletiriam em bons resultados em inúmeras outras áreas.

No que se refere à essa condição, para a elaboração de uma conduta que seja apropriada, promotora de bons e duradouros resultados, é imprescindível considerar e respeitar a natureza

multifatorial da obesidade, independentemente da forma de avaliação escolhida pelo profissional. A utilização de um único parâmetro isolado, quando se trata de obesidade, é particularmente problemático, tendo em vista a sua complexidade.

Além disso, é importante combinar parâmetros de naturezas distintas, para que sejam levadas em consideração todas as possíveis variáveis associadas ao comprometimento de saúde do paciente. Ou seja, não basta apenas a combinação de inúmeros parâmetros antropométricos, se a ingestão dietética e análise bioquímica, por exemplo, não são consideradas. Nesse contexto, o processo de escuta do paciente torna-se elemento essencial na prática clínica, e este deve ser visto como protagonista do seu plano de tratamento.

REFERÊNCIAS

Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO* http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html.

Buchwald, H. Bariatric surgery for morbid obesity: Health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Journal of the American College of Surgeons* 200, 593–604 (2005).

Dapri, G., Cadière, G. B. & Himpens, J. Superobese and super-superobese patients: 2-step laparoscopic duodenal switch. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 7, 703–708 (2011).

Portal da Secretaria de Atenção Primária a Saúde. <https://aps.saude.gov.br/biblioteca/visualizar/MTI4Ng==>.

WHO | BMI-for-age (5-19 years). *WHO* http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.

Nickerson, B. S., McLester, C. N., McLester, J. R. & Kliszczewicz, B. M. Relative accuracy of anthropometric-based body fat equations in males and females with varying BMI classifications. *Clinical Nutrition ESPEN* 35, 136–140 (2020).

Mechanick, J. I., Hurley, D. L. & Garvey, W. T. ADIPOSITY-BASED CHRONIC DISEASE AS A NEW DIAGNOSTIC TERM: THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT. *Endocr Pract* 23, 372–378 (2017).

Neeland, I. J., Poirier, P. & Després, J.-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation* 137, 1391–1406 (2018).

Sun, K., Tordjman, J., Clément, K. & Scherer, P. E. Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction. *Cell Metab* 18, 470–477 (2013).

Goossens, G. H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts* 10, 207–215 (2017).

Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R. & Heymsfield, S. B. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* 71, 69–84 (2018).

Frühbeck, G., Kiortsis, D. N. & Catalán, V. Precision medicine: diagnosis and management of obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 164–166 (2018).

Fairchild, T. J., Klakk, H., Heidemann, M., Grøntved, A. & Wedderkopp, N. Insulin sensitivity is reduced in children with high body-fat regardless of BMI. *Int J Obes (Lond)* 42, 985–994 (2018).

Miyasato, Y., Oba, K., Yasuno, S., Matsuyama, Y. & Masuda, I. Associations between visceral obesity and renal impairment in health checkup participants: a retrospective cohort study. *Clin. Exp. Nephrol.* (2020) doi:10.1007/s10157-020-01921-9.

Noh, H. *et al.* The Efficacy of Body Mass Index and Total Body Fat Percent in Diagnosis Obesity according to Menopausal Status. *J Menopausal Med* 25, 55–62 (2019).

Ramírez-Vélez, R. *et al.* Percentage of Body Fat and Fat Mass Index as a Screening Tool for Metabolic Syndrome Prediction in Colombian University Students. *Nutrients* 9, (2017).

Wilson, O. W. A., Zou, Z. H., Bopp, M. & Bopp, C. M. Comparison of obesity classification methods among college students. *Obesity Research & Clinical Practice* 13, 430–434 (2019).

Johnson Stoklossa, C. A., Forhan, M., Padwal, R. S., Gonzalez, M. C. & Prado, C. M. Practical Considerations for Body Composition Assessment of Adults with Class II/III Obesity Using Bioelectrical Impedance Analysis or Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Curr Obes Rep* 5, 389–396 (2016).

Kyle, U. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* 23, 1226–1243 (2004).

Kyle, U. G. *et al.* Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition* 23, 1430–1453 (2004).

Schiavo, L., Pilone, V., Tramontano, S., Rossetti, G. & Iannelli, A. May Bioelectrical Impedance Analysis Method Be Used in Alternative to the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry in the Assessment of Fat Mass and Fat-Free Mass in Patients with Obesity? Pros, Cons, and Perspectives. *Obes Surg* 30, 3212–3215 (2020).

O’Neill, D. Measuring obesity in the absence of a gold standard. *Economics & Human Biology* 17, 116–128 (2015).

Das, S. K. Body composition measurement in severe obesity: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 8, 602–606 (2005).

Snijder, M., van Dam, R., Visser, M. & Seidell, J. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *International Journal of Epidemiology* 35, 83–92 (2006).

Beato, G. C., Ravelli, M. N., Crisp, A. H. & de Oliveira, M. R. M. Agreement Between Body Composition Assessed by Bioelectrical Impedance Analysis and Doubly Labeled Water in Obese Women Submitted to Bariatric Surgery: Body Composition, BIA, and DLW. *OBES SURG* 29, 183–189 (2019).

Jiménez, A. *et al.* Prediction of Whole-Body and Segmental Body Composition by Bioelectrical Impedance in Morbidly Obese Subjects. *OBES SURG* 22, 587–593 (2012).

Horie, L. M. *et al.* New body fat prediction equations for severely obese patients. *Clinical Nutrition* 27, 350–356 (2008).

An, G. & Zhu, H. The role of percent body fat determined by bioelectrical impedance analysis in the diagnosis of obesity and the calculation of fat-free mass: A prospective observational study. *J Clin Anesth* 67, 109975 (2020).

Jabłonowska-Lietz, B., Wrzosek, M., Włodarczyk, M. & Nowicka, G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiologia Pol* 75, 1185–1191 (2017).

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143–3421 (2002).

Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241501491>.

Pandzic Jaksic, V. *et al.* Neck adipose tissue - tying ties in metabolic disorders. *Horm Mol Biol Clin Investig* 33, (2018).

Barbosa, P. S. Circunferência do pescoço e sua associação com parâmetros antropométricos de adiposidade corporal em adultos. 6.

Munareto Lima, T. C. R. Cut-off points of neck circumference for identification of overweight in adults: transversal study. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria* 90–94 (2019) doi:10.12873/384ticiane.

Cameron, A. J. *et al.* The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol* 41, 484–494 (2012).

Lohman, T. G., Roche, A. F. & Martorell (eds), R. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. (Human Kinetics Books, 1988).

de Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J. & Anand, S. S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 28, 850–856 (2007).

Ashwell, M., Gunn, P. & Gibson, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 13, 275–286 (2012).

Zeng, Q. *et al.* Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. *Br J Nutr* 112, 1735–1744 (2014).

Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis - *Journal of Clinical Epidemiology*. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(07\)00322-8/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(07)00322-8/fulltext).

Deng, G. *et al.* Associations of anthropometric adiposity indexes with hypertension risk: A systematic review and meta-analysis including PURE-China. *Medicine* 97, e13262 (2018).

Seo, D.-C., Choe, S. & Torabi, M. R. Is waist circumference $\geq 102/88$ cm better than body mass index ≥ 30 to predict hypertension and diabetes development regardless of gender, age group, and race/ethnicity? Meta-analysis. *Preventive Medicine* 97, 100–108 (2017).

Bergman, R. N. *et al.* A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)* 19, 1083–1089 (2011).

Amato, M. C., Magistro, A., Gambino, G., Vesco, R. & Giordano, C. Visceral adiposity index and DHEAS are useful markers of diabetes risk in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 172, 79–88 (2015).

Thomas, D. M. *et al.* Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)* 21, 2264–2271 (2013).

Datta Banik, S. & Das, S. Body mass index and body adiposity index in relation to percent body fat: a study in adult men of three endogamous groups of South Bengal. *Homo* 66, 90–99 (2015).

Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1415-790X2004000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt&userID=-2.

Freitas, R. S. *et al.* Hypertriglyceridemic waist phenotype: associated factors and comparison with other cardiovascular and metabolic risk indicators in the ELSA-Brasil study. *Cadernos de Saúde Pública* 34, (2018).

Kahn, H. S. The ‘lipid accumulation product’ performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders* 5, 26 (2005).

Oliveira, C. C. de, Roriz, A. K. C., Ramos, L. B. & Neto, M. G. Indicators of Adiposity Predictors of Metabolic Syndrome in the Elderly. *ANM* 70, 9–15 (2017).

Kvist, H., Chowdhury, B., Sjöström, L., Tylén, U. & Cederblad, A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. *Int J Obes* 12, 249–266 (1988).

Sjöström, L., Kvist, H., Cederblad, A. & Tylén, U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *Am. J. Physiol.* 250, E736-745 (1986).

Svendsen, O. L., Hassager, C., Bergmann, I. & Christiansen, C. Measurement of abdominal and intra-abdominal fat in postmenopausal women by dual energy X-ray absorptiometry and anthropometry: comparison with computerized tomography. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 17, 45–51 (1993).

Bischoff, S. C. *et al.* Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clinical Nutrition* 36, 917–938 (2017).

Guglielmi, V. & Sbraccia, P. Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eat Weight Disord* 23, 3–14 (2018).

Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity | NEJM. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1514009>.

Obesity | Nature Reviews Disease Primers. <https://www.nature.com/articles/nrdp201734>.

Diels, S., Vanden Berghe, W. & Van Hul, W. Insights into the multifactorial causation of obesity by integrated genetic and epigenetic analysis. *Obes Rev* 21, e13019 (2020).

Fastenau, J. *et al.* A call to action to inform patient-centred approaches to obesity management: Development of a disease-illness model. *Clin Obes* 9, e12309 (2019).

Gittner, L. S., Kilbourne, B. J., Vadapalli, R., Khan, H. M. K. & Langston, M. A. A multifactorial obesity model developed from nationwide public health exposome data and modern computational analyses. *Obes Res Clin Pract* 11, 522–533 (2017).

Ralston, J. *et al.* Time for a new obesity narrative. *The Lancet* 392, 1384–1386 (2018).

Rozjabek, H., Fastenau, J., LaPrade, A. & Sternbach, N. Adult Obesity and Health-Related Quality of Life, Patient Activation, Work Productivity, and Weight Loss Behaviors in the United States. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13, 2049–2055 (2020).

Khawaja, K. I. *et al.* Phenotypic and metabolic dichotomy in obesity: clinical, biochemical and immunological correlates of metabolically divergent obese phenotypes in healthy South Asian adults. *Singapore Med J* 59, 431–438 (2018).



Kim, S.-R., Kim, H.-N. & Song, S.-W. Associations Between Mental Health, Quality of Life, and Obesity/Metabolic Risk Phenotypes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* met.2020.0028 (2020) doi:10.1089/met.2020.0028.

Emerging concepts in the medical and surgical treatment of obesity - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230906/>.

Kuk, J. L. *et al.* Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Appl Physiol Nutr Metab* 36, 570–576 (2011).

Sharma, A. M. & Kushner, R. F. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes* 33, 289–295 (2009).

OBESIDADE NAS DIFERENTES FASES DA VIDA

  10.56238/livrosindi202436-003

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Adryana Cordeiro

Pós-doutora em Nutrição Humana pelo Programa PPNG/Instituto de Nutrição Josué de Castro da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Ciências pelo Programa de Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(NPqM/UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Amanda Ribamar

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(NPqM/UFRJ)
Graduada em Nutrição (UNICBE)

RESUMO

O crescimento exponencial da prevalência de obesidade observado nas últimas décadas compreende todas as faixas etárias, estando associado a distintas comorbidades e prejuízos à saúde a curto, médio e longo prazo, a depender da idade do indivíduo. Em crianças e adolescentes, essa condição aumenta substancialmente o risco de sua permanência ao longo de toda vida, tornando seu controle mais desafiador, além do risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis de forma precoce. No adulto, principalmente em idade fértil, além da clássica relação com comorbidades, a obesidade se torna ainda mais prejudicial quando associada à gestação. Sua ocorrência nesse momento da vida aumenta o risco de complicações materno-fetais, além de elevar a probabilidade de desenvolvimento de obesidade na prole. Merece atenção especial também a obesidade na senescência, que apresenta associação com o quadro sarcopênico, agravando a perda muscular já existente nessa fase da vida, prejudicando ainda mais o estado de saúde do indivíduo e contribuindo para o agravamento de doenças crônicas pré-existentes, observadas cada vez mais em indivíduos idosos.

Palavras-chave: Obesidade infantil, Sarcopenia, Idoso.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa e associada a inúmeras comorbidades e alterações metabólicas em diferentes fases da vida, desde a infância, passando pela adolescência, fase adulta até chegar na senescência. Dados epidemiológicos recentes sugerem que sua prevalência cresce exponencialmente em todo o mundo, nas diferentes faixas etárias, sendo considerado um dos maiores problemas de saúde pública.

Há vários fatores etiológicos da obesidade, o que torna o seu controle cada mais complexo e desafiador, incluindo fatores genéticos, endócrinos, psicológicos, sociais e ambientais. Esta condição não apenas contribui para outros problemas de saúde, mas também afeta muito a qualidade de vida, a capacidade física, a força mental e aumenta os custos para o sistema de saúde, tendo em vista que a está associada à maior mortalidade e demonstrou reduzir a taxa média de sobrevivência.

O controle/tratamento da obesidade é composto por diversas intervenções, desde àquelas no estilo de vida, incluindo modificações no padrão alimentar e prática regular de exercício físico, procedimentos cirúrgicos e até abordagens farmacoterapêuticas. Todas essas intervenções têm seus respectivos benefícios e desvantagens e são especificamente prescritas para o indivíduo com base na gravidade de seu quadro, bem como na existência de outras condições de saúde.

Este capítulo apresenta a obesidade em diferentes abordagens nas quatro fases da vida: infância, adolescência, adulta e senescência, dando uma visão detalhada das particularidades de cada uma delas.

2 INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Como decorrência de hábitos alimentares deletérios e do estilo de vida adotado por indivíduos jovens, foi observado, nas últimas décadas, o aumento do sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes, assim como de alterações relacionadas a riscos cardiometabólicos¹.

A observação da presença de alterações metabólicas em crianças e adolescentes é mandatória uma vez que elas podem ser responsáveis pela ocorrência de comorbidades na vida adulta, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCVs). Essas alterações, por sua vez, estão intimamente relacionadas à gordura corporal devido à associação com a obesidade.

A prevalência de obesidade nos Estados Unidos dobrou entre as crianças e triplicou entre os adolescentes nas últimas três décadas⁴. Uma análise mais aprofundada dessas tendências revela que, entre 1999-2008 e 2009-2016, a obesidade aumentou de 13,9% para 16,8%, e de 16,9% a 18,5% em crianças e adolescentes de 2 a 19 anos⁴. Segundo Broyles et al.⁵ ao examinarem ao longo de 35 anos em Bogalusa - EUA, o estado nutricional de crianças e adolescentes entre 5 e 17 anos, observaram elevação de 14,2% em 1973-1974 para 48,4% em 2008-2009 referente ao excesso de peso, e de 5,6% para 30,8% da obesidade.

Além da atual situação sobre o aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, existe a preocupação sobre a evolução do IMC em diferentes percentis de classificação. Ogden et al.⁶, ao analisarem a prevalência de IMC elevado em amostra de 3.281 de crianças e adolescentes norte-americanos de 2 a 19 anos, segundo dados do

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2007-2008), encontraram prevalência de 11,9% \geq percentil 97; 16,9% \geq percentil 95 e 31,7% \geq percentil 85 dos valores de IMC/idade.

No Brasil, em recente avaliação realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁷ foi observada prevalência de 19,4% de excesso de peso entre os adolescentes (1,8 milhão de pessoas), sendo mais elevado entre adolescentes do sexo feminino (22,9%) comparado aos do sexo masculino (16,0%). Já a obesidade apresentou prevalência de 6,7%, com cerca de 8,0% para o sexo feminino e 5,4% para o sexo masculino, sendo observado aumento contínuo e progressivo ao longo dos últimos dezesseis anos.

O risco de desenvolvimento de obesidade aumenta com a idade, de forma que até 80% dos adolescentes com esta condição podem tornar-se adultos com obesidade. O excesso de peso em jovens também tem sido associado a diversos fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) e associações cada vez mais precoces da presença de aterosclerose⁸.

Atualmente tem sido observado um aumento na expectativa de vida da população em todo mundo e, atrelado a esta constatação, observou-se um aumento na prevalência das DCV. Entretanto, algumas manifestações clínicas, que antes só eram diagnosticadas em adultos ou idosos, vêm sendo encontradas em adolescentes, como o diabetes do tipo 2, DCV, osteoporose dentre outras enfermidades. A obesidade pediátrica (infância e adolescência) está associada a uma série de alterações metabólicas que, muito embora não sendo aparentes durante grande parte do início da doença, podem ser demonstradas bioquimicamente antes de se traduzirem em qualquer sintomatologia clínica, bem como cursam com alterações estruturais subclínicas compatíveis com doença coronária e aterosclerose.

Desse modo, tal como na idade adulta, a obesidade apresenta, já na adolescência, uma série de comorbidades como dislipidemia, HAS, problemas psicossociais, alterações do metabolismo da glicose, problemas ortopédicos, apneia do sono, síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática, dentre outros⁹.

Estudos demonstram que a obesidade na vida precoce promove doença aterosclerótica em estruturas vasculares, tais como a aorta e as artérias coronárias. Nesse cenário, é importante ressaltar que tal condição aumenta os custos a nível de saúde conforme tem sido descrito na literatura. Já foi demonstrado que uma redução de 1% na prevalência de sobrepeso e obesidade, em adolescentes entre 16 e 17 anos, compreenderia uma economia de US\$ 586,3 milhões em despesas com a saúde de indivíduos adultos.

Em concordância com o observado em estudos com adultos, a adiposidade encontra-se positivamente associada à HAS, ao aumento dos triglicérides séricos e negativamente associada às concentrações de HDL-c, e tem influência genético-ambiental. Nas últimas quatro décadas, estudo

epidemiológico relatou correlação significativa entre a obesidade e fatores de risco para DCV ². A análise do *Bogalusa Heart Study*, realizado com 9.167 indivíduos de 5 a 17 anos de idade, verificou que 58% das crianças e adolescentes com diagnóstico de obesidade, tinham, pelos menos, um fator de risco cardiovascular, como dislipidemia, HAS e hiperinsulinemia.

Os estudos longitudinais mostram uma forte associação entre o excesso de peso e a alta taxa de morbimortalidade na vida adulta por doenças crônicas não transmissíveis, sobretudo as DCV. De acordo com o *International Obesity Task Force* (IOTF), uma em cada 10 crianças é classificada com pré-obesidade e cerca de 30 a 45 milhões já apresentam obesidade. As taxas de incidência estão aumentando a cada ano. Em países europeus, a obesidade tem aumentado entre 10 e 40% nos últimos 10 anos e agora se tornou a segunda causa de morte evitável. Diferentes fatores socioculturais, tais como padrão alimentar e inatividade física têm contribuído para tornara obesidade mais prevalente nesse momento biológico⁴.

Estudos revelam ainda que o hábito alimentar do adolescente é caracterizado por elevada ingestão de gorduras e açúcares, provenientes de alimentos industrializados e de elevada densidade energética, em detrimento de frutas e hortaliças. Além disso, observa-se uso de cigarro, consumo de bebidas alcoólicas e comportamento sedentário, resultando em um estilo de vida não saudável^{1,10}.

No que concerne aos padrões alimentares dos adolescentes, esses são estabelecidos por um processo complexo que envolve fatores internos e externos tais como as preferências alimentares, a disponibilidade dos alimentos, a percepção corporal e a influência dos pais e colegas¹¹. Desta forma, pode ser observado a ocorrência de aumento da ingestão energética e diminuição da ingestão de micronutrientes, estando esses cada vez mais distantes das recomendações nutricionais o que, concomitantemente, favorece a obesidade e as deficiências de vitaminas e minerais.

No estudo de Castro et al.¹², foi encontrada prevalência de obesidade abdominal em 10% dos adolescentes entre 14 e 16 anos e 11,5% entre 17 e 19 anos. Corroborando com esses achados, Schröder et al.¹³ encontraram prevalência de 11,6% em adolescentes entre 12 a 17 anos, na Espanha, a partir da utilização do perímetro da cintura (PC) e da razão cintura-estatura (RCE). Em outro estudo australiano, a proporção encontrada de crianças com obesidade abdominal foi elevada, aproximadamente uma em cada quatro crianças apresentava risco potencial aumentado de doença cardiometabólica.

O PC é considerado um dos melhores preditores de desenvolvimento de enfermidades cardiometabólicas, uma vez que é uma medida capaz de analisar a distribuição da gordura corporal, visceral e a adiposidade central. A elevação do PC tem sido associada ao aumento da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. No estudo de Burgos et al.¹⁴, foram analisados 1950 crianças e

adolescentes, de ambos os sexos, e verificou-se que para cada unidade de PC houve um aumento de 0,2 mmHg na pressão arterial sistólica.

Um estudo utilizando os dados do 3º NHANES com 9713 indivíduos entre 2 a 18 anos de idade demonstraram que deve ser dada atenção para crianças e adolescentes com valores de PC entre os percentis 75º e 90º, tornando-se importante ferramenta na identificação e prevenção de vários fatores de risco para saúde, incluindo DCV, hiperinsulinemia, HAS, dislipidemias, diabetes tipo 2 e síndrome metabólica.

Em concordância com os estudos citados anteriormente, Moraes e Veiga¹⁵ demonstraram associação positiva entre PC e pressão arterial, além de associação com alterações nas concentrações séricas de TG e LDL-c para adolescentes brasileiros, que apresentavam PC maior ou igual ao percentil 90.

Em estudo desenvolvido na Índia foi descrito que a obesidade na vida precoce promove doença aterosclerótica em estruturas vasculares. Isto é preocupante, porque as evidências científicas têm descrito que os adolescentes vêm apresentando precocemente doenças de origem mais tardia, relacionadas, sobretudo, com a deposição da gordura visceral¹⁶. Vale ressaltar que a prevalência de HAS tem aumentado na população infanto-juvenil, numa faixa de 4,99 a 15,27%.

A HAS representa importante problema de saúde em nível mundial e o principal fator de risco cardiovascular, sendo dois terços dos casos provenientes de países ainda em desenvolvimento. Em adultos, esta condição, pode ter início nos elevados níveis de PA durante a infância e adolescência, associando-se também ao aumento da morbimortalidade cardiovascular.

Em adolescentes foi observada prevalência de HAS seis vezes maior naqueles que apresentam obesidade em relação aqueles que apresentavam IMC de eutrofia, associando o controle ponderal à manutenção da pressão arterial. Um estudo pareado (uma criança com obesidade e uma sem) foi realizado em 1.322 crianças chinesas e demonstrou que a diferença média entre os pares foi de aproximadamente 5 mmHg de pressão sistólica e 4 mm Hg de pressão diastólica, sendo que os níveis mais elevados foram apresentados pelas crianças com obesidade. Além disso, há estudos que mostram associação positiva entre sobrepeso, obesidade e perfil lipídico não saudável em crianças e adolescentes.

A alteração no perfil lipídico é uma condição que tem chamado atenção, pois além de ser fator de risco para DCV, tem acometido um número significativo de adolescentes, prioritariamente do sexo feminino e, pode gerar trombos nas artérias e veias, levando à agregação plaquetária e leucocitária. Um estudo na região sul do Brasil, envolvendo cerca de mil indivíduos com idades entre 7 e 18 anos, encontrou distúrbios metabólicos como hipercolesterolemia (10%), hipertrigliceridemia (22%), LDL-c elevado (6%) e HDL-c baixo (5%)¹⁷.

A hiperinsulinemia observada em adolescentes com obesidade promove o fluxo aumentado de ácidos graxos livres pela circulação portal na obesidade abdominal, leva a aumento da síntese hepática de triglicérides, com produção de VLDLc com maior concentração de triglicérides. Por serem alteradas em sua composição, essas lipoproteínas, não se fixam aos receptores hepáticos responsáveis pela sua remoção plasmática, onde apenas de 20% a 40% das VLDLc ricas em triglicérides são catabolizadas a lipoproteínas de baixa densidade (LDLc), ao contrário das VLDLc normais, que são mais pobres em triglicérides que praticamente, são totalmente convertidas a LDLc¹⁸.

Assim, tanto as LDLc produzidas, como os VLDLc precursoras, por apresentarem alteração em sua composição, tornam-se susceptíveis de hidrólise pelas lipases hepática e lipoprotéica, resultando na produção de partículas menores e mais densas, o que facilita a passagem pela íntima arterial, levando à formação de células espumosas sendo um importante fator aterogênicos.

Estudo nos EUA, *Harvard Growth* avaliou adolescentes, os quais foram acompanhados durante 55 anos e verificaram que 52% dos indivíduos que apresentavam excesso de peso quando adolescentes permaneceram neste estado nutricional 55 anos após, e o risco relativo para todas as causas de doenças coronarianas foi aproximadamente duas vezes maior nestes indivíduos em comparação aos que não apresentavam peso excessivo na adolescência.

Examinando dados de sete estudos transversais realizados pela Boglusa Heart a Study entre 1973 e 1994 com crianças e adolescentes com até 17 anos de idade foi observado que dos 813 escolares com excesso de peso, 58% apresentava pelo menos um factor de risco cardiometabólico¹⁹. Além disso, o uso de excesso de peso como ferramenta de triagem pode identificar 50% de alunos que tiveram dois ou mais fatores de risco cardiometabólico. Outras associações encontradas foram com pressão arterial diastólica, LDLc, HDLc, pressão arterial sistólica, triglicérides e insulina de jejum.

As elevadas prevalências de obesidade e de DCV na população brasileira, ao longo dos anos, vêm sendo associadas à redução da prática de atividade física e a modificações no padrão alimentar. Os dados coletados nos estudos NHANES II e III demonstraram que o mais relevante preditor da obesidade em adolescentes é a inatividade física.

Globalmente 81% dos adolescentes de 11 a 17 anos são inativos fisicamente, e adolescentes do sexo feminino são mais inativas comparados aos do sexo masculino (84% *versus* 78%). No Brasil, apenas 16,4% dos adolescentes brasileiros realizavam práticas de atividades físicas regularmente. Na Espanha apenas 23,4% dos adolescentes de ambos os sexos são ativos fisicamente²⁰. Este quadro pode ser ainda mais agravado por evidências de que o nível de atividade física tende a diminuir com o passar da idade.

Parece que as recomendações de atividade física em meninos e jovens (150-180 min./semana de moderada a alta intensidade) podem ser efetivas para melhorar o desempenho físico e composição corporal, tendo em vista que a prática de atividade física previne não somente a obesidade, como também as doenças metabólicas relacionadas.

O aumento da adiposidade corporal também tem sido associado ao consumo de bebida alcoólica, não apenas devido ao seu valor energético elevado, mas também aos padrões alimentares a ela associados. Em um estudo envolvendo adolescentes, 40% relataram elevado consumo de álcool (cinco ou mais bebidas por episódio) e mais de 40% relataram que consomem álcool na intenção de ficar embriagados. Além de esse hábito estar relacionado ao ganho de peso corporal, refletido no aumento do IMC, pode também aumentar o risco para doenças crônicas como DM2 e DCV em adolescentes²¹.

É importante destacar os achados que mostram associação entre o consumo de gramas de álcool por semana e o número de cigarros fumados por dia com a gordura corporal total e o padrão de distribuição da adiposidade corporal em jovens. A ingestão de bebida alcoólica quando consumida em excesso, é um fator de risco para HAS, obesidade e DM tipo 2. Esse tipo de comportamento não saudável pode ser associado à instalação e ao agravamento de doenças crônicas não transmissíveis, que tem como seu principal representante as DCV. A redução do consumo de bebidas alcoólicas é associada à diminuição da pressão sanguínea, tanto naqueles com HAS como em normotensos²¹.

A hiperleptinemia tem sido observada em crianças e adolescentes com obesidade. A leptina, hormônio secretado pelos adipócitos, pode ser vista como um marcador de obesidade e das alterações metabólicas a ela relacionadas. Um estudo que avaliou crianças e adolescentes com obesidade observou que o principal determinante para as variações das concentrações séricas de leptina é o IMC e não a insulina basal e o índice de resistência à insulina (RI). Em outro estudo, a leptina foi considerada como fator de risco independente para as DCV²². Foi observado ainda que a concentração de leptina foi significativamente maior em adolescentes com obesidade comparado aos eutróficos.

Desta forma, o estado de hiperleptinemia contribui para o início de um mecanismo pró-inflamatório, sobretudo pela secreção de citocinas como IL-6 e TNF- α , que pode induzir efeitos cardiovasculares adversos como disfunção endotelial, agregação de plaquetas, estresse oxidativo, inflamação e hipertrofia de células musculares lisas. Devido a estas alterações metabólicas, indivíduos com hiperleptinemia tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de complicações cardiometabólicas.

Além do impacto da obesidade sob a saúde metabólica a curto e longo prazo, a presença da obesidade também afeta negativamente a saúde mental e psicológica das crianças e adolescentes.

A presença da obesidade nessa fase da vida se associou a maior taxa de alterações de humor, ansiedade e transtornos alimentares, de modo que a maioria dos transtornos psiquiátricos tiveram seu início após a instalação da obesidade⁴. Cerca de 10% das crianças com obesidade apresentam o quadro de depressão e essa prevalência cresce ainda mais na adolescência, principalmente entre as meninas, de modo que 20% dos adolescentes do sexo masculino e 30% das adolescentes apresentam depressão. No que se refere a ansiedade, 39,80% das crianças e adolescentes com obesidade apresentam o quadro²³.

Adolescentes com obesidade relatam com maior frequência insatisfação corporal, isolamento social, sintomas depressivos, anedonia e redução da autoestima, comparados a adolescentes em IMC de eutrofia. Em parte, tal cenário pode ser decorrente da estigmatização da obesidade, que pode contribuir para comportamentos como compulsão alimentar, isolamento social, menor busca pelos serviços de saúde, redução da prática de atividade física, e conseqüentemente, aumento do peso corporal, o que agrava o quadro de obesidade e gera barreiras adicionais para mudanças no estilo de vida⁴.

Em um estudo que visou avaliar a associação entre experiências de estigma de peso e comportamentos alimentares desordenados, ou seja, alimentação emocional, alimentação descontrolada e perda de controle alimentar, mediados pela internalização do viés de peso e sofrimento psicológico, relatou que o estigma do peso foi significativamente associado a todas as medidas de alimentação desordenada e com internalização do viés de peso e sofrimento psicológico.

Além do estigma da obesidade elevar a presença de transtornos psicológicos e aumentar o risco do desenvolvimento de sintomas depressivos, a obesidade por si só e suas alterações metabólicas, como elevação de marcadores pró-inflamatórios, hipercortisolismo, desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenocortical, mecanismos neuroendócrinos, hiperleptinemia e RI, afetam negativamente a saúde cerebral e foram implicados na etiologia da depressão. De modo que adolescentes e crianças com obesidade parecem estar mais vulneráveis para desenvolvimento de transtornos depressivos e de ansiedade, não apenas por todo o estigma por trás da obesidade, mas também por mecanismos biológicos²⁴.

3 FASE ADULTA

Estima-se que, mundialmente, cerca de 609 milhões de indivíduos adultos apresentam o quadro de obesidade. Caso tais tendências de crescimento permaneçam, aponta-se que em 2030 57,8% da população adulta mundial apresentará excesso de peso corporal.

Nesse contexto, as mulheres ganham cada vez mais destaque por apresentarem as maiores taxas de sobrepeso a partir dos 45 anos e de obesidade em todas as faixas etárias. No Brasil, nos

últimos 16 anos a prevalência de obesidade entre as mulheres passou de 14,5% para 30,2%, superior à dos homens que apresentam prevalência de 22,8%⁷.

As principais razões associadas às elevadas taxas entre as mulheres relacionam-se à paridade e hormônios sexuais. Em mulheres na peri e pós-menopausa, observa-se redução dos níveis de estrogênio e elevação dos níveis de andrógenos, o que favorece a redistribuição de gordura corporal com maior depósito de gordura visceral. Além disso, é descrito na literatura diferenças em aspectos de utilização e armazenamento de energia entre homens e mulheres, onde entre as mulheres relata-se uma taxa metabólica de repouso mais baixa, se comparada aos homens.

Nessa fase da vida, a presença do excesso de peso corporal se associa ao aumento do risco de desenvolvimento de comorbidades como DM2, HAS, DCVs, doença hepática gordurosa não alcoólica, câncer e infertilidade em ambos os sexos⁹. No caso das mulheres, o excesso de peso corporal também se associa a desfechos negativos à saúde da mulher, como síndrome do ovário policístico e²⁵, além das influências perinatais no desenvolvimento fetal que apresentam impacto significativo no desenvolvimento da obesidade infantil.

4 COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE NA FASE ADULTA

4.1 DIABETES MELLITUS TIPO II

O DM2 é um problema de saúde pública que afeta a capacidade funcional e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos²⁶. É a principal causa de cegueira, insuficiência renal, ataques cardíacos, derrame e amputação de membros inferiores. De modo que, apresenta significativa morbidade e aumento da mortalidade²⁶.

A obesidade se destaca como importante fator de risco para o desenvolvimento do DM2. Indivíduos com obesidade apresentam risco oito vezes maior de desenvolvimento de DM2 em comparação aos em eutrofia no mesmo escore de risco genético²⁷. Além disso, aqueles com IMC maior ou igual a 35 kg/m² apresentam 92 vezes mais risco de desenvolver DM2.

Nesse contexto, medidas simples de modificação no estilo de vida têm se mostrado amplamente eficazes tanto na prevenção e quanto na remissão do diabetes. Para a prevenção do DM2 recomenda-se alcançar e manter um peso corporal saudável, prática de exercício físico com intensidade moderada por pelo menos 30 minutos ao dia, adotar perfil dietético saudável, com redução do consumo de açúcar e gorduras saturadas e evitar o uso do tabaco⁹. Na remissão do DM2, a cirurgia bariátrica ou metabólica tem se mostrado promissora, com remissão em quase 60% dos casos e programas que visam redução do peso corporal na faixa de 10-15% também se associaram a remissão do diabetes em 36% dos casos durante o período de dois anos²⁸.

Nesse sentido, redução do peso corporal e manutenção do peso perdido parecem ser os pilares tanto para a prevenção quanto para a remissão da DM2 nesses pacientes, de modo que o ganho de peso após intervenção no estilo de vida associou-se ao ressurgimento do DM2, sendo fundamental estabelecer estratégias para manutenção do peso perdido, visando remissão em longo prazo²⁸.

4.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

No que se refere à HAS, mundialmente, um a cada quatro adultos apresentam o quadro de HAS, o que corresponde a 1,39 bilhões de pessoas. A presença da obesidade eleva o risco de desenvolver a hipertensão em 2,41 vezes e a redução do peso corporal normaliza a pressão arterial em 63% dos casos²⁹.

Tal associação em parte pode ser elucidada pela ativação do sistema nervoso simpático (SNS), elevação do depósito de gordura intra-abdominal e intravascular, associado à retenção de sódio, elevando a reabsorção renal e do sistema renina-angiotensina observados na presença da obesidade e que são importantes fatores na patogênese da HAS. Vale destacar que caso não haja modificação do estilo de vida, redução de peso corporal, para controle pressórico, a presença de HAS, associada à obesidade configuram importante fator de risco para desenvolvimento de DCVs e elevam o risco de mortalidade²⁹.

As DCVs são um grupo de distúrbios cardiovasculares, representam a principal causa de morte, de modo que 17,9 milhões de pessoas vieram a óbito, o que representa 31% das mortes globais, sendo 85% decorrentes de ataque cardíaco e derrame³⁰.

A maioria das DCVs pode ser prevenida por modificação de fatores de risco comportamentais, como uso de tabaco, dieta não saudável, obesidade, sedentarismo e uso prejudicial de álcool.

A presença de obesidade tem sido associada a um amplo espectro de DCVs, incluindo doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, HAS, doença cerebrovascular, fibrilação atrial, arritmias ventriculares e morte súbita. A obesidade também foi associada à apneia obstrutiva do sono e outras síndromes de hipoventilação, que afetam negativamente a função cardiovascular. De modo que a presença da obesidade pode aumentar a morbidade e mortalidade das DCVs tanto direta quanto indiretamente³⁰.

Os efeitos diretos são mediados por adaptações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular induzidas pela obesidade, bem como pelos efeitos de adipocinas na inflamação e na homeostase vascular, o que desencadeia um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico. Enquanto os efeitos indiretos são mediados por fatores de risco de DCVs concomitantes, como resistência à RI, DM2, adiposidade visceral, HAS e dislipidemia³⁰.

A distribuição de gordura corporal é um dos pilares a ser considerado, de modo que maior concentração de tecido adiposo visceral, marcada por uma obesidade mais central associou-se mais fortemente as DCVs comparado à adiposidade total expressa somente pelo IMC, desse modo, índices antropométricos de distribuição de gordura corporal têm sido recomendados para avaliação e predição do risco de DCVs nesses pacientes. Dentre os índices destacam-se a circunferência da cintura (CC), relação-cintura-quadril, relação cintura-altura, medidas de imagem de gordura visceral por tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Aproximadamente 11% dos casos de insuficiência cardíaca (IC) em homens e 14% em mulheres são atribuíveis à obesidade. De acordo com o *Framingham Heart Study*, cada incremento de IMC em uma unidade está associado a um aumento de 5% no risco de IC em homens e 7% em mulheres, indicando uma relação de dose dependência. De modo que, pacientes com obesidade têm um risco 50% maior de desenvolver IC por efeitos hemodinâmicos induzidos pela obesidade e seu impacto na estrutura e função cardíaca.

A obesidade é fator de risco para doença cerebrovascular, independentemente da presença de comorbidades como HAS, hiperlipidemia e hiperglicemia, dado que pacientes com obesidade apresentaram risco aumentado para ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, e os principais mecanismos subjacentes incluem estado pró-trombótico, pró-inflamatório, HAS e fibrilação atrial. No *Framingham Heart Study*, a taxa anual de morte cardíaca súbita foi quase 40 vezes superior em indivíduos com obesidade. Tal taxa é principalmente atribuída a maior irritabilidade elétrica cardíaca, alterações no equilíbrio simpático-vagal, maior ocorrência de arritmias ventriculares, mesmo na ausência de IC.

Diante desse cenário, estratégias de redução de peso com preservação da massa magra parecem ser benéficas na redução do risco cardiovascular e da mortalidade. Entre os pacientes com DCVs já estabelecidas, as estratégias mais eficazes para reverter fatores de risco associados à obesidade são a modificação do estilo de vida associada a programas de exercícios estruturados, denominados como reabilitação cardíaca.

Em pacientes com obesidade e doença coronariana, redução do peso em torno de 5-10% via reabilitação cardíaca, associou-se a aumento da aptidão cardiorrespiratória, redução de marcadores inflamatórios séricos e da mortalidade, sendo benéfica para redução da morbimortalidade por DCV em pacientes com obesidade³⁰.

Redução de peso em torno de 8 kg em pacientes hipertensos e com obesidade leve também se associou positivamente a estrutura e função do ventrículo esquerdo, reduzindo a espessura de sua parede e associando-se à melhor desempenho do tratamento farmacológico padrão³⁰.

4.3 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) cresce exponencialmente e em paralelo ao crescimento da obesidade, sendo considerada atualmente a doença hepática mais comum e previsões apontam que em dez anos se tornará a indicação mais comum para transplante hepático.

Sua prevalência a nível mundial varia em torno de 10 a 40% da população³¹, sendo mais expressiva entre os indivíduos com obesidade, onde a DHGNA atinge 90% dos indivíduos.

Apresenta amplo espectro englobando desde a esteatose, considerada a fase inicial da doença, esteato hepatite não alcoólica sem e com fibrose até carcinoma hepatocelular. A obesidade associa-se a maior lipotoxicidade e estresse oxidativo nos hepatócitos o que os tornando mais suscetíveis à morte celular, além disso, o tecido adiposo disfuncional presente na obesidade atua na promoção do quadro inflamatório crônico de baixo grau e na RI, ambos associados à progressão do espectro da doença³².

Desse modo, o estilo de vida sedentário, dieta de alta densidade calórica e a obesidade, contribuem tanto para o desenvolvimento quanto para a progressão da doença, dado que o desbalanço entre consumo e gasto energético resulta em expansão do tecido adiposo, elevação de ácidos graxos livres, promovendo acúmulo de lipídios em tecidos ectópicos, como o tecido hepático. Por sua vez, esse acúmulo de lipídeos nos hepatócitos se associa à maior lipotoxicidade, EO do retículo endoplasmático, o que os tornando mais suscetíveis à morte celular³³.

Dado que a DHGNA é considerada a manifestação da obesidade e da síndrome metabólica, estratégias que visem mudança no estilo de vida e fatores ambientais são fortemente recomendadas, sendo preconizados 250 minutos de exercícios físicos semanais e perda de peso na faixa de 5-10%, para melhora da RI e histologia hepática.

4.4 CÂNCER

A obesidade e o sobrepeso na fase adulta relacionam-se ao aumento do risco de desenvolvimento de 15 tipos diferentes de câncer. De modo que, por meio de uma alimentação saudável, prática de exercício físico e peso corporal adequado é possível prevenir cerca de um em cada três casos dos tipos mais comuns de câncer. Sendo o mais comum entre as mulheres o câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) e entre os homens o câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%), cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%)³⁴.

Os mecanismos biológicos que explicam a associação positiva entre o excesso de peso corporal e o desenvolvimento de câncer, envolvem principalmente, a inflamação crônica de baixo grau, RI e produção de hormônios sexuais.

A RI e a hiperinsulinemia presente nos indivíduos com obesidade, é responsável pelo aumento no número de receptores de hormônios do crescimento (GH) hepáticos, e em consequência, ocorre elevação da produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), associada positivamente ao IMC e aos níveis de insulina. Em determinados tumores, a expressão do receptor de IGF-1 é aumentada e em pacientes com altos níveis de IGF-1 eleva-se o risco para desenvolvimento de vários tipos de câncer, o que sugere a participação do IGF-1 no desenvolvimento de câncer, por estímulo a proliferação de celular, com aumento da mitose e inibição do processo de apoptose³⁵.

O tecido adiposo atua como órgão endócrino, realiza liberação de diferentes tipos de hormônios e citocinas, dentre eles há a adiponectina, leptina e inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1). No quadro de obesidade, o tecido adiposo é disfuncional, com redução da adiponectina, adipocina que apresenta efeitos anti-inflamatórios e de sensibilidade à insulina, tal redução associa-se ao maior risco de desenvolver câncer de mama, de endométrio, cólon e reto. Paralelo a redução dos níveis de adiponectina, ocorre aumento da concentração de leptina, e entre os pacientes com câncer cólon e reto e endométrio, observou-se super-expressão dos receptores de leptina³⁵, sugerindo sua participação no desenvolvimento desses tumores.

Outra proteína que também se encontra super-expressa nos pacientes com obesidade e parece apresentar ligação com a presença de câncer colorretal, de endométrio e de mama, é o PAI-1, que inibe indiretamente a fibrinólise, a degradação da matriz extracelular e está envolvido com o crescimento de tumores³⁵.

A elevação de marcadores inflamatórios observados na obesidade como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e interleucina-6 (IL-6) também foram sido associados ao aumento do risco de câncer³⁵.

Por fim, há o papel de hormônios sexuais, como os andrógenos, estrógenos e progesterona, que desempenham papel no desenvolvimento e progressão de certos tipos de câncer. E na obesidade há elevação da conversão periférica de andrógenos em estradiol no tecido adiposo, o que resulta em elevação das concentrações séricas de estradiol, e tal elevação associou-se a maior risco de câncer de mama pós-menopausa e de endométrio³⁵.

Diante desse cenário, a *World Cancer Research Fund* estabeleceu algumas recomendações para prevenção de câncer, dentre elas, manter o peso adequado e evitar o ganho de peso na fase adulta. Além de, incentivar e destacar a importância do envolvimento governamental e da sociedade na criação de políticas públicas para um ambiente que conduza os indivíduos a um peso saudável.

5 GESTAÇÃO

De acordo com o *National Health and Nutrition Examination Survey*, 33,4% das mulheres entre 20 e 34 anos e 58,4% apresentam o quadro de obesidade e sobrepeso, respectivamente e 28% das gestantes apresentam o quadro de obesidade.

O excesso de peso corporal pré-gestacional associa-se ao aumento do risco de desenvolvimento de desfechos negativos maternos e fetais. Com elevação do risco de aborto recorrente e no primeiro trimestre³⁶, principalmente relacionado à má qualidade dos ovócitos e alterações na função ovariana e/ou endometrial.

Além de existir, forte ligação entre obesidade e mortalidade fetal, neonatal e natimortos, de modo que entre as mulheres com obesidade houve risco 20% maior de natimortos e esse risco se elevou de acordo com o grau da obesidade. Outro importante fator a ser considerado e que se associa a piores desfechos na saúde materna e neonatal é o fato de que nesse grupo a realização de ultrassonografia para triagem de anomalias fetais, defeitos cardíacos e do tubo neural congênitos é subótima.

A obesidade gestacional também se associada à inflamação crônica de baixo grau e a alterações imunológicas, e esse perfil inflamatório ao longo da gestação relaciona-se com maior tamanho e peso ao nascer, massa gorda e percentual de gordura corporal neonatal, além de desencadear desfechos negativos relacionados à saúde metabólica da gestante, com aumento do risco de desenvolvimento de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e deficiências nutricionais³⁶. Sendo fundamental o manejo da obesidade no período preconcepção e manejo nutricional gestacional com foco no controle da inflamação, RI, deficiências nutricionais e desfechos metabólicos associados à obesidade visando redução de tais desfechos neonatais e maternos.

6 MENOPAUSA

A menopausa é definida a partir dos 12 meses após o último período menstrual e marca o fim dos ciclos menstruais, sendo resultado do esgotamento de folículos nas gônadas e em consequência do declínio na produção de estrogênio. É precedida por um período de pré-menopausa, quando as menstruações ainda são relativamente regulares, e um período de 3-12 meses com menstruação irregular denominado perimenopausa.

A idade média da menopausa em países industrializados situa-se entre 50 e 52 anos, tendo o início da perimenopausa aos 47,5 anos de idade. Nesse sentido, ao considerar que a média mundial de expectativa de vida para população feminina aumenta de 61,2 anos para 73,3 anos e no Brasil a expectativa alcançou os 78,8 anos, as mulheres vivem quase um terço de suas vidas no período pós-

menopausa. Desse modo, o manejo dos sintomas menopausais decorrentes de alterações endócrinas é fundamental dado seu impacto na qualidade de vida destas mulheres.

Os principais sintomas envolvem a presença de sintomas vasomotores como ondas de calor, suor noturno, desconforto cardíaco, atrofia genital, secura vaginal, incontinência e urgência urinária, problemas de ordem sexual, sintomas psicológicos como irritabilidade, desânimo, ansiedade, declínio cognitivo, dificuldade de concentração, insônia e dores musculares e nas articulações. Sendo os sintomas vasomotores a principal causa de incômodo e busca por serviços de saúde na transição menopausal, atingindo 80% das mulheres³⁷.

A obesidade é vista como um dos principais distúrbios associados à menopausa, apresentando uma relação bidirecional, de modo que a incidência da obesidade entre mulheres de 40 a 65 anos de idade é estimada em 65%, e cresce ainda mais entre as mulheres com mais de 65 anos, atingindo quase 74% dessas mulheres.

Além disso, a prevalência de síndrome metabólica após a menopausa tem sido intimamente associada à presença da obesidade, de modo que a síndrome metabólica esteve presente em apenas 5,8% das mulheres eutróficas e em 67,8% das mulheres com obesidade³⁸.

Mulheres com obesidade ao iniciar a menopausa apresentam maior impacto dos sintomas vasomotores, com ondas de calor mais intensas comparado a mulheres em eutrofia, dado que um maior depósito de gordura corporal está associado a elevação da temperatura corporal central e redução da termorregulação³⁹.

Vale destacar que sintomas vasomotores além de impactarem negativamente a qualidade de vida dessas mulheres, também afetam a saúde cardiovascular, por se associar a disfunção endotelial e ser considerado um biomarcador para o desenvolvimento DCVs³⁹.

Além do impacto negativo da presença da obesidade nos sintomas da menopausa, a menopausa também influencia negativamente na composição corporal e associa-se a elevação do peso corporal, desse modo há uma associação bidirecional entre obesidade e menopausa. Dado que com o início da menopausa e redução de estradiol e elevação de FSH, observou-se elevação da adiposidade corporal, principalmente tecido adiposo visceral, apresentando a transição de um padrão de gordura ginecóide para androide.

Essa maior deposição de tecido adiposo visceral, com elevada CC, impacta negativamente a saúde metabólica dessas mulheres e eleva o risco de desenvolvimento de RI e DM2. Nesse sentido, a terapia hormonal tem sido associada à redução da adiposidade central e aumento da sensibilidade à insulina, contudo modificações no estilo de vida, com dieta e exercício físico apresentam eficácia em reduzir a incidência de DM2, sendo fundamental o estímulo a modificações dietéticas aliadas a prática de exercício físico a fim de prevenir morbidades associadas à obesidade e a menopausa.

7 TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS ASSOCIADOS À OBESIDADE

7.1 DEPRESSÃO

A depressão apresenta forte impacto na saúde pública e social, e nos últimos 27 anos houve aumento de sua incidência em 50% o que a torna a doença mental mais comum em todo o mundo⁴⁰. Os principais sintomas envolvem insônia, falta de interesse em atividades diárias, incapacidade de aproveitar a vida e pensamentos suicidas⁴⁰.

Evidências recentes têm apontado que a depressão e a obesidade não são independentes, mas estão interconectadas por meio de um círculo vicioso de adaptações fisiológicas adversas que se reforçam mutuamente⁴¹. De modo que, cerca de 30% dos indivíduos com obesidade apresentam o quadro de depressão.

Tal associação se torna ainda mais evidente na medida em que ocorre o avanço da obesidade, sendo mais expressiva entre os indivíduos com obesidade classe III quando comparado aos indivíduos em obesidade classe I. O sexo ainda que de forma não tão clara também parece influenciar, de modo que mulheres apresentaram associação mais forte comparada aos homens, e um aumento de 4,3 pontos no IMC aumentou a probabilidade de desenvolver depressão em 18% no geral e em 23% entre as mulheres⁴¹.

A distribuição de gordura corporal e perfil metabólico interferem nessa associação, dado que a obesidade abdominal, caracterizada por maior tecido adiposo visceral e presença de disfunções metabólicas como dislipidemia, HAS, proteína-c-reativa (PCR) elevada e RI associaram-se de forma ainda mais expressiva a presença da depressão⁴¹.

A avaliação da relação obesidade e depressão é complexa principalmente pela heterogeneidade da depressão, onde pacientes com o mesmo diagnóstico podem apresentar sintomas distintos, o que contribui para a variabilidade da associação.

Essa caracterização é importante para avaliar qual subtipo está mais associado à obesidade, de modo que, a ligação da depressão com obesidade, alterações metabólicas, endócrinas (leptina) e inflamatórias (aumento da PCR e TNF- α) encontraram-se mais fortemente associadas a pacientes com subtipo atípico, principalmente quando há presença de sintomas como hiperfagia, sonolência excessiva e fadiga, quando comparado aos pacientes com subtipo melancólico, caracterizado principalmente por anedonia, insônia, perda de apetite, distúrbios psicomotores e humor não reativo⁴¹.

As vias que envolvem e esclarecem a associação bidirecional entre depressão-obesidade associam-se a fatores biológicos, psicológicos e comportamentais. No presente capítulo abordaremos as vias biológicas que estão mecanicamente envolvidas nesta associação.

A intensa liberação de cortisol que leva a uma hiperativação do eixo HPA é uma das mais consistentes descobertas biológicas na psiquiatria. De modo que tal exposição em longo prazo resulta em dano neuronal e perda em regiões límbicas mais sensíveis ao estresse e associadas à presença de depressão, como o hipocampo e a amígdala⁴¹.

Essa hiperativação do eixo HPA pelo hipercortisolismo pode ser encontrada em 50% dos pacientes com obesidade na fase adulta, fato que denominamos como “Hipercortisolismo da Obesidade”, sendo a inflamação crônica uma das chaves de ativação e iniciação por atuar na interrupção do funcionamento do receptor de glicocorticóide (GR). Além de ocorrer a desregulação das isoenzimas 2 e 1 da 11- β -hidroxiesteróide desidrogenase (que realiza conversão de cortisol bioativo em cortisona inativa e vice-versa), redução da atividade da 5 α -redutase (reduzindo a depuração dos glicocorticóides) e das enzimas hepáticas responsáveis pela depuração e regeneração do cortisol, desencadeando o quadro de elevação do cortisol na obesidade e na depressão⁴¹.

Além da ação da inflamação sob o GR, as citocinas pró-inflamatórias relacionam-se a maior incidência de depressão principalmente por serem potentes moduladoras do comportamento e humor, estando correlacionadas com a gravidade da depressão e sendo preditivas de mudanças cognitivas.

Indivíduos com depressão apresentaram maiores concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 comparado aos controles, além de apresentarem altas concentrações de IL-1 β , IL-6 e TNF- α tanto a nível cerebral quanto sanguíneo. E no momento em que há redução dessas citocinas observa-se melhora dos sintomas depressivos.

Na obesidade o perfil inflamatório sistêmico observado, influencia não apenas a nível periférico, mas também acessa o Sistema Nervoso Central (SNC) via barreira hemato encefálica por ativação da microglia e desencadeia um quadro de neuroinflamação. Com a elevação de citocinas inflamatórias a nível cerebral ocorre ativação do sistema neuroendócrino e prejuízos ao metabolismo e função de neurotransmissores, além de alterar a plasticidade neural e os circuitos cerebrais.

A alteração da modulação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina, ocorre por meio da promoção da via da quinurenina, e indução da síntese de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e GTP-ciclo-hidrolase 1 (GTP-CH1), que reduz a disponibilidade de triptofano para síntese em serotonina, altera a biossíntese de dopamina, gera neurotoxinas que reduzem fatores tróficos, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) reduzindo a neurogênese hipocampal e associa-se a aumento da produção de metabólitos glutamatérgicos conhecidos por seu papel na indução de morte neuronal⁴².

Diante desse cenário, o hipocampo desempenha importante papel nesses desfechos, de modo que a atividade desregulada da microglia hipocampal associou-se a maior atividade da IDO e comportamento depressivo prolongado, visto que alterações emocionais relacionadas à ativação da

IDO induzida por inflamação, foram associadas à redução do BDNF, que desempenha função expressiva na plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal no hipocampo e em outras regiões cerebrais implicadas na regulação do humor⁴².

A resistência à leptina comum entre os pacientes com obesidade é uma via adicional na relação entre obesidade e depressão, dado sua atuação no humor por meio da ação direta sobre os receptores neurais presentes no hipocampo e na amígdala, aumento da neurogênese e neuroplasticidade no hipocampo e no córtex, modulação do eixo HPA e do sistema imunológico regulando a ativação de células imunológicas periféricas e da microglia cerebral.

A RI presente na obesidade contribui para a depressão por alterar o metabolismo cerebral, associando-se ao comprometimento da memória, das funções executivas e a danos neuronais, tanto em nível de hipocampo quanto em nível de córtex pré-frontal medial. Portanto, é hipotetizado que condições neuropsiquiátricas como a depressão estão associadas à presença de desregulação da ação da insulina, representando um mecanismo mediador entre obesidade e depressão fortemente influenciada por fatores ambientais⁴².

No que se refere a fatores ambientais, ainda que não haja clareza que uma baixa qualidade da dieta possa resultar em desenvolvimento de sintomas depressivos, estudos têm apontado melhora da depressão com modificações no estilo de vida e adoção de padrões dietéticos específicos⁴³.

De modo que, adesão a uma dieta do tipo mediterrâneo, pró-vegetariana ou dieta toscana associou-se a menor incidência de depressão (OR: 0,77, 0,75, 0,78 e 0,64, respectivamente), com efeito dose-resposta ($p < 0,01$), um índice inflamatório dietético baixo também se associou a menor incidência dos sintomas depressivos (OR=0,81), contudo não se encontrou efeito dose-resposta, o mesmo ocorreu para o maior consumo de peixes e vegetais (OR= 0,86 e 0,82, respectivamente).

Em contrapartida, um perfil dietético alterado do tipo *high fat*, hipercalórico e com alta concentração de açúcar, associaram-se a redução da expressão do BDNF, da quantidade de células recém-geradas no hipocampo, redução de transportadores de serotonina hipotalâmicos e afetaram diretamente o desenvolvimento hipocampal, associando-se a menor volume do hipocampo esquerdo, o que destaca a importância do perfil dietético na saúde cerebral, regulação do humor e possível prevenção de doenças mentais como a depressão.

7.2 ANSIEDADE

A ansiedade é a desordem psiquiátrica mais comum e a sua sintomatologia envolve tensão muscular, sensibilidade, inquietação e fadiga. Vários fatores têm se associado ao surgimento de tais sintomas como eventos traumáticos, violência, fatores socioeconômicos, sobrepeso e obesidade⁴⁴.

As associações positivas entre obesidade e transtornos de ansiedade ainda que geralmente modestas, com OR na faixa de 1,2 a 1,5, apresentam importante significado clínico, dado a alta prevalência geral da obesidade e ansiedade, atingindo aproximadamente 25% dos indivíduos, sendo ainda mais expressiva entre as mulheres quando comparado aos homens⁴⁵.

A ansiedade pode se destacar entre as mulheres com obesidade, em parte pelo estigma associado ao peso corporal ser mais severo entre elas quando comparado aos homens, onde mulheres com excesso de peso corporal tendem a apresentar maior insatisfação com o peso corporal e experimentar maior ocorrência de problemas sociais comparado às mulheres eutróficas⁴⁴.

Confirmando a influência do estigma da obesidade no surgimento de sintomas de ansiedade, estudo conduzido na Nigéria, não encontrou associação significativa entre obesidade e transtorno de ansiedade e em parte os autores sugerem que tal achado pode ser decorrente a aspectos culturais específicos da região estudada, onde diferentemente do que vemos em outras partes do mundo, na Nigéria a presença da obesidade não é estigmatizada, mas sim vista como sinônimo de “riqueza” e “boa saúde”, o que reduz ou quase anula o estigma da obesidade vivenciado e observado em outras partes do mundo.

A relação entre obesidade e ansiedade ainda não está totalmente elucidada, e parece ser bidirecional, trazendo consigo outros possíveis fatores, como a alimentação emocional, caracterizada por resposta emocional à excitação negativa, e associada ao ganho de peso. De modo que o IMC tem sido apontado como mediador entre o estresse e a alimentação emocional. Por outro lado, pode haver uma relação inversa, ou seja, o transtorno de ansiedade conduzir ao ganho de peso via alimentação emocional, e nesse contexto as mulheres permanecem mais propensas⁴⁴.

Existem diversos fatores genéticos, epigenéticos, biológicos, sociais, psicológicos e comportamentais que podem explicar a inter-relação entre obesidade e ansiedade. Sendo um dos mecanismos biológicos a ativação imunoinflamatória, comportamento de estilo de vida modificáveis, redução da prática de exercício físico e dieta não saudável.

O perfil dietético parece apresentar influência significativa no transtorno de ansiedade e obesidade, influenciando desde o período gestacional. De modo que, dietas hipercalóricas e *high fat* no período gestacional, se associaram a maior risco de transtornos de humor maternos, e a presença de ansiedade pré-natal associada à obesidade materna associa-se a maior risco de desenvolvimento de problemas neurológicos, dado que 15% da carga de problemas comportamentais neonatais foram atribuíveis a saúde materna⁴⁵.

Tal associação estaria relacionada a alterações na síntese central de serotonina, resposta de glicocorticóides, mudanças comportamentais induzidas por alterações no eixo HPA, elevando sua atividade, alterações na função e sinalização de monoaminas, incluindo sinalização dopaminérgica e

serotoninérgica. As presentes alterações encontradas conferem maior vulnerabilidade à ansiedade, desencadeando resposta emocional elevada frente aos estressores⁴⁵.

O perfil inflamatório também tem sido associado à fisiopatologia da ansiedade, sendo observado maior concentração de marcadores inflamatórios em indivíduos com distúrbios de ansiedade, principalmente PCR, positivamente associada ao IMC e ansiedade. De modo que, a exposição ao estresse e inflamação crônica, como ocorre na obesidade, pode iniciar mudanças no eixo HPA e no sistema imunológico, ocasionando tanto o surgimento da depressão quanto da ansiedade.

Por fim, a insulina também parece demonstrar papel no surgimento da ansiedade, por promover maior ativação do eixo HPA e redução da sinalização purinérgica com alteração na liberação de dopamina⁴⁶.

Desse modo, pacientes com obesidade associada a RI e maior perfil inflamatório apresentaram maior frequência de ansiedade comparado a pacientes com obesidade e menor inflamação e RI⁴⁷.

8 SENESCÊNCIA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o idoso a partir da idade cronológica, portanto, idosa é aquela pessoa com 60 anos ou mais, em países em desenvolvimento e com 65 anos ou mais em países desenvolvidos. É importante reconhecer que a idade cronológica não é um marcador preciso para as mudanças que acompanham o envelhecimento. Existem diferenças significativas relacionadas ao estado de saúde, participação e níveis de independência entre pessoas que possuem a mesma idade.

Havia, em 2019, 703 milhões de pessoas com 65 anos ou mais. Nas próximas três décadas, projeta-se o número de idosos para mais do que o dobro, atingindo mais de 1,5 bilhão de pessoas em 2050⁴⁸. Não há dúvida de que o envelhecimento prejudica a função sensorial, motora e cognitiva, que se torna um importante fator de risco para doenças crônicas fatais, incluindo doenças metabólicas, câncer e doenças neurodegenerativas. Esses resultados aumentam a prevalência de morbidade e mortalidade e reduzem a qualidade de vida (QV) dos idosos⁴⁹.

A expectativa de vida atingiu uma nova média de 77,8 anos à nível mundial. Segundo dados atualizados em 2018, no Brasil a expectativa de vida geral é de 73,6 anos, sendo maior longevidade para as mulheres: 79,9 anos. Já para os homens ficou em 72,8 anos. No geral, nos tempos atuais as pessoas estão vivendo mais anos do que anteriormente.

A prevalência global da obesidade aumentou nos últimos 25 anos em todas as faixas etárias, incluindo na população idosa. Mais de 23% das pessoas entre 60 e 69 têm obesidade, e cerca de 16% das pessoas com mais de 70 anos têm obesidade com alterações metabólicas expressivas.

Em idosos, a obesidade impacta negativamente nos aspectos clínico, funcional, cognitivo e social. A doença pode diminuir a QV e aumentar os riscos de DM2, DCVs, HAS, acidente vascular cerebral, problemas digestivos, ginecológicos e sexuais, apneia do sono, câncer de mama, câncer de cólon, doença da vesícula biliar e osteoartrite. Ademais, a obesidade prejudica a mobilidade resultando em desabilidade motora, aumentando os riscos para depressão e demência, sentimento de vergonha e culpa que podem resultar em estigmatização e isolamento social.

Quando se fala sobre obesidade em idosos, é importante considerar que a redução de altura devido ao envelhecimento altera o IMC mesmo sem alterações de peso. Existem mudanças na composição corporal, incluindo perda muscular e aumento de gordura, portanto uma pessoa idosa pode, realmente, ter gordura corporal excessiva que não é refletida pelo IMC. Portanto o excesso de gordura visceral é mais prevalente do que o IMC pode prever. O aumento de gordura visceral, subcutânea, intramuscular e intra-hepática são fatores de risco para RI e DM2.

A obesidade em idosos é semelhante à obesidade em qualquer faixa etária. No entanto, porque os idosos têm uma taxa de prevalência mais alta de outras doenças, eles podem ser mais propensos a desenvolver sérios problemas de saúde por causa do excesso de adiposidade corporal associado com a perda de massa muscular.

Essa condição, em idosos, geralmente se desenvolve lentamente, por meio de desequilíbrio de energia indetectável devido a fatores comportamentais, psicológicos, sociais e metabólicos. Os distúrbios endócrinos incluem uma redução acelerada nos hormônios endógenos como testosterona, estrogênios e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Existem mudanças em moduladores neuro-humorais do apetite e da composição corporal, estes incluem grelina e leptina. Geralmente não há defeito endócrino primário ou fator único e isolado para ganho de peso, todavia distúrbios metabólicos ou endócrinos e muitos medicamentos estão implicados na promoção do ganho de peso.

A presença de obesidade em adultos mais velhos impacta negativamente na qualidade de vida (QV), em parte causada pela perda da função física que acompanha a obesidade. Adultos mais velhos com obesidade têm uma QV mais baixa relacionada à saúde⁵⁰. Um estudo examinando a relação entre IMC e QV entre adultos com idade igual ou superior a 60 anos constatou que mulheres idosas com sobrepeso eram mais propensas a ter escores mais baixos e homens idosos com sobrepeso eram menos propensos a ter escala visual analógica baixa em comparação com IMC normal. Obter uma compreensão das diferenças na QV em adultos idosos com obesidade pode ser útil na adaptação de intervenções específicas⁵⁰.

9 OBESIDADE SARCOPÊNICA

A sarcopenia ocorre naturalmente no processo de envelhecimento e é caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e força ou função física, o que aumenta significativamente o risco de fragilidade, falta de mobilidade, desabilidade e mortalidade. A prevalência de sarcopenia varia devido às diferenças nas definições e valores de corte utilizados, que variam de 3% a 24% para indivíduos com mais de 65 anos e aumenta continuamente com idade⁵¹. Durante os próximos 30 anos, a prevalência de sarcopenia aumentará dramaticamente, independentemente, critérios usados para diagnóstico da sarcopenia.

Sarcopenia e obesidade são consideradas síndromes multifatoriais com mecanismos sobrepostos. Os mecanismos patogênicos dessas duas síndromes, acredita-se, que sejam fortemente interligadas e exacerbam um ao outro. No entanto, a patogênese da Obesidade Sarcopênica (OS) é mais complexa e não é totalmente compreendida, e envolve múltiplos mecanismos inter-relacionados.

OS, como a co-ocorrência de sarcopenia e obesidade, é caracterizada por efeitos multifatoriais que induzem predominantemente a desregulação da massa muscular esquelética e sua função física, bem como a homeostase metabólica. Essas patogêneses inter-relacionadas se desencadeiam e se agravam, levando a um círculo vicioso para promover o desenvolvimento e agravamento da OS.

A composição corporal sofre mudanças significativas durante o envelhecimento, que prejudica o equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas no músculo esquelético e resulta em um declínio progressivo da sua massa e função. Vários estudos têm descoberto que o músculo esquelético em idosos é reduzido em comparação com aqueles em pessoas jovens; em particular, uma redução óbvia no número e tamanho de fibras musculares tipo II (característica rápida), em vez de fibras tipo I (lentas) são observadas. A massa muscular tende a diminuir após atingir o pico na quarta década, enquanto a quantidade de gordura corporal aumenta até a sétima década e depois diminui⁵⁰.

Portanto, as principais mudanças no músculo esquelético durante o envelhecimento envolvem a deposição de gordura e um declínio da massa muscular, que causa ganho de peso corporal que é principalmente devido ao acúmulo de gordura em vez de massa magra. A obesidade também pode estimular a infiltração de gordura no músculo esquelético, o que pode sinergicamente desencadear e agravar a patogênese da OS. A deposição de lipídios intramiocelulares promove lipotoxicidade, que induz e agrava a inflamação, a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo e a RI⁵².

Ademais, o envelhecimento está associado a mudanças em uma variedade de hormônios, incluindo estrogênio, testosterona, hormônio do crescimento (GH), IGF-1 e corticosteróides. Essas mudanças hormonais podem afetar os processos anabólicos e catabólicos envolvidos no metabolismo e conseqüentemente na homeostase no músculo esquelético⁵³. A testosterona aumenta a síntese de proteína muscular, promovendo a utilização de aminoácidos e regeneração muscular via ativação de

células de satélite. Nos homens, a deficiência de testosterona relacionada ao envelhecimento pode ter um resultado negativo, influenciando na massa magra e na distribuição da gordura corporal.

Os níveis de GH e IGF-1 diminuem progressivamente em indivíduos de ambos os sexos durante o envelhecimento. Ao longo de 30 anos, estima-se que caiam 15% a cada década. GH estimula diferentes vias de sinalização interagindo diretamente com o receptor de GH e indiretamente com IGF-1 derivado do fígado, que atua como um alvo de redução mediada pelo GH⁵⁴. A diminuição em seus níveis com o envelhecimento tem consequências negativas para a função e quantidade de massa do músculo esquelético.

Tanto o envelhecimento quanto a obesidade ativam macrófagos, mastócitos e T-linfócitos, promovendo assim inflamação de baixo grau e resultando na secreção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), e a interleucina-1 (IL-1) que desempenham um papel importante na homeostase muscular e contribuem para a patogênese de diferentes doenças, incluindo a obesidade, sarcopenia e OS, que são caracterizadas por alterações na homeostase metabólica⁵⁵.

O envelhecimento e a obesidade são em parte atribuíveis à disfunção mitocondrial. Disfunção mitocondrial e a produção elevada de espécies reativas de oxigênio ocorrem no músculo após a deposição de lipídios intramiocelulares. Este processo interfere na síntese de proteínas no músculo e interrompe a função muscular. Uma diminuição simultânea na oxidação de ácidos graxos induzida por disfunção mitocondrial e/ou a redução do conteúdo mitocondrial leva a RI.

O papel das mitocôndrias na RI foi intensamente investigado e debatido há mais de 20 anos. Mitocôndrias estão associadas com o desenvolvimento de IR no músculo esquelético, alguns estudos mostraram que a RI poderia reduzir ainda mais a expressão de DNA mitocondrial, a expressão de subunidades proteicas da cadeia respiratória, atividade enzimática oxidativa e tamanho e densidade mitocondrial⁵⁶.

10 ENVELHECIMENTO CARDIOVASCULAR

Uma das causas mais frequentes que levam à hospitalização e às vezes até a morte de idosos é doença isquêmica do coração. As mudanças associadas à idade nas propriedades cardíacas, bem como as mudanças na estrutura e função vascular que acompanham o envelhecimento, altera o substrato no qual a doença cardiovascular está sobreposta de várias maneiras e, portanto, altera a ocorrência, apresentação e manifestações de doenças cardíacas em idosos. Envelhecimento é um termo usado para descrever um conjunto correlacionado de declínios no funcionamento com o avanço da idade cronológica, que se inicia após a maturidade sexual⁵⁷. Como resultado de décadas de processos complexos de envelhecimento molecular e celular, a fisiologia cardiovascular no adulto

idoso é caracterizada por (a) disfunção endotelial, (b) rigidez ventricular esquerda aumentada, (c) reflexos barorreflexos e autonômicos atenuados e (d) alterações degenerativas do sistema de condução⁵⁸.

O "*Cardiovascular Continuum*" foi descrito por Dzau e colaboradores em 2006 para explicar o desenvolvimento ao longo muitos anos de doença coronariana com suas complicações, culminando em falência cardíaca em estágio final⁵⁹. Essa abordagem, no entanto, tinha uma ênfase na aterosclerose coronariana em nações mais desenvolvidas e não levou em conta totalmente os problemas do envelhecimento, que ocorrem em todas as sociedades. O "Envelhecimento Cardiovascular Continuum" que foi introduzido em 2010 por O'Rourke, Safar e Dzau, se encaixa com as fases finais do "*Cardiovascular Continuum*", enfatizando que o enrijecimento arterial induzido pelo envelhecimento pode prejudicar a perfusão coronariana e causar isquemia miocárdica de forma bastante independente da doença coronariana aterosclerótica.

O envelhecimento do sistema vascular é marcado por enrijecimento, dilatação e alongamento da aorta levando ao desacoplamento ventricular-arterial¹²³. Essas mudanças produzem um sistema cardiovascular que tem função máxima reduzida em comparação com pessoas mais jovens e menos capacidade de reserva e pode deixar de atender às necessidades quando estressado.

Um conglomerado de mecanismos celulares e moleculares está por trás dos efeitos do envelhecimento na função cardiovascular, incluindo estresse oxidativo excessivo e inflamação crônica de baixo grau sobreposta à capacidade limitada de regeneração cardíaca. A inflamação descreve a ativação progressiva do sistema imunológico inato que acompanha o envelhecimento humano. Sobre o estresse, os genomas nucleares e mitocondriais são liberados em compartimentos citoplasmático e extracelular e que *pools* de DNA citoplasmático e livre de células desencadeiam inflamação e imunidade inata em nível local e sistêmico⁶⁰.

A deposição de amilóide peptídeos do envelhecimento cardíaco e vascular contribuem para a inflamação do tecido e disfunção orgânica. Foi relatado que 25% dos pacientes com mais de 85 anos têm rastreáveis depósitos de transtirretina amilóide de tipo selvagem em biópsias cardíacas, sugerindo uma prevalência muito maior do que o previamente previsto. No entanto, permanece questionável se cada depósito de amilóide é de natureza patológica e requer tratamento semelhante a calcificações vasculares menores, e os depósitos de transtirretina amilóide de tipo selvagem podem ser um sinal fisiológico de envelhecimento até certo ponto⁶¹. Ferramentas de estratificação de risco, como intervalos de referência confiáveis para biomarcadores ou parâmetros ecocardiográficos, terão de ser desenvolvidas para identificar a patologia relacionada à transtirretina amilóide de tipo selvagem e instituir o tratamento adequado nesses idosos.

11 DIABETES MELLITUS NO IDOSO

O número de idosos com diabetes está aumentando em todo o mundo devido ao aumento da expectativa de vida e ao aumento da prevalência de diabetes na população geriátrica. O diabetes é uma das principais causas de morbidade e mortalidade nessa população, sendo esta última em grande parte atribuída a complicações macrovasculares. Os diabéticos mais velhos também carregam uma carga desproporcional de complicações microvasculares, presumivelmente relacionadas à maior duração do diabetes.

Idade e peso são fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes. Foi observado que no envelhecimento normal há um aumento de 2 mg/dL/década na glicose plasmática em jejum, colocando os pacientes idosos em maior risco de desenvolver diabetes. O ganho de peso e a diminuição da massa muscular são frequentemente observados com o aumento da idade, resultando em piora da RI no nível do músculo e da gordura. Consequentemente, a função das células beta é tributada não apenas pela função prejudicada com a idade em si, mas também pelo agravamento da RI. Além disso, em idosos, muitas vezes há doenças concomitantes, diminuição da atividade e uso contínuo de medicamentos que podem piorar a RI.

Os tipos de diabetes na população idosa abrangem o espectro, incluindo tipo 1, tipo 2, diabetes autoimune latente da idade adulta e outros tipos. O último grupo de classificação inclui diabetes devido a síndromes genéticas definidas subjacentes; drogas, toxinas ou diabetes induzido por endocrinopatia; e uma variedade de outras etiologias relativamente incomuns⁶².

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta da destruição auto-imune das células beta do pâncreas, levando à deficiência de insulina. Ela ocorre em pessoas geneticamente suscetíveis e é influenciada por fatores ambientais. O diabetes autoimune latente da idade adulta é um subconjunto do diabetes tipo 1 com início na idade adulta. Esses pacientes têm uma perda mais lenta da função das células beta do que os pacientes tradicionais do tipo 1. Portanto, eles podem inicialmente ser capazes de atingir o controle glicêmico com agentes orais por um período antes de necessitarem de transição para a insulina. Esses pacientes são mais magros e podem não ter histórico familiar de diabetes. Eles devem ser monitorados de perto para falha das células beta com necessidade de transição para a insulina para prevenir o desenvolvimento de cetose⁶².

O DM2 resulta do aumento da RI, que se sobrepõe à incapacidade do pâncreas de atender às necessidades de insulina da pessoa¹²⁸. A RI é um correlato independente de baixa força muscular e pacientes mais velhos com DM2 mostraram perda acelerada de força e qualidade muscular⁶³.

O DM2 geralmente pode ser tratado com mudanças no estilo de vida e agentes orais no início de seu curso. No entanto, a função das células beta declina progressivamente, muitas vezes com falha

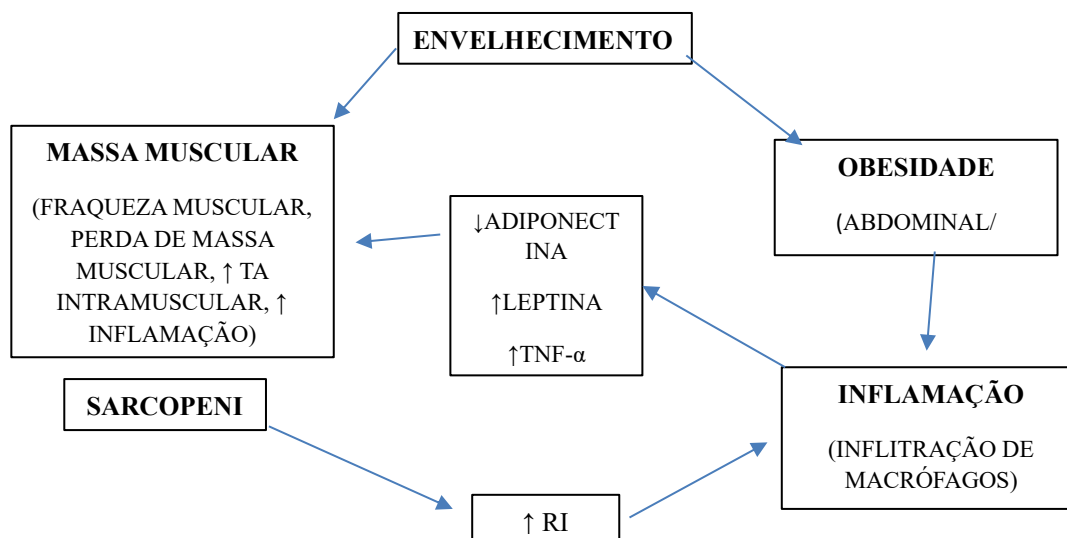
final das células beta, exigindo tratamento com insulina. Mais de 90% dos idosos com diabetes são do tipo 2; eles tendem a ter sobrepeso ou obesidade e têm uma forte história familiar de diabetes.

DM2 é um fator de risco para morbidade e mortalidade cardiovascular em população idosa. Mesmo que a associação entre doença coronariana e diabetes não seja tão forte em adultos mais velhos em relação às populações mais jovens, é um importante fator de risco para insuficiência cardíaca congestiva, especialmente em mulheres, bem como para doença arterial periférica e claudicação.

A mortalidade para morbidade cardiovascular é quatro vezes maior em mulheres com DM2 do que as que não tem a doença⁶⁴. Contribuintes para o risco cardiovascular no diabetes incluem hiperglicemia, dislipidemia, obesidade, RI, inflamação e hipertensão.

No entanto, há poucas evidências de que a redução níveis de glicose no sangue pela prescrição de insulina ou medicamentos antidiabéticos orais afetam o desenvolvimento de complicações cardiovasculares ou mortalidade. Mas dada a alta prevalência de fatores de risco associados ao diabetes, parece essencial em qualquer caso monitorar os níveis de glicose no sangue e tratar fatores de risco concomitantes⁶⁵.

Figura 1. Mecanismos da OS: a interligação entre a redução da massa muscular, obesidade, inflamação e RI. (↑, aumento; ↓, diminuição) Abreviações: IL-6, interleucina-6; OS, obesidade sarcopênica; RI, resistência à insulina; TA, tecido adiposo; TNF- α , fator de necrose tumoral α .



O tratamento do diabetes na população idosa depende do reconhecimento clínico e do diagnóstico da doença. Os objetivos do tratamento individualizado podem ser alcançados com regimes terapêuticos individualizados. Deve-se ter cuidado para evitar complicações da terapia, especialmente hipoglicemia. Finalmente, a prevenção de complicações microvasculares e macrovasculares deve ser realizada, visando os múltiplos contribuintes mencionados acima, uma vez que a população idosa com diabetes está especialmente sob risco para essas complicações.

12 DEPRESSÃO NO IDOSO

A depressão é uma doença comum na velhice. A depressão maior ocorre em 2% dos adultos com 55 anos ou mais, e sua prevalência aumenta com o aumento da idade. No geral, 10% a 15% dos adultos mais velhos têm sintomas depressivos clinicamente significativos, mesmo na ausência de depressão maior. Em uma amostra de pessoas com mais de 60 anos na Suécia, foi encontrada uma prevalência de cerca de 6%, com a maior proporção de indivíduos que sofriam de estágios leves de depressão. Em adultos com 75 anos ou mais, a prevalência de transtornos depressivos varia de 4,5% a 37,4%, dependendo do desenho do estudo, estratégia de amostragem, e diagnósticos aplicados. Além disso, muitos pacientes idosos com depressão sofrem de outras doenças. De acordo com um estudo holandês, quase metade dos idosos com depressão tratada ainda apresentavam sintomas de depressão em um acompanhamento de dois anos, indicando um curso frequentemente crônico da doença.

Estudo realizado no Brasil, na região sul do país, com uma amostra de 1.702 idosos entrevistados em seus domicílios em 2009 e 2010, e reavaliados em 2013 e 2014 através da escala de depressão em geriatria para verificação de sintomas depressivos, constatou que na primeira avaliação, 23,3% dos idosos apresentaram sintomas depressivos. Durante os 4 anos, 11% daqueles que não tinham sintomas em 2009 e 2010, foram identificados com sintomas depressivos, sendo a maioria mulheres. Quase a metade dos idosos apresentava-se com sobrepeso (45%) e um terço tinha obesidade. Além disso, verificou-se um aumento da obesidade abdominal, principalmente nas mulheres, quando se comparou os resultados da trajetória da circunferência da cintura ao longo dos anos com estudos anteriores. Os idosos com obesidade severa, em sua grande maioria, eram acometidos por sintomas depressivos. Já aqueles que apresentavam sobrepeso e valores intermediários de circunferência da cintura tiveram menor risco de desenvolverem sintomas depressivos durante os quatro anos. Foi verificado, também, que dentre os que tinham sobrepeso, a manutenção ou mudança do peso para normalidade reduziu o risco de sintomas depressivos.

13 TABAGISMO NO IDOSO

A relação causal entre o tabagismo e morbidade e mortalidade cardiovascular tem sido amplamente investigado e confirmado em jovens adultos, mas apesar de ser um relevante modificável fator de risco, poucos estudos prospectivos investigam o efeito do tabagismo no sistema cardiovascular em idade avançada, principalmente em indivíduos com obesidade.

Estudos sugerem que mesmo na vida adulta, fumar é um fator de risco para mortes cardiovasculares e doenças metabólicas, e que parar de fumar ainda é muito benéfico para a saúde. A

influência do tabagismo na morbidade cardiovascular é mediada por diferentes vias fisiopatológicas, incluindo disfunção vasomotora, inflamação e suave proliferação muscular.

Uma meta-análise de Mons et al.⁶⁶ considerando pessoas com 60 anos ou mais, evidenciou que o tabagismo era fortemente associado a eventos coronários agudos, acidente vascular cerebral e mortes cardiovasculares, em especial naqueles que apresentavam obesidade. O risco de mortalidade cardiovascular foi o dobro entre os fumantes em relação aos nunca fumantes. Esses dados confirmam que é importante para convencer fumantes idosos a desistir fumar e que é possível mudar hábitos mesmo em uma idade avançada.

14 ETILISMO EM IDOSOS

Em idosos que consomem álcool excessivamente, a obesidade é um dos resultados potenciais. Nos idosos, o uso crônico e abusivo de álcool pode estar ligado às mudanças sociais que ocorrem. Estas incluem mortes de cônjuges e amigos, parada da atividade laboral, tédio, ansiedade, solidão resultando, muitas das vezes, em isolamento social. O idoso cada vez mais fica isolado dos outros e evita a socialização e participação em atividades com a família, amigos e em grupo.

Pelo fato de que muitos idosos apresentam um estilo de vida sedentário, o álcool provoca ganho de peso uma vez que há uma redução da ação do corpo em queimar gordura. Além de possuir alta densidade calórica, apresentar baixo valor nutritivo, poder aumentar a fome e levar a escolhas alimentares inadequadas.

Álcool também interfere com a absorção normal de ácido fólico, vitamina B12 e vitamina C. Afeta o metabolismo da vitamina B6 e D e aumenta as necessidades de vitaminas do complexo B e magnésio. Tudo isso pode resultar em muitas deficiências no corpo e problemas de saúde.

Idade avançada afeta a forma como o corpo processa o álcool e outras substâncias. Isso significa que a mesma quantidade de álcool por dia pode ter efeitos mais agravados sobre o indivíduo com envelhecimento.

Famílias, amigos e até profissionais de saúde muitas vezes ignoram os fatos sobre um uso de álcool por idosos, portanto, o aumento do consumo de álcool merece atenção especial.

15 PREVENÇÃO E CONTROLE DA OBESIDADE EM IDOSOS

O tratamento da obesidade em idosos requer um controle mais rígido do que tal tratamento em indivíduos mais jovens. Isso se dá porque há possíveis perigos nas diversas formas de controle da obesidade. A perda de peso resulta na redução não apenas da massa de gordura, mas também de massa magra e, possivelmente, da massa mineral óssea, e isso pode ter consequências adversas para os idosos com obesidade.

Por outro lado, o paradoxo da obesidade foi sugerido por alguns estudos, em que idosos com obesidade têm uma taxa de mortalidade mais baixa do que nos idosos mais magros. Excesso de mortalidade só ocorre, no entanto, em idosos que perderam peso muito rápido, e não em pessoas idosas que tinham sido magras durante a maioria dos anos em sua vida.

A perda de peso controlada, sob supervisão de uma equipe multidisciplinar, geralmente é bem tolerada e resolve o DM2 e outros fatores de risco metabólicos relacionados à obesidade. Uma perda moderada de 5% a 10% demonstrou melhorar os fatores de risco cardiovascular, e sugere-se que cada 1 Kg de perda de peso corporal pode reduzir a incidência de DM2 em 16% por um período de mais de 3 anos. Além de ter melhorias na osteoartrite, na hipertensão arterial, no humor, na mobilidade e consequentemente na qualidade de vida.

Portanto, a cirurgia bariátrica geralmente não é considerada para pacientes idosos com obesidade. A melhor conduta é a combinação de um plano alimentar saudável e equilibrado com exercício físico assistido (modificação do estilo de vida), e em alguns casos medicamentos são administrados para ajuda no controle da obesidade.

15.1 NOVA DIRETRIZ ESPEN SOBRE “NUTRIÇÃO EM GERIATRIA”

A diretriz recentemente atualizada sobre "Nutrição em Geriatria" da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN) agora fornece recomendações específicas para o controle da obesidade em adultos mais velhos⁶⁷. Essas recomendações são com base em evidências de estudos controlados randomizados e revisões sistemáticas publicadas até 2016 que se concentrava em adultos mais velhos acima de 65 anos. Levando em consideração o potencial “paradoxo da obesidade” e os riscos de perda de peso para os idosos⁶⁸, a primeira recomendação na diretriz ESPEN é que em indivíduos mais velhos com sobrepeso (IMC 25 - <30 kg / m²), dietas para a redução de peso devem ser evitadas (recomendação 54)⁶⁷.

No entanto, é recomendado considerar intervenções de perda de peso em pessoas idosas com obesidade (IMC \geq 30 kg / m²) que sofrem de problemas de saúde relacionados ao peso (recomendação 55). Afirma-se que especialmente em pessoas frágeis e com obesidade mais avançada, que são mais vulneráveis a estressores, os benefícios da perda de peso são maiores e, portanto, os riscos são necessários, tomando em conta os recursos funcionais individuais, riscos metabólicos, comorbidades e a perspectiva e prioridades dos pacientes. Além disso, o efeito de programas de perda de peso na QV de um paciente tem que ser discutido detalhadamente e com muita atenção. Se uma decisão for tomada contra a redução de peso, o conselho das diretrizes é focar na estabilidade do peso corporal e na prevenção de maior ganho de peso⁶⁷.

Com relação às modalidades exatas para o tratamento dietético da obesidade em adultos mais velhos, a diretriz ESPEN recomenda que a restrição de energia deve ser apenas moderada, visando assim em uma perda de peso lenta, a fim de preservar a massa muscular (recomendação 56). Restrição calórica moderada na diretriz foi definida em linha com as recomendações anteriores como cerca de 500 kcal/d abaixo das necessidades de energia estimadas, mantendo uma ingestão mínima de 1000–1200 kcal/d. Esta estratégia visa uma perda de peso de 0,25-1 kg/semana e uma redução de cerca de 5–10% do peso corporal inicial após um período de pelo menos 6 meses. No mesmo tempo, uma dieta balanceada geralmente recomendada para adultos mais velhos devem ter certeza, incluindo uma ingestão de proteínas de pelo menos 1 g/kg de peso corporal/dia e uma ingestão adequada de micronutrientes⁶⁷.

Isso geralmente precisa de aconselhamento nutricional para ajudar o idoso a manter ingestão suficiente de nutrientes (especialmente de proteínas) através de uma alimentação balanceada durante o período de restrição energética para evitar a desnutrição. Em alguns casos, pode ser necessário o consumo de suplementos nutricionais para auxiliar na realização dessas metas nutricionais (por exemplo, fornecer proteína extra ou micronutrientes), mas este aspecto não foi discutido na diretriz.

De acordo com as recomendações anteriores, dietas com ingestão calórica muito baixa (<1000 kcal/dia) na diretriz são fortemente desencorajados para a população idosa devido ao risco de desenvolver desnutrição, promovendo perda muscular e declínio funcional acelerado.

15.2 ATIVIDADE FÍSICA NA POPULAÇÃO IDOSA

A ideia de que a atividade física tem efeitos benéficos em várias condições de saúde (patologia cardiovascular, osteoporose e obesidade, etc.) foi amplamente aceita, e uma redução na atividade física tem demonstrado levar ao aumento do risco de DCVs, cerebrovasculares e coronárias, além de aumentar a prevalência da obesidade e suas complicações metabólicas.

O efeito positivo da atividade física sobre doença cardiovascular pode ser atribuído a uma ação direta no sistema cardiovascular ou indireta sobre fatores de risco específicos. Já foi bem estabelecido, por exemplo, que a atividade física está inversamente associada às concentrações séricas de colesterol e valores da pressão arterial em idosos e está diretamente associada à tolerância à glicose, RI e desempenho neuropsicológico. Também foi relatado que a atividade física tem um efeito positivo na ventilação pulmonar e oxigenação⁶⁹.

Exercícios regulares de levantamento de peso ajuda a prevenir a perda óssea do colo femoral em indivíduos idosos com obesidade é apenas um exemplo de tratamento.

REFERÊNCIAS

Vieira MV, Del Ciampo IRL, Del Ciampo LA. Food consumption among healthy and overweight adolescents. *J Hum Growth Dev.* 2014;24(2):157–62.

Callo Quinte G, Barros F, Gigante DP, de Oliveira IO, dos Santos Motta JV, Horta BL. Overweight trajectory and cardio metabolic risk factors in young adults. *BMC Pediatr.* 11 de março de 2019;19(1):75.

OPAS- Organização Pan Americana Brasil. OPAS/OMS Brasil - Obesidade entre crianças e adolescentes aumentou dez vezes em quatro décadas, revela novo estudo do Imperial College London e da OMS | OPAS/OMS. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5527:obesidade-entre-criancas-e-adolescentes-aumentou-dez-vezes-em-quatro-decadas-revela-novo-estudo-do-imperial-college-london-e-da-oms&Itemid=820

Sanyaolu A, Okorie C, Qi X, Locke J, Rehman S. Childhood and Adolescent Obesity in the United States: A Public Health Concern. *Glob Pediatr Health.* 1º de dezembro de 2019 ;6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6887808/>

Broyles S, Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Bouchard C, Freedman DS, et al. The Pediatric Obesity Epidemic Continues Unabated in Bogalusa, Louisiana. *Pediatrics.* 2010;125(5):900–5.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *JAMA.* 2010;303(3):242–9.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística- IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2019 atenção primária à saúde e informações antropométricas. Ministério da Saúde; 2020.

Llewellyn A, Simmonds M, Owen CG, Woolacott N. Childhood obesity as a predictor of morbidity in adulthood: a systematic review and meta-analysis: Childhood obesity and adult morbidity. *Obes Rev.* 2016;17(1):56–67.

WHO- World Health Organization. Obesity and overweight. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Freitas EA de O, Martins MSAS, Espinosa MM, Freitas EA de O, Martins MSAS, Espinosa MM. Experimentação do álcool e tabaco entre adolescentes da região Centro-Oeste/Brasil. *Ciênc Amp Saúde Coletiva.* abril de 2019;24(4):1347–57.

Yee AZH, Lwin MO, Ho SS. The influence of parental practices on child promotive and preventive food consumption behaviors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 11 de 2017;14(1):47.

Castro JAC, Nunes HEG, Silva DAS. Prevalência de obesidade abdominal em adolescentes: associação entre fatores sociodemográficos e estilo de vida. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34(3):343–51.

Schröder H, Ribas L, Koebnick C, Funtikova A, Gomez SF, Fíto M, et al. Prevalence of Abdominal Obesity in Spanish Children and Adolescents. Do We Need Waist Circumference Measurements in Pediatric Practice? PLOS ONE. 2014;9(1):e87549.

Burgos MS, Burgos LT, Camargo MD, Franke SIR, Prá D, da Silva AMV, et al. Relationship between Anthropometric Measures and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):288–96.

Moraes MM de, Veiga GV da. Acurácia da gordura corporal e do perímetro da cintura para prever alterações metabólicas de risco cardiovascular em adolescentes. Arq Bras Endocrinol Amp Metabol. 2014;58(4):341–51.

Graf C, Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. Visc Med. 2016;32(5):357–62.

Pavão FH, Schiavoni D, Pizzi J, Silva KE de S, Junior HS. DISLIPIDEMIA EM ADOLESCENTES RESIDENTES EM UM MUNICÍPIO DO PARANÁ E SUA ASSOCIAÇÃO COM A OBESIDADE ABDOMINAL. 2015;26:473–81.

Xin Y, Wang Y, Chi J, Zhu X, Zhao H, Zhao S, et al. Elevated free fatty acid level is associated with insulin-resistant state in nondiabetic Chinese people. Vol. 12, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. Dove Press; 2019. p. 139–47.

Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. J Pediatr. 2007;150(1):12-17.e2.

Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4(1):23–35.

Fazzino TL, Fleming K, Sher KJ, Sullivan DK, Befort C. Heavy Drinking in Young Adulthood Increases Risk of Transitioning to Obesity. Am J Prev Med. agosto de 2017;53(2):169–75.

Sanches PL, de Mello MT, Elias N, Fonseca FAH, Campos RMS, Carnier J, et al. Hyperleptinemia: Implications on the Inflammatory State and Vascular Protection in Obese Adolescents Submitted to an Interdisciplinary Therapy. Inflammation. fevereiro de 2014;37(1):35–43.

Wang S, Sun Q, Zhai L, Bai Y, Wei W, Jia L. The Prevalence of Depression and Anxiety Symptoms among Overweight/Obese and Non-Overweight/Non-Obese Children/Adolescents in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(3).

Lindberg L, Hagman E, Danielsson P, Marcus C, Persson M. Anxiety and depression in children and adolescents with obesity: a nationwide study in Sweden. BMC Med. 2020;18.

Kapoor E, Faubion SS, Kling JM. Obesity Update in Women. J Womens Health. 2019;28(12):1601–5.

Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10(1):107–11.

Schnurr TM, Jakupović H, Carrasquilla GD, Ängquist L, Grarup N, Sørensen TIA, et al. Obesity, unfavourable lifestyle and genetic risk of type 2 diabetes: a case-cohort study. *Diabetologia*. 1º de julho de 2020;63(7):1324–32.

Hopkins M, Andrews R, Salem V, Taylor R, Roux CW le, Robertson E, et al. Improving understanding of type 2 diabetes remission: research recommendations from Diabetes UK's 2019 remission workshop. *Diabet Med*. 2020;37(11):1944–50.

Omar SM, Musa IR, Osman OE, Adam I. Prevalence and associated factors of hypertension among adults in Gadarif in eastern Sudan: a community-based study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):291.

Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98–107.

Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2018;24(14):1491–506.

Cordeiro A, Costa R, Andrade N, Silva C, Canabrava N, Pena MJ, et al. Does adipose tissue inflammation drive the development of non-alcoholic fatty liver disease in obesity? *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):394–402.

Luci C, Vieira E, Perchet T, Gual P, Golub R. Natural Killer Cells and Type 1 Innate Lymphoid Cells Are New Actors in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol*. 2019;10:1192.

Instituto Nacional de Câncer- INCA. Estimativa 2020. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>.

Salaün H, Thariat J, Vignot M, Merrouche Y, Vignot S. Obésité et cancer. *Bull Cancer (Paris)*. 2017;104(1):30–41.

Davis AM. Collateral Damage: Maternal Obesity During Pregnancy Continues to Rise. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(1):39–49.

Anderson DJ, Chung H-F, Seib CA, Dobson AJ, Kuh D, Brunner EJ, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(5):478.e1-478.e17.

Silva EMF e, Theodoro H, Mendes KG, Olinto MTA. Prevalência de obesidade em mulheres na pós-menopausa atendidas em um ambulatório no sul do Brasil. *Rev Assoc Bras Nutr - RASBRAN*. 2019;10(1):46–52.

Saccomani S, Lui-Filho JF, Juliato CR, Gabiatti JR, Pedro AO, Costa-Paiva L. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: a population-based study. *Menopause*. 2017;24(9):1065–70.

Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res*. 2020;126:134–40.

Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2019;24(1):18–33.

Ouakinin SRS, Barreira DP, Gois CJ. Depression and Obesity: Integrating the Role of Stress, Neuroendocrine Dysfunction and Inflammatory Pathways. *Front Endocrinol*. 2018;9:431.

Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. 2018;226:346–54.

Amiri S, Behnezhad S. Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Klin Diagn Ther Rehabil Organ Ges Osterreichischer Nervenarzte Psychiatr*. 2019;33(2):72–89.

Baker KD, Loughman A, Spencer SJ, Reichelt AC. The impact of obesity and hypercaloric diet consumption on anxiety and emotional behavior across the lifespan. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:173–82.

Lyra e Silva N de M, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Front Psychiatry* . 2019 10.

Jaremka LM, Pacanowski CR. Social anxiety symptoms moderate the link between obesity and metabolic function. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;110:104425.

United Nations. *World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430)*. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019.; 2019.

Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019;571(7764):183–92.

Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):513–37.

Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):309–14.

Broskey NT, Obanda DN, Burton JH, Cefalu WT, Ravussin E. Skeletal muscle ceramides and daily fat oxidation in obesity and diabetes. *Metabolism*. 2018;82:118–23.

Rezuş E, Burlui A, Cardoneanu A, Rezuş C, Codreanu C, Pârvu M, et al. Inactivity and Skeletal Muscle Metabolism: A Vicious Cycle in Old Age. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2).

Carter-Su C, Schwartz J, Argetsinger LS. Growth hormone signaling pathways. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2016;28:11–5.

Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:200–21.

Cade WT. The manifold role of the mitochondria in skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(4):267–72.

Melzer D, Pilling LC, Ferrucci L. The genetics of human ageing. *Nat Rev Genet*. 2020;21(2):88–101.

Tripodiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):804–13.

Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006;114(25):2850–70.

Storci G, De Carolis S, Olivieri F, Bonafè M. Changes in the biochemical taste of cytoplasmic and cell-free DNA are major fuels for inflamm-aging. *Semin Immunol*. 2018;40:6–16.

Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):39–53.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2020. *Diabetes Care*; 2020.

Gysel T, Tonoli C, Pardaens S, Cambier D, Kaufman J-M, Zmierczak H-G, et al. Lower insulin sensitivity is related to lower relative muscle cross-sectional area, lower muscle density and lower handgrip force in young and middle aged non-diabetic men. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 14 de 2016;16(4):302–9.

Collins P, Webb CM, de Villiers TJ, Stevenson JC, Panay N, Baber RJ. Cardiovascular risk assessment in women - an update. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2016;19(4):329–36.

Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *World J Diabetes*. 2017;8(6):278–85.



Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*. 2015;350:h1551.

Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019;38(1):10–47.

DiMilia PR, Mittman AC, Batsis JA. Benefit-to-Risk Balance of Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11):114.

Fiogbé E, de Vassimon-Barroso V, de Medeiros Takahashi AC. Exercise training in older adults, what effects on muscle oxygenation? A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;71:89–98.

OBESIDADE E SAÚDE REPRODUTIVA

  10.56238/livrosindi202436-004

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Amanda Ribamar

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(NPqM/UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Graduada em Nutrição (UNICBE)

RESUMO

Inúmeros fatores comportamentais e de estilo de vida influenciam a fertilidade, tanto em homens quanto mulheres. Nesse contexto, a literatura científica aponta a obesidade como um dos principais contribuintes para desfechos negativos, principalmente a depender da distribuição de gordura corporal, com destaque para a adiposidade visceral. Indivíduos com obesidade apresentam menor fertilidade, se comparados com aqueles com peso adequado. O tecido adiposo disfuncional e a inflamação crônica de baixo grau apresentam significativo impacto em fatores hormonais que influenciam na capacidade reprodutiva. Desse modo, a obesidade tem sido associada, em mulheres, à síndrome dos ovários policísticos e complicações gestacionais, por exemplo, e, em homens, prejuízos na função testicular e na qualidade do espermatozoide, dentre outros. Logo, o crescente aumento da obesidade, em ambos os sexos, tem sido acompanhado por aumento da infertilidade a nível populacional, merecendo devida atenção a fim de favorecer uma prática clínica que minimize os desfechos negativos.

Palavras-chave: Obesidade, Infertilidade, Síndrome do Ovário Policístico.

1 INTRODUÇÃO

Inicialmente a principal influência relacionada à saúde reprodutiva e a chance de gestação era a idade feminina, por sua influência fisiológica e genética no processo de concepção, tendo em vista que com o avançar da idade observa-se redução do pool folicular ovariano, alterações na ovulação e aumento de erros meióticos no oócito. Tal influência do avanço da idade e seus efeitos no início gestacional se tornaram cada vez mais evidentes com o aumento da inserção da mulher no mercado de trabalho, fato que tende a adiar o início do planejamento de uma gestação para em torno dos 30 anos, o que em gerações anteriores ocorria por volta dos 20 anos¹.

Todavia, independentemente desse avanço da idade entre as mulheres, atualmente sabe-se que diversos fatores comportamentais e de estilo de vida apresentam significativo impacto negativo no processo de reprodução em ambos os sexos. E nesse cenário os principais fatores envolvem a

influência metabólica da obesidade e os impactos negativos da gordura corporal visceral e periférica baixa¹.

A obesidade é uma doença crônica, de etiologia multifatorial e que configura importante fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças, incluindo hormonais e reprodutivas, desse modo cada vez mais é reconhecida a sua contribuição na saúde reprodutiva e na infertilidade.

A infertilidade é definida por ausência de concepção após um ano de relações sexuais desprotegidas entre mulheres com idade inferior ou igual a 35 anos ou ausência de concepção após seis meses entre mulheres com idade igual ou superior à 35 anos. Sua prevalência cresce à medida que ocorre a expansão da epidemia da obesidade, atingindo um a cada 13 casais nos Estados Unidos e 48,5 milhões de casais ao redor do mundo ^{2,3}.

Mulheres com obesidade apresentam três vezes mais chance de infertilidade, e para cada aumento de IMC acima de 29,28 kg/m² ocorre redução de 4% da probabilidade de gestação em 12 meses. Desse modo, mulheres com IMC de 35 kg/m² apresentam probabilidade 26% menor de gestação espontânea, e mulheres com IMC de 40 kg/m² apresentam probabilidade 43% menor comparado a mulheres com IMC entre 21 e 29 kg/m² ⁴.

É importante salientar que a presença da obesidade associa-se a menor taxa de reprodução em todos os métodos de concepção, desde o natural, até indução de ovulação, fertilização in vitro (FIV), injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) e mesmo após a doação de óvulos.

Tal desfecho encontra-se associado ao fato da presença da obesidade relacionar-se com menor qualidade oocitária, maior dano e fragmentação do DNA espermático, baixa receptividade uterina, redução da implantação, aumento do risco de aborto espontâneo, alterações no fluido folicular, no ooplasma do oócito, que levam a redução na fertilização e prejuízos no desenvolvimento embrionário¹. A obesidade também tem sido associada a um crescimento mais lento e maturação tardia do oócito, modificações epigenéticas, aumento da apoptose das células da granulosa e disfunções mitocondriais no oócito¹.

A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) também contribui para a infertilidade e parece ser potencializada na presença da obesidade, de modo que mulheres com SOP e obesidade apresentam maior hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, o que contribui para alterações endócrinas e metabólicas que favorecem a infertilidade e elevam o risco de complicações obstétricas, perinatais e neonatais, além de elevar o risco de malformações congênitas¹.

A avaliação da distribuição de gordura corporal é fundamental para a saúde reprodutiva de homens e mulheres, dado que uma deposição de gordura corporal mais localizada na região abdominal, associada a elevação da circunferência da cintura (CC) e do tecido adiposo visceral contribuem para maior liberação de hormônios e citocinas que desencadeiam um estado pró-

inflamatório e levam a dano oxidativo, que afetam negativamente a capacidade reprodutiva de ambos os sexos.

Desse modo, compreender os diferentes mecanismos causais e as “janelas” de intervenção associadas é fundamental para elaboração de estratégias efetivas para melhora da saúde reprodutiva entre os pacientes com obesidade.

2 FERTILIDADE MASCULINA

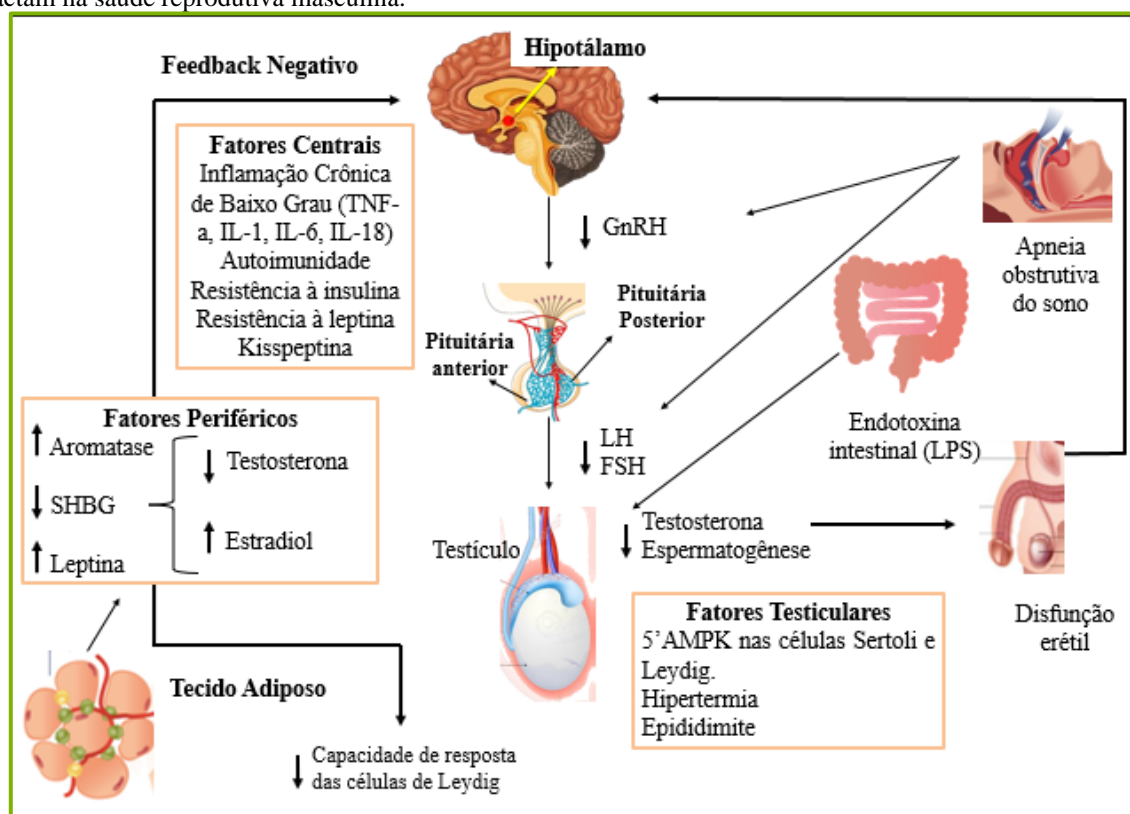
A infertilidade masculina é responsável por 25 a 30% de todos os casos de dificuldade de concepção³. E a presença da obesidade está associada a disfunções na saúde reprodutiva, com presença de disfunção erétil, azoospermia, oligospermia, baixas concentrações de testosterona e infertilidade⁵.

Um dos principais efeitos da obesidade sob a função reprodutiva masculina é o hipogonadismo secundário, caracterizado por baixas concentrações de testosterona (<12.1 nmol/l) associadas a sinais e sintomas, como redução do desejo e da atividade sexual, redução de ereções espontâneas, queda de pelos corporais (axilares e pubianos), barbear reduzido e espermatogênese prejudicada⁵. O hipogonadismo pode ocorrer de mecanismos classificados como centrais, periféricos e testiculares, esquematizados na **Fig. 1**.

Os principais mediadores propostos como mecanismos centrais, que afetam a atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário, relacionam-se ao excesso de tecido adiposo, que ao atuar como órgão endócrino realiza liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como, Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10) entre outros e induz uma inflamação crônica, associada à resistência à insulina (RI) e a leptina⁵.

Nesse cenário, as citocinas pró-inflamatórias associam-se a supressão hipotalâmica do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH) e de Hormônio Luteinizante (LH), a RI afeta os neurônios hipotalâmicos e, conseqüentemente, a liberação de GnRH. Enquanto as altas concentrações de leptina encontradas em homens com obesidade, impacta o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal ao se tornar resistente à leptina, o que resulta em redução na liberação de GnRH, do Hormônio Folículo Estimulante (FSH), do LH, e conseqüentemente da espermatogênese⁵, além de reduzir significativamente a produção de testosterona pelas células de Leydig⁶.

Figura 1. Fatores centrais, periféricos e testiculares que trazem prejuízos à função do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal e impactam na saúde reprodutiva masculina.



Legenda: LH= Hormônio luteinizante; FSH= Hormônio Foliculo Estimulante; SHBG= Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais; LPS= Lipopolissacarídeos; GnRH= Hormônio Liberador de Gonadotrofina; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral alfa; IL-1= Interleucina 1; IL-6= Interleucina 6; IL-18= Interleucina 18.

Referência: Bellastella et al., 2019 adaptado por Ribamar et al., 2020.

Além da disfunção do tecido adiposo, indivíduos com obesidade, apresentam maior presença de endotoxinas intestinais, ocasionado pelo quadro de *leaky gut*, decorrente há uma quebra na função de barreira no intestino, o que ocasiona translocação de bactérias intestinais do lúmen intestinal para a circulação sistêmica, gerando uma inflamação sistêmica que prejudica a função testicular e o desempenho reprodutivo⁵.

Como fatores periféricos temos a redução da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), ocasionado pela presença de hiperinsulinemia que leva a supressão da produção hepática de SHBG, e resulta em aumento da atividade da aromatase e das concentrações de estradiol que exercerão efeito inibidor sobre a função central do eixo hipotálamo-hipófise⁵.

Paralelo a inflamação crônica de baixo grau, nos indivíduos com obesidade observa-se elevadas concentrações de espécies reativas de oxigênio (EROs) que resultam em um quadro de estresse oxidativo (EO). E na presença do EO, há a redução na motilidade e na concentração espermática acompanhado de maior dano no DNA espermático com alterações nos hormônios reprodutivos, sendo um dos principais mecanismos fisiopatológicos a presença de EO no esperma³.

O tecido adiposo depositado na região abdominal, suprapúbica e no escroto também podem afetar localmente a função testicular, por elevação da temperatura intra-escrotal, determinando aumento da fragmentação do DNA e do EO. Além disso, a presença de hipertermia associa-se a redução da qualidade, concentração e da motilidade do esperma, além de afetar o epidídimo, o que resulta em prejuízos na maturação espermática e na capacidade de fertilização⁵.

Nesse sentido, estratégias têm sido elaboradas com foco na utilização de antioxidantes, inibidores de aromatase e perda de peso tanto por modificações no estilo de vida quanto pela cirurgia bariátrica⁶. Tendo em vista que a redução do peso relacionou-se a melhora nas concentrações de testosterona, SHBG, disfunção erétil, motilidade dos espermatozoides, função mitocondrial do esperma e no perfil epigenético, o que traz efeitos benéficos não apenas na fertilidade masculina, mas também na saúde da prole⁷.

3 FERTILIDADE FEMININA

A presença da obesidade associa-se a um risco três vezes maior da ocorrência de infertilidade feminina, seguido de maior tempo para a gestação, oligo-ovulação/ anovulação, baixa qualidade de ovócitos, diminuição da receptividade uterina e da implantação de embriões, e redução das taxas de gravidez, mesmo entre as mulheres com ovulação regular⁸.

O impacto fisiopatológico da obesidade sob a fertilidade é complexo e multifatorial e vai desde a disfunção menstrual à infertilidade⁸. A obesidade está frequentemente associada a elevados níveis de insulina, que por sua vez, estimula as células da teca a produzir andrógenos ovarianos tanto por um efeito direto quanto pelo aumento da sensibilidade local ao LH⁹. Os andrógenos produzidos serão aromatizados ao estrogênio, e tal conversão do excesso de andrógenos em estrógenos no tecido adiposo resulta em elevação de estrogênio livre que impactará negativamente o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e afetar a produção de gonadotrofinas (via *feedback* negativo)¹⁰. Vale ressaltar que essa produção intra-ovariana de androgênios pode levar a atresia folicular prematura, o que favorece a anovulação.

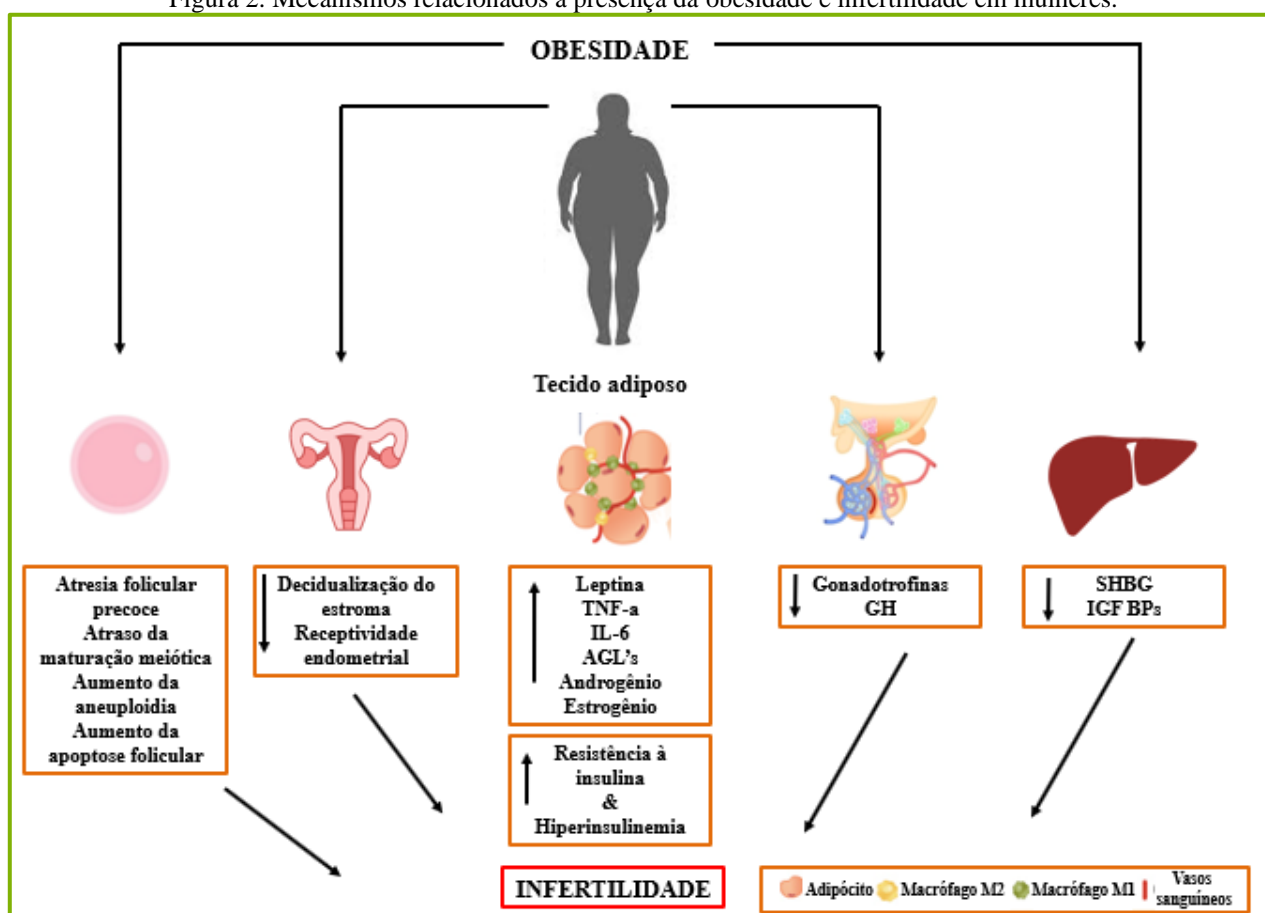
Paralelo a isso, outro mecanismo observado na presença da hiperinsulinemia, é a redução da síntese de SHBG a nível hepático, e essa redução desencadeará o aumento da disponibilidade de andrógenos livres, o que agrava o hiperandrogenismo periférico, desencadeia uma superprodução de E1 acíclico que determina uma produção excessiva de LH, que pode interromper o crescimento folicular em seus estágios iniciais, promover a luteinização precoce das células da granulosa e produzir danos na qualidade do oócito⁹.

Além disso, nessas mulheres há altas concentrações de ácidos graxos livres (AGLs), que associado a hiperinsulinemia e a desregulação das vias do hormônio liberador de GH (GHRH),

somatostatina e grelina, irão contribuir para redução do status do hormônio de crescimento (GH), o que pode afetar negativamente as funções ovarianas e endometriais⁸.

De modo que o acúmulo de AGL ovariano associou-se ao estresse no retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial dos oócitos e apoptose dos complexos cumulus-oócito, o que leva ao atraso da maturação meiótica, aumento da aneuploidia e apoptose folicular. Adicionalmente, os altos níveis de citocinas e AGLs e redução da glicodelina e da proteína 1 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP1) irão interferir na decidualização do endométrio, passo fundamental para receptividade uterina ⁹ (Fig. 2).

Figura 2. Mecanismos relacionados à presença da obesidade e infertilidade em mulheres.



Legenda: GH= Hormônio de Crescimento; SHBG= Globulina de Ligadora de Hormônios Sexuais; IGF BP's= Proteínas de Ligação a Fator de Crescimento de insulina; AGL's= Ácidos Graxos Livres; IL-6= Interleucina 6; TNF-a= Fator de Necrose Tumoral Alfa.

Referência: Gambineri et al., 2019 adaptado por Ribamar A., 2020.

Nesse sentido, quando há a redução de peso, seja por modificações no estilo de vida (dieta e atividade física) ou pela cirurgia bariátrica ^{10,11}, ocorre melhora no potencial reprodutivo dessas mulheres, de modo que redução do peso corporal igual a 10% associou-se a maiores taxas de concepção e de nascidos vivos¹², acompanhado de melhora na RI. Outros estudos, ainda apontam que

uma redução de peso entre 5-6.9% também se associa a melhora significativa na fertilidade feminina^{13,14}, e de parâmetros endócrinos, como redução da testosterona livre, insulina e LH, seguido de melhora da frequência ovulatória¹⁴.

4 SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A SOP é um distúrbio endócrino metabólico multifatorial que atinge cerca de 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva^{15,16}. Considerada uma síndrome clínica, envolve uma coleção de sinais e sintomas que incluem hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, oligoanovulação e morfologia ovariana policística¹⁶.

Mulheres com SOP podem apresentar diversos sintomas, entre eles, ciclos menstruais irregulares, crescimento excessivo de pelos, subfertilidade, complicações gestacionais e problemas psicológicos como ansiedade, depressão, alteração de imagem corporal e autoestima reduzida. Com o avanço da idade a síndrome transita de uma doença reprodutiva para um distúrbio de ordem mais metabólico, incluindo RI, menor tolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e doenças cardiovasculares (DCVs)¹⁷.

Entre as mulheres com obesidade há maior gravidade e suscetibilidade a essas alterações metabólicas quando comparado às mulheres em eutrofia, apresentando maior glicose em jejum, RI e dislipidemia^{15,18,19}.

No que se refere ao seu diagnóstico, atualmente existem três critérios distintos e que foram descritos na **(Tabela 1)**, há pequenas diferenças entre os critérios, mas em sua maioria, todos utilizam quase os mesmos recursos para estabelecer o diagnóstico. Em 2012, o *National Institute of Health Consensus Panel* recomendou a utilização do critério proposto por Rotterdam em 2003, desde que os fenótipos específicos da SOP identificados fossem utilizados, classificando a SOP então em quatro tipos diferentes de fenótipos, sendo o primeiro denominado fenótipo A caracterizado por hiperandrogenismo, oligo anovulação crônica e morfologia ovariana policística, o segundo é denominado fenótipo B caracterizado por oligo anovulação crônica, hiperandrogenismo e morfologia ovariana normal, já o fenótipo C caracteriza-se por hiperandrogenismo, ovulação normal e morfologia ovariana policística, e o quarto e último fenótipo D define-se por ausência de hiperandrogenismo e presença de oligo anovulação e morfologia ovariana policística^{16,20}. Tais fenótipos sofrem forte influência e variam amplamente de acordo com o estágio da vida, do genótipo, da etnia e dos fatores ambientais incluindo estilo de vida e peso corporal²¹.

Todos os critérios para definição da SOP exigem exclusão sistemática de transtornos semelhantes ou simuladores. Em pacientes com evidência de disfunção ovulatória, outras causas comuns de oligoanovulação devem ser excluídas, como disfunção tireoidiana e hiperprolactinemia,

mensurando o hormônio estimulador da tireoide e prolactina, respectivamente. Em pacientes com excesso de androgênio, deve ser excluída a hipótese de hiperplasia adrenal não clássica deficiente de 21-hidroxilase (atividade determinada por P450c21 e codificada por CYP21A2) via medição de nível basal de 17-hidroxiprogesterona na fase folicular (pré-ovulatória) e de preferência pela manhã. Síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de androgênio e distúrbios de RI grave (hiperandrogênica-resistência à insulina-acantose nigricante ou síndromes de lipodistrofia) devem ser excluídos por testes apropriados em caso de suspeita ¹⁶.

Tabela 1. Diferentes Critérios para Diagnóstico da Síndrome do Ovário Policístico e Prevalência de acordo com esses critérios

	1990 NIH	2003 ESHRE/ASRM (Rotterdam)	2006 E-PCOS Society	2012 NIH Consensus
Critério	Dois dos dois critérios são requeridos: 1- HA 2- AO	Dois dos três critérios é requerido: 1- HA 2- OA 3- MOP* por ultrassonografia	Dois dos dois critérios é requerido: 1- HA 2- Disfunção ovariana (OA, MOP*, ou ambos).	Uso recomendado dos critérios de Rotterdam de 2003, mas com a especificação de que os fenótipos específicos incluídos sejam identificados Fenótipo A: HA + OA + MOP* Fenótipo B: HA + OA Fenótipo C: HA + MOP* Fenótipo D: OA + MOP*
Exclusão	Exclusão de distúrbios semelhantes			
Prevalência	6-8%	15-25%	10-15%	-

Referência: Azziz et al., 2018.

Legenda: NIH=National Institutes of Health; ESHRE= European Society for Human Reproduction & Embryology; ASRM = American Society of Reproductive Medicine; E-PCOS= Androgen Excess & PCOS; HA= Hiperandrogenismo clínico, bioquímico ou ambos; OA= Oligoanovulação, com base em dados epidemiológicos mais antigos, a oligoanovulação pode ser definida como ciclos menstruais com mais de 35 dias de duração, o que por sua vez se traduz em 10 ou menos ciclos por ano. Para maior rigor, alguns pesquisadores preferem usar como definição de oligoanovulação oito ciclos ou menos por ano, o que equivale a ciclos com mais de 45 dias de duração. No entanto, nem todas as oligoanovulações se apresentam como oligo amenorréia clinicamente evidente; MOP=Morfologia Ovariana Policística-definida como pelo menos um ovário com um volume ovariano superior a 10 cm³ (ou 10 mL) ou uma contagem de folículos antrais aumentada, ou seja, aqueles que podem ser visualizados como cistos no córtex ovariano medindo 2-9 mm de diâmetro, ou ambos. Embora estudos anteriores sugerem contagem de folículos antrais de 12 ou mais (avaliando todo o ovário e não apenas uma fatia transversal), indicaram MOP, estudos recentes sugerem que folículos antrais aumentados diagnóstica pode ser tão alta quanto 18.

Existe uma estreita relação entre obesidade e SOP, de modo que a síndrome está presente entre 33 a 88% das mulheres com obesidade. Todavia, essa relação ainda não foi completamente elucidada, não se sabendo ainda se os pacientes com obesidade são predispostos à síndrome ou se a obesidade é uma das consequências da presença da SOP. Evidência atual sugere a obesidade como fator modificador e não causal para SOP, onde na presença da obesidade parece ocorrer o agravamento do fenótipo reprodutivo e metabólico da síndrome ¹⁷, associando-se a hirsutismo, RI, infertilidade, complicações gestacionais e aumento do hiperandrogenismo ²¹.

O perfil hormonal também parece ser impactado pela presença da obesidade, onde mulheres com obesidade apresentaram menores concentrações de SHBG e elevação dos hormônios esteróides comparados às eutróficas, e a distribuição de gordura corporal parece modular os níveis de SHBG, com maior redução de suas concentrações séricas na presença da obesidade central, sendo inversamente proporcional a CC. Essa redução de SHBG conduz ao aumento dos níveis de esteróides sexuais circulantes, como testosterona, dihidrotestosterona e androstenediol, conduzindo ao hiperandrogenismo, sendo mais pronunciado entre pacientes com SOP e obesidade central, de modo que quando há redução da adiposidade visceral há elevação da concentração de SHBG e redução dos níveis de androgênio ²¹.

As principais vias metabólicas presentes na obesidade que se associam à SOP e a maior gravidade da mesma estão ligadas ao EO, RI, inflamação crônica de baixo grau (liberação de adipocinas TNF-a e de leptina), redução da SHBG e maior adiposidade visceral ²¹.

A prevalência de RI em pacientes com SOP varia de 50-70%, e a hiperinsulinemia e RI relacionam-se a patogênese da síndrome, e correlaciona-se com o seu grau de manifestação clínica ^{17,22,23}. Conforme o IMC se eleva observou-se agravamento da RI, de modo que mulheres com obesidade e SOP apresentaram maior RI quando comparado às mulheres eutróficas ²³, nesse sentido sugere-se que a gordura abdominal seja considerada como um possível indicador primário da RI nessas mulheres ²².

A presença da obesidade contribui para esse o quadro e parece agravar os sintomas da SOP, no qual, mulheres com obesidade tendem a demonstrar o fenótipo mais grave ²¹. Dado que a hiperinsulinemia potencializa os efeitos do LH nas células intersticiais da teca, que ocasiona elevação da produção de andrógenos, e associa-se a maior deposição de gordura visceral, que por sua vez, potencializa à RI e a produção de andrógenos ovarianos e adrenais gerando um verdadeiro círculo vicioso ^{5,18}.

A sinalização insulínica mediada por receptor de proteína tirosina quinase, foi investigada em mulheres com SOP, e foi relatado fosforilação excessiva de serina, responsável por inibir a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina em pacientes com SOP e RI ²⁴. Em paralelo, a serina

também afeta a atividade da enzima P450c17, o que resulta em hiperandrogenismo em mulheres com SOP¹⁸.

Além do hiperandrogenismo funcional, na presença de elevada insulina circulante ocorrerá inadequação das funções das células da granulosa e interrupção do desenvolvimento folicular por indução da esteroidogênese intra-ovariana ao interagir com o LH²¹.

Desse modo, há uma estreita relação entre obesidade e RI na SOP, onde quanto maior o IMC maior RI e quanto maior RI maior agravamento dos fenótipos da SOP²³, todavia, não há clareza de todos os mecanismos subjacentes envolvidos nessa relação. E para melhor compreensão estudos começaram a investigar variações genéticas, e ainda que limitada às evidências, encontrou-se alterações no íntron 1 do gene de associação de obesidade FTO, e essa associação foi caracterizada por aspectos metabólicos da SOP, principalmente RI, reforçando a relação entre obesidade, SOP e RI²¹.

Paralelo a essas disfunções, o excesso de peso corporal e a hiperglicemia também afeta a regulação das adipocinas inflamatórias, como TNF-a, o que leva a um quadro de inflamação crônica que por sua vez eleva a RI e a adipogênese gerando um ciclo em cadeia¹⁷.

O papel da hiperglicemia na inflamação estabelece-se por sua relação com a produção de TNF-a a partir de células multinucleadas¹⁸ e embora os mecanismos associados à elevação de marcadores inflamatórios seja incerto, postula-se que esteja ligado a RI e a adiposidade visceral¹⁵.

Por outro lado, a obesidade independentemente da SOP, foi um dos principais determinantes para elevação de marcadores inflamatórios como proteína C- Reativa (PCR) e Il-6, nesse sentido, maior inflamação crônica de baixo grau e RI em mulheres com SOP está mais fortemente associado à elevação da deposição de gordura visceral do que a presença da síndrome¹⁵.

O tecido adiposo é um órgão endócrino e realiza liberação de citocinas e adipocitocinas, no qual a adiponectina, TNF-a e IL-6 se destacam por suas atuações na reprodução, ainda que não completamente compreendida essa relação no quadro de obesidade e SOP²¹.

A adiponectina está presente no tecido ovariano e é expressa nas células granulosas, e encontra-se reduzida em mulheres com SOP. E tal redução parece ser potencializada na presença da obesidade, dado que mulheres com obesidade e SOP anovulatória apresentaram menores concentrações de adiponectina comparado a mulheres com SOP ovulatória, e essa redução da adiponectina na SOP é responsável por maior RI e efeitos negativos sobre a foliculogênese²¹.

Outra citocina que deve ser considerada nesse cenário é a Il-6, citocina pró-inflamatória cujo um terço de toda sua concentração é decorrente do tecido adiposo. E maiores concentrações de Il-6 estiveram associadas à redução da ovulação desencadeada por LH, inibição da síntese de estrogênio induzida por LH/FSH e supressão da atividade da aromatase em células da granulosa. Pacientes com

SOP apresentam níveis elevados de IL-6, principalmente entre as mulheres com obesidade. A IL-6 também apresenta efeitos negativos sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e nas funções endometriais desempenhando um importante papel na infertilidade, de modo que as concentrações de IL-6 estiveram diretamente associadas à infertilidade em mulheres com SOP²¹.

Por fim, o TNF- α , citocina pró-inflamatória presente em elevadas concentrações na obesidade, está envolvida nas principais funções reprodutivas, como secreção de gonadotrofina, ovulação, esteroidogênese, regressão do corpo lúteo e desenvolvimento endometrial, e em elevadas concentrações é um dos fatores que contribui para a infertilidade entre as pacientes com SOP²¹.

Em resumo, a obesidade, principalmente a abdominal em mulheres com SOP induz mediadores inflamatórios, RI e conseqüentemente, hiperinsulinemia. Que por sua vez, aumentam a esteroidogênese ovariana e a produção excessiva de androgênio pelas células da teca, tal aumento induz atresia folicular prematura e gera anovulação.

Além disso, a obesidade associa-se a redução da glicodelina e do IGGBP1, ambos relacionados a abortos de repetição. E as elevadas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) encontradas nas mulheres com obesidade e SOP exercem efeitos negativos no processo de implantação e no desenvolvimento embrionário inicial.

Diantes desse cenário é importante salientar que tais adipocinas não afetam apenas as funções reprodutivas, mas também estão envolvidas em DCVs, sendo demonstrado que mulheres com obesidade e SOP apresentam maior risco cardiovascular em comparação com pacientes com SOP sem obesidade²¹.

De modo que, a RI, hiperinsulinemia e inflamação estiveram associadas a risco cinco a sete vezes maiores para desenvolvimento de doenças como, hipertensão, trombose venosa profunda, acidentes cerebrovasculares, doença vascular aterosclerótica e DM2 comparadas a mulheres sem SOP na mesma faixa etária¹⁵.

Outro aspecto a ser considerado nesse cenário é o EO, que parece desempenhar papel na fisiopatologia da SOP, influenciar o sistema reprodutivo dessas mulheres e levar à infertilidade, mas a causa exata do EO sob a SOP ainda não foi completamente compreendida¹⁷.

Por fim, o perfil dietético também parece se associar a piora do quadro da síndrome nessas mulheres. Visto que uma dieta rica em carboidrato refinado se associou a SOP e desfechos metabólicos negativos em estudo experimental em ratos, associando-se a RI, hiperleptinemia, hipertrofia adipocitária, aumento do peso e da adiposidade corporal, níveis elevados de LH, morfologia ovariana anormal, redução do número de folículos primordiais e primários, o que sugere depleção de reservas ovarianas, desenvolvimento folicular inadequado e redução na área dos folículos antrais, corpos lúteos e da camada granulosa juntamente com um aumento nos folículos císticos. Em

conjunto a atrofia uterina e redução no número da glândula endometrial. Além disso, houve forte correlação positiva entre peso corporal / adiposidade e RI com a duração do ciclo estral (fase reprodutiva de animais), folículos císticos, reserva ovariana, glândula endometrial e outras anormalidades. Apontando que além da obesidade, uma exposição subcrônica a uma dieta rica em carboidratos refinados, pode favorecer reserva ovariana prejudicada, anormalidades reprodutivas e piora da saúde metabólica agravando o quadro da SOP²⁵.

Desse modo, as intervenções terapêuticas na SOP envolvem a supressão da produção de andrógenos, proteção do endométrio, melhora da disfunção menstrual, indução de ovulação, melhora do estado metabólico e do risco metabólico em longo prazo¹⁶.

Nesse contexto, a modificação do estilo de vida nessas mulheres, com modificações no padrão dietético, prática de exercícios físicos e redução do peso corporal, principalmente da adiposidade central e visceral, parecem ser importantes pilares para melhora dos distúrbios menstruais, infertilidade, melhor sensibilidade à insulina, do estado metabólico e redução de risco metabólicos em longo prazo, principalmente entre as pacientes com sobrepeso ou obesidade, sendo a modificação do estilo de vida, a terapia de primeira linha, dado que os sintomas da SOP geralmente apresentam melhora após perdas de peso de 5-10%¹⁶.

No caso da obesidade classe III meios cirúrgicos para redução do peso corporal devem ser considerados, e parecem ser mais efetivos quando a paciente não responde ao tratamento medicamentoso e mudanças no estilo de vida. Nesse grau de IMC para que haja melhoras dos sintomas da SOP devem ocorrer perdas de peso entre 25 a 50%, geralmente alcançáveis por meio de cirurgia bariátrica. Com isso, a cirurgia bariátrica é uma valiosa abordagem para perda de peso em mulheres com IMC ≥ 40 kg/m² quando há insucesso dos tratamentos não cirúrgicos e/ou falha da indução da gestação, e pode ser uma opção de tratamento inicial em pacientes com IMC ≥ 50 kg/m²²⁶.

Abordagens dietéticas com restrição calórica e do tipo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension diet*) parecem ser as escolhas ideais para reduzir a RI e melhorar a composição corporal na população com SOP, além disso, quanto mais longa foi a duração, mais evidente foi a melhora observada entre as pacientes. Em comparação com a utilização de metformina, a dieta *low fat* e *low carb* foram tão efetivas na redução do peso corporal quanto à metformina e a dieta do mediterrâneo apresentou os mesmos efeitos na regulação da insulina²⁷.

A dieta cetogênica também se destaca entre as mulheres com obesidade e SOP tendo em vista sua associação com a redução do peso corporal (IMC, TAV e gordura corporal), com discreta redução de massa magra, acompanhado de melhora nos marcadores metabólicos, com redução significativa do HOMA-IR, glicose e insulina plasmáticas, acompanhado de melhora no perfil lipídico com

redução de triglicerídeos, colesterol total e LDL, aumento de HDL, redução da relação LH/FSH, da testosterona total e livre de LH e níveis sanguíneos de dehidroepiandrosterona, com aumento de estradiol, progesterona e SHBG ²⁸.

5 FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*

Com o aumento exponencial da obesidade e sua relação com infertilidade ou maior tempo para início da gestação, uma porcentagem crescente de pacientes com obesidade têm buscado tratamentos para infertilidade por meio da FIV, de modo que entre os pacientes submetidos nos Estados Unidos, 22,9% apresentam sobrepeso e 17,8% apresentam o quadro de obesidade, na América Latina a procura é ainda mais expressiva, dado que 42,4% dos pacientes apresentam obesidade e 16,1% apresentam sobrepeso ²⁹.

Na Austrália um a cada 25 crianças nasceram como resultado de FIV e esse número chega a um a cada sete crianças entre as mulheres com mais de 37 anos de idade ¹. Entre 1987 e 2015, um milhão de bebês nasceram por meio da FIV ou de tecnologias de reprodução assistida (TRA) nos Estados Unidos, e a porcentagem de nascimentos decorrentes de tais técnicas cresce rapidamente, de modo que em 2019 o número total de nascimentos ultrapassou oito milhões a nível mundial ³⁰.

A FIV apresenta elevado custo, e em mulheres com obesidade há redução entre 15 a 50% da taxa de gestação e de 30% a 50% da taxa de nascidos vivos comparado a mulheres eutróficas também submetidas à FIV. As taxas de implantação também reduzem gradualmente com o aumento da gravidade da obesidade, o que pode elevar a quantidade de tentativas e os custos da FIV entre as mulheres com obesidade⁴.

O ciclo da FIV tem seu início com a hiperestimulação hormonal da mulher, pelo uso de medicamentos injetáveis, como as gonadotrofinas, que visam propiciar o amadurecimento de um elevado número de ovócitos, tornando disponível um maior número de células reprodutivas femininas visando elevar a chance de se obter embriões viáveis para a FIV e posterior implantação. Após essa hiperestimulação, ocorre a fase de monitoramento, que consiste em realização regular de ultrassonografias até serem coletados ovócitos considerados maduros ³¹.

Entre as mulheres com obesidade a necessidade de administração de gonadotrofinas quando submetidas à FIV é maior, com aumento tanto da dose inicial quanto da duração, para produção de um número semelhante de folículos ovarianos comparados às eutróficas. Tal necessidade parece ser decorrente a alterações na absorção e/ou metabolismo de gonadotrofinas ou da esteroidogênese pelas células de suporte do folículo ovariano. Ademais, os altos níveis de leptina intrafoliculares encontrados entre as mulheres com obesidade, associaram-se à resistência relativa à gonadotrofina

durante a estimulação ovariana em pacientes com SOP³². Desse modo, mulheres com obesidade e altas concentrações séricas de leptina apresentam menores taxas de gestação na FIV.

Adicionalmente, observa-se redução da quantidade de oócitos coletados, dos níveis de estradiol, maior número de cancelamento dos ciclos, oócitos menores que reduzem a probabilidade de fertilização, maior frequência de aneuploidia, funções mitocondriais alteradas e maior chance de aborto, o que contribui para resultados negativos no processo de FIV entre as mulheres com obesidade³².

O fluido folicular fornece um microambiente importante para o desenvolvimento do oócito, e é um produto das secreções das células da granulosa e da teca, bem como da transferência de componentes do plasma através da barreira hemato-folicular. Desse modo, as características bioquímicas do fluido folicular ao redor do oócito desempenham um papel crítico na determinação da qualidade desse oócito e no potencial subsequente para atingir a fertilização e o desenvolvimento embrionário³³.

Na presença da obesidade, observa-se um ambiente folicular alterado, com maiores concentrações de insulina, glucagon, GLP-1, peptídeo C e leptina³³, e um perfil mais inflamatório com maior concentração de PCR no fluido folicular¹⁰. Tais alterações podem afetar negativamente a qualidade e maturação do oócito, e subsequentemente o processo de fertilização, qualidade e desenvolvimento embrionário, associando-se a redução da fertilidade e do sucesso da FIV nessas mulheres³³.

A lipotoxicidade decorrente a elevação de AGLs circulantes, comumente presente na obesidade é uma das vias adicionais que resultam em prejuízos no processo de FIV, de modo que esses AGLs passam a se acumular em outros tecidos e elevam a concentração de EROs, que por sua vez induzem ao estresse mitocondrial e do retículo endoplasmático, levando à apoptose. Entre as mulheres com obesidade submetidas à FIV, é observado níveis elevados de AGLs no fluido folicular, e essa elevada concentração de AGLs se correlaciona com morfologia anormal dos complexos cumulos-oócito, maior apoptose das células da granulosa, menor saúde dos oócitos e resultados negativos com a FIV¹⁰.

Sendo assim, mulheres com obesidade apresentam menor produção e menor qualidade dos oócitos e maior taxa de cancelamento do ciclo, por ausência de resposta adequada ao estímulo de gonadotrofinas e alterações no fluido folicular.

Adicionalmente, oócitos *in vitro* de mulheres com obesidade que não fertilizaram em ciclos de FIV, apresentaram aneuploidia, com fusos meióticos desordenados e cromossomos metafásicos desalinhados. Todavia, independentemente da presença de aneuploidia, a obesidade por si só e a presença do estresse metabólico alteraram a função mitocondrial dos oócitos, associando-se a uma

arquitetura mitocondrial com menos cristas, maior quantidade de vacúolos e evidências de inchaço¹⁰.

Desse modo, mulheres com obesidade apresentaram maior ocorrência de abortos euplóides (58%) em comparação com controles sem obesidade (37%), o que sugere que as mudanças na qualidade do embrião provavelmente não são o principal fator para aumento nas taxas de perda gestacional na medida em que ocorre elevação do IMC, sendo hipotetizado que a obesidade e suas alterações metabólicas aumentam por si só o risco de aborto após a FIV, independentemente da qualidade embrionária⁴.

Em parte tal cenário é decorrente de alterações endometriais resultantes da obesidade, como maior espessura do endométrio, alterações hormonais que reduzem a invasão das células trofoblásticas e a receptividade endometrial, o que resulta em maior taxa de aborto espontâneo no primeiro trimestre gestacional³⁴.

Por fim, além dos resultados da FIV, é importante reconhecer que na presença da obesidade os ovários podem assumir uma posição pélvica mais elevada, após a fase de hiperestimulação, o que torna mais difícil a visualização com a varredura transvaginal e aumenta o risco de complicações como sangramento, infecção e lesão de tecido circundante⁴.

Diante desse cenário, modificações no estilo de vida são fundamentais para melhora da saúde reprodutiva e aumento da chance de sucesso na FIV. Tendo em vista que o excesso de ingestão calórica afeta negativamente diversos processos reprodutivos durante o período de periconcepção, incluindo a foliculogênese, ovulação, qualidade do oócito, processo de fertilização, bem como o desenvolvimento embrionário na fase de pré-implantação³⁵.

Nesse sentido, é demonstrado o benefício da perda de peso sobre a chance de concepção para mulheres com excesso de peso corporal e como parte de seu tratamento na FIV. Dado que a perda de peso antes de se submeter à TRA se correlaciona a maior rendimento de oócitos metafásicos, e uma perda de peso de 5% se associa a melhor ciclicidade menstrual e resultados reprodutivos³⁴.

A *British Fertility Society* aconselha a redução do peso corporal, com apoio psicológico, aconselhamento dietético, exercícios físicos e quando recomendado agentes redutores de peso e cirurgia bariátrica, para mulheres com IMC maior ou igual a 30 kg/m², visando maximizar a eficácia e minimizar os riscos, e recomenda a suspensão do tratamento entre mulheres com IMC superior a 35 kg/m², até que ocorra a perda de peso e a mulher atinja IMC inferior a 35 kg/m²³⁶.

As mulheres devem receber assistência para perder peso, incluindo apoio psicológico, aconselhamento dietético, aulas de exercícios e, quando apropriado, agentes redutores de peso ou cirurgia bariátrica. Mesmo uma perda moderada de peso de 5 a 10% do peso corporal pode ser suficiente para restaurar a fertilidade e melhorar os marcadores metabólicos.

Clark e colaboradores³⁷ ao avaliarem um programa de modificação do estilo de vida e resultado da FIV, observaram que 26 das 47 (55,32%) mulheres que concluíram o programa e realizaram a FIV engravidaram, enquanto nenhuma das 35 mulheres que desistiram do programa engravidou ao realizar a FIV, o que reforça a importância da modificação do estilo de vida no sucesso da FIV.

Sim e colaboradores¹³, defendem uma mudança intensiva no estilo de vida, com adoção de dietas de muito baixo valor calórico por seis semanas, seguidas por dietas hipocalóricas, relatando perda de peso de 6,6 kg e redução de 8,7 cm da CC, associando-se a aumento da taxa de gravidez clínica em 48% e de nascidos vivos em 44%.

No entanto, uma dieta saudável e prática de exercícios físicos regulares durante três a seis meses antes, durante e após a FIV têm sido mais encorajados. Tendo em vista que tais intervenções resultam em perda de peso gradual e permanente com melhora na saúde geral e nos resultados da gestação, comparado a exigência de perda de peso acentuada antes dos tratamentos de fertilidade²⁹. Espinós e colaboradores³⁸, relataram que durante 12 semanas a adoção de dieta e exercícios físicos antes do ciclo de FIV em mulheres com obesidade resultaram em maior taxa de gravidez clínica após transferência do embrião (66,7% vs 41,2%) e de nascidos vivos (61,9% vs 30%).

Nesse sentido, indivíduos que realizam na maioria dos dias da semana meia hora de exercícios físicos moderados, evitam alimentos com alta densidade calórica e baixo valor nutricional, bebidas alcoólicas e reduzem o tamanho das porções apresentam resultados promissores na melhora da saúde reprodutiva²⁹.

Vale destacar que a perda de peso recomendada na fase anterior ao início da gestação e do processo de FIV, é indicada não apenas para elevar o sucesso do procedimento, mas também para reduzir potenciais riscos associados ao excesso de peso corporal durante a gestação, como hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, intervenções cirúrgicas no parto e o impacto em longo prazo na saúde da prole³⁹.

REFERÊNCIAS

Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev.* 2016;96(3):873–909.

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Med.* 2012;9(12):e1001356.

Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent Eur J Urol.* 2015;68(1):79–85.

Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, Sylvestre C. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):950–66.

Bellastella G, Puliani G, Colao A, Savastano S. How much does obesity affect the male reproductive function? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):50–64.

Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol.* 2017;27(5):441–5.

Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril.* 2017;107(4):848–59.

Pickett-Blakely O, Uwakwe L, Rashid F. Obesity in Women. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45(2):317–31.

Gambineri A, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):65–72.

Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840–7.

Christinajoice S, Misra S, Bhattacharya S, Kumar SS, Nandhini BD, Palanivelu C, et al. Impact of Bariatric Surgery on Female Reproductive Health and Maternal Outcomes. *Obes Surg.* 2020;30(2):383–90.

Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1400–3.

Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2):61–8.

Ds K, D H-F, A B, F S, V A, Mj R, et al. Improvement in Endocrine and Ovarian Function During Dietary Treatment of Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. Vol. 36, *Clinical endocrinology. Clin Endocrinol (Oxf)*; 1992.

Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, Al Mansouri NM. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2020;1–5.

- Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome: *Obstet Gynecol.* agosto de 2018;132(2):321–36.
- Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14.
- Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126(2):183–6.
- Vital-Reyes VS, Lopez-Alarcón MG, Inda-Icaza P, Márquez-Maldonado C. Subtle metabolic alterations in adolescents with obesity and polycystic ovarian syndrome. *Gac Med Mex.* 2017;153(Supl. 2):S34–41.
- Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214–21.
- Beatriz Motta A. The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2012;18(17):2482–91.
- Borthakur A, D Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Role of IL-6 signalling in Polycystic Ovarian Syndrome associated inflammation. *J Reprod Immunol.* 2020;141:103155.
- Moggetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest.* 2020.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound Peripheral Insulin Resistance, Independent of Obesity, in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165–74.
- Niño OMS, da Costa CS, Torres KM, Zanol JF, Freitas-Lima LC, Miranda-Alves L, et al. High-refined carbohydrate diet leads to polycystic ovary syndrome-like features and reduced ovarian reserve in female rats. *Toxicol Lett.* 2020;332:42–55.
- Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019;92:108–20.
- Shang Y, Zhou H, Hu M, Feng H. Effect of Diet on Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10).
- Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 2020;18(1):104.
- Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):184–8.
- Hanson BM, Kaser DJ, Franasiak JM. Male Infertility and the Future of In Vitro Fertilization. *Urol Clin North Am.* maio de 2020;47(2):257–70.
- Corrêa MCDV, Loyola MA. Tecnologias de reprodução assistida no Brasil: opções para ampliar o acesso. *Physis Rev Saúde Coletiva.* 2015;25(3):753–77.
- Em E, Mv B. Reproductive disorders in obesity. *Integr Obes Diabetes.* 2015;1:6.

Bou Nemer L, Shi H, Carr BR, Word RA, Bukulmez O. Effect of Body Weight on Metabolic Hormones and Fatty Acid Metabolism in Follicular Fluid of Women Undergoing In Vitro Fertilization: A Pilot Study. *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. 2019;26(3):404–11.

Imterat M, Agarwal A, Esteves SC, Meyer J, Harlev A. Impact of Body Mass Index on female fertility and ART outcomes. *Panminerva Med.* 2019 Mar;61(1):58-67.

Velázquez MA. Impacto de la sobrenutrición materna sobre el periodo de periconcepción. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62 (5) :246–53.



Adam H Balen, Richard A Anderson, Policy & Practice Committee. Impact of Obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb).* 2007; 10 (4):195-206.

Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1995;10(10):2705–12.

Jj E, A P, J S-H, R B, P P, O M, et al. Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(4):417–24.

Norman RJ, Mol BWJ. Successful weight loss interventions before in vitro fertilization: fat chance? *Fertil Steril.* 2018;110(4):581–6.

SÍNDROME METABÓLICA NA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-005

Paula Magalhães

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pós-graduada em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) Graduada em Educação Física pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Cientista do Esporte no Clube de Regatas do Flamengo

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

RESUMO

A obesidade apresenta forte associação com a síndrome metabólica (SM), representada por um conjunto de fatores de risco cardiometabólico que contribuem para o aumento da morbimortalidade. As alterações provocadas pelo tecido adiposo em excesso têm papel importante na patogênese dessa condição, envolvendo mecanismos como resistência à leptina e à insulina, inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo. Bem como a obesidade, a SM por si só também aumenta o risco de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares, além de prejuízos neuro-cognitivos, distúrbios hormonais e diminuição da fertilidade, dentre outros. Logo, pode-se observar que o indivíduo com obesidade e SM merece atenção especial e elaboração de condutas atualizadas e assertivas a fim de minimizar os riscos associados. O presente capítulo aborda desde a fisiopatologia da SM até estratégias de atividade física e abordagens dietéticas para tal fim.

Palavras-chave: Obesidade, Síndrome metabólica, Doenças cardiovasculares.

A prevalência de sobrepeso e obesidade está aumentando de forma acentuada em todo o mundo, sendo considerada uma epidemia global e um problema de saúde pública¹. A obesidade vem sendo associada a diversas alterações metabólicas, dentre elas a resistência à insulina (RI). Além disso, é considerada fator de risco para desenvolvimento de diversas doenças cardiometabólicas, como o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Indivíduos com obesidade podem apresentar um conjunto de fatores de risco cardiometabólico, conhecido como Síndrome Metabólica (SM).

A SM também apresenta uma alta prevalência na população mundial e está relacionada a um risco aumentado de desenvolver DM2 e doenças cardiovasculares (DCV), comparado a população geral². Mais recentemente, também foi associada a outras condições clínicas, como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hipogonadismo, síndrome dos ovários policísticos, apneia

obstrutiva do sono, demência vascular, doença de *Alzheimer* e carcinomas, especialmente pancreáticos e colorretais³. A maioria dos casos de SM ocorre em indivíduos com excesso de peso corporal, onde as alterações provocadas pelo aumento de tecido adiposo têm papel importante na sua patogênese.

Considerando que as DCV e o DM2 são duas das principais causas de morte em nível mundial⁴, e que à medida que a prevalência de obesidade aumenta, a prevalência de SM também aumenta em paralelo⁵, torna-se importante entender a fisiopatologia da SM e de seus componentes para a adoção de medidas preventivas e tratamentos eficazes.

1 HISTÓRIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Já na primeira metade do século XX, experimentos com animais e observações clínicas relacionaram certas condições, como a hipercolesterolemia, ao risco aumentado de eventos aterotrombóticos⁶.

Em 1923, Kylin descreveu uma relação entre hiperuricemia, hiperglicemia e HAS^{3,7}. Cerca de 30 anos depois, em 1951, a cidade de *Framingham*, nos Estados Unidos, foi o local de um estudo cardiovascular. Esse estudo ficou consagrado, sendo uma das primeiras coortes a demonstrar a importância de alguns fatores para o desenvolvimento de DCV⁸. Em 1956, Vague demonstrou a associação de aterosclerose, diabetes, gota e cálculos renais com obesidade central. Tanto Haller, quanto Singer, em 1977, usaram o termo SM em publicações em língua alemã, relatando suas observações em estudos sobre dislipidemia. Haller incluiu a obesidade, diabetes, hiperlipoproteinemia, gota e DHGNA na síndrome, enquanto Singer incluiu os quatro primeiros componentes, mas acrescentou a HAS. Um ano mais tarde, em 1978, Phillips reconheceu a coexistência de metabolismo glicídico prejudicado com hiperinsulinemia, hiperlipidemia e HAS, levando ao aumento do risco de infarto do miocárdio⁵.

Desta forma, diversas publicações levaram, ao longo das últimas décadas, para um entendimento detalhado e aprofundado das características individuais e ambientais relacionadas com uma maior probabilidade de doença cardíaca. Tais publicações confirmaram a importância do tabagismo, concentrações elevadas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), DM, HAS, história familiar, obesidade, sedentarismo, obesidade central, SM e ingestão excessiva de álcool como fatores fortemente relacionados à aterosclerose e suas manifestações clínicas, principalmente a doença arterial coronariana (DAC) e a doença cerebrovascular. Desta forma, surgiu o conceito de "fator de risco" para aterosclerose e DCV.

Diante de tais achados, passou-se a desenvolver a hipótese de que tais fatores poderiam ter uma etiopatogênese comum. Deste modo, em 1988, Reaven descreveu como Síndrome X aquela em

que a RI e seus fatores associados (hiperinsulinemia, tolerância à glicose diminuída, aumento de triglicérides e diminuição de HDL-c) estavam envolvidos na etiologia da DM2, HAS e DAC. Alguns anos mais tarde, em 1992, a obesidade central foi incluída como um componente principal, e a Síndrome foi rebatizada de Síndrome de resistência à insulina³. Já em 1996, Kaplan nomeou a combinação de obesidade, DM2, HAS e dislipidemia de “o quarteto mortal”⁷. Entretanto, esses conceitos foram se expandindo, visto que outras anormalidades passaram a ser associadas, culminando na denominação de SM. Este termo já havia sido sugerido por Chan et al (1996) e, em 1998, seu uso passou a ser recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Portanto, este acúmulo de múltiplos fatores de risco cardiovascular (RCV), conhecido atualmente como SM, foi proposto para descrever a conexão entre obesidade, RI, HAS, dislipidemia, DM2 e DCV. A definição dessa síndrome varia de acordo com os indicadores presentes e os valores de corte usados, como será discutido no tópico a seguir.

2 CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA

Existem diversos critérios de definição para a SM (**Quadro 1**) e ainda não há um consenso a respeito do melhor critério a ser usado, o que compromete a comparação de estudos acerca do tema. Em 1998, a OMS, em um documento focado principalmente no diagnóstico e classificação do DM2, foi a primeira a propor um diagnóstico para SM, levantando discussões sobre o tema. O diagnóstico tinha como base avaliações laboratoriais de RI, o que trouxe dificuldades para a prática clínica⁹. No ano seguinte, em 1999, a definição da OMS foi modificada pelo *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGSIR), mas continuava focada na RI¹⁰.

Em 2001, o *National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII) publicou a sua proposta, com medidas clínicas mais reprodutíveis. A proposta tinha como objetivo orientar a terapia para o LDL-c para reduzir a doença cardíaca coronária. Além da redução do LDL-c, a SM foi vista como uma meta adicional, podendo resultar na redução do risco da doença cardíaca¹¹. Em 2003, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) propôs sua definição, que era focada na RI, assim como as da OMS e EGSIR¹². Uma atualização para o NCEP/ATPIII ocorreu em 2005, fornecida pela *American Heart Association* (AHA) e *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI), reduzindo o limite para a glicemia de jejum conforme recomendado pela *American Diabetes Association* (ADA), e incluindo pacientes já em tratamento de dislipidemia ou HAS¹³. Em 2006, foi a vez da *International Diabetes Federation* (IDF), que diminuiu os pontos de corte para circunferência da cintura (CC), com valores étnicos específicos, e a promoveu como critério obrigatório¹⁴.

As diferentes definições apresentam algumas semelhanças, como o reconhecimento da obesidade, adiposidade abdominal, RI, metabolismo glicídico prejudicado, HAS e dislipidemia como componentes da SM. Por outro lado, existem divergências quanto à forma como os componentes são detectados clinicamente. Além disso, em alguns casos, há a obrigatoriedade da presença de um componente específico para atender à definição⁵. Desta forma, esforços têm sido feitos para unificar a definição de SM.

Em 2009, representantes da IDF, AHA, *National Institutes of Health*, *International Atherosclerosis Society*, *World Heart Federation* e *International Association for the Study of Obesity* surgiram com uma proposta chamada “Síndrome Metabólica de Harmonização”, contendo cinco componentes. Nenhum deles deve ser obrigatório, enquanto três achados anormais de cinco deles qualificam uma pessoa para a SM. Todos os componentes apresentam pontos de corte definidos, exceto a CC, onde pode-se adotar pontos de corte nacionais ou regionais¹⁵.

Atualmente, dentre os critérios diagnósticos mais utilizados estão o do NCEP/ATPIII e o do IDF. Inclusive, a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005) recomenda a utilização da definição do NCEP/ATPIII. O que se pode extrair dos dois critérios é que são concordantes em relação aos fatores de risco para SM, pois incluem alterações no metabolismo glicídico, obesidade, dislipidemia e HAS. Porém, os pontos de corte adotados para alguns componentes não são os mesmos recomendados por Diretrizes específicas (HAS, diabetes, dislipidemias) mais recentes.

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica.

	OMS	EGSIR	NCEP/ATPIII	AACE	AHA/NHLBI	IDF	SM de harmonização
Ano	1998	1999	2001	2003	2005	2006	2009
Número de fatores de risco	IG, TGD ou DM2 e/ou RI junto com dois ou mais dos outros componentes	RI ou hiperinsulinemia em jejum (os 25% mais altos) e dois dos outros componentes	Três ou mais dos seguintes componentes	Dois ou mais dos seguintes componentes em indivíduos com fatores de risco ^b	Três ou mais dos seguintes componentes	Obesidade central (CC) e mais dois dos seguintes componentes	Três ou mais dos seguintes componentes
Obesidade	Obesidade central (RCQ: ♂ > 0,90; ♀ > 0,85) e/ou IMC > 30 kg/m ²	Obesidade central (CC: ♂ ≥ 94 cm e ♀ ≥ 80 cm)	Obesidade abdominal (CC: ♂ > 102 cm; ♀ > 88 cm)	—	CC ^c : ♂ ≥ 102 cm; ♀ ≥ 88 cm	CC (pontos de corte étnicos específicos): ♂ ≥ 94 cm ^d , ≥ 90 cm ^e e ≥ 85 cm ^f ; ♀ ≥ 90 cm ^f e ≥ 80 cm ^{d,e}	CC (pontos de corte étnicos específicos): ♂ ≥ 102 cm ^h , ≥ 94 cm ^{d,i} , ≥ 90 cm ^e e ≥ 85 cm ^f ; ♀ ≥ 90 cm ^f , ≥ 88 cm ^h e ≥ 80 cm ^{d,i,j,l}
Dislipidemia	TG ≥ 150 mg/dl HDL-c: ♂ < 35 mg/dl; ♀ < 39 mg/dl	TG > 177 mg/dl HDL-c < 39 mg/dl ou em tratamento para dislipidemia	TG ≥ 150 mg/dl HDL-c: ♂ < 40 mg/dl; ♀ < 50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl HDL-c: ♂ < 40 mg/dl; ♀ < 50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl ou em tratamento para hipertrigliceridemia HDL-c: ♂ < 40 mg/dl; ♀ < 50 mg/dl ou em tratamento para HDL-c baixo	TG ≥ 150 mg/dl ou em tratamento para hipertrigliceridemia HDL-c: ♂ < 40 mg/dl; ♀ < 50 mg/dl ou em tratamento para HDL-c baixo	TG ≥ 150 mg/dl ou em tratamento para hipertrigliceridemia HDL-c: ♂ < 40 mg/dl; ♀ < 50 mg/dl ou em tratamento para HDL-C baixo
Hiperglicemia	TGD (GJ < 126 mg/dl e TTOG ≥ 140 e < 200 mg/dl) ou GJA (GJ ≥ 110 e < 126 mg/dl e TTOG < 140 mg/dl, se mensurado) ou DM (GJ ≥ 126 mg/dl ou TTOG ≥ 200 mg/dl ou os dois)	GJ ≥ 110 mg/dl, mas não DM	GJ ≥ 110 mg/dl	GJ: 110 - 125 mg/dl TTOG: 140 - 200 mg/dl	GJ ≥ 100 mg/dl ou em tratamento para glicemia elevada	GJ ≥ 100 mg/dl ^g ou DM2	GJ ≥ 100 mg/dl ou em tratamento para glicose elevada

	RI (em condições euglicêmicas hiperinsulinêmicas, captação de glicose abaixo do quartil inferior para a população de fundo sob investigação)						
Hipertensão	PA \geq 160/90 mmHg	PA \geq 140/90 mmHg ou em tratamento para HAS	PA \geq 130/85 mmHg	PA $>$ 130/85 mmHg	PA \geq 130/85 mmHg ou em tratamento para HAS	PA \geq 130/85 mmHg ou em tratamento para HAS	PA \geq 130/85 mmHg ou em tratamento para HAS
Componentes adicionais	Microalbuminúria: Taxa de excreção urinária de albumina \geq 20 μ g/min ou Razão Albumina/Creatinina \geq 20 mg/g	—	—	—	—	—	—

Referências: Alberti e Zimmet, 1998; Balkau e Charles, 1999; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Einhorn, 2003; Grundy et al., 2005; Alberti et al., 2006; Alberti et al., 2009.

Legenda: ♂: Homens; ♀: Mulheres; CC: circunferência de cintura; DM: Diabetes; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; GJ: glicemia de jejum plasmática; GJA: Glicemia de jejum alterada; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade plasmática; IG: Intolerância à glicose; IMC: Índice de massa corporal; PA: Pressão arterial; RCQ: Relação cintura-quadril; RI: Resistência à insulina; TG: triglicerídeos plasmáticos; TGD: Tolerância à glicose diminuída; TTOG: Teste de tolerância oral à glicose.

^a Declaração conjunta do IDF, AHA/NHLBI, *World Heart Federation*, *International Atherosclerosis Society* e *International Association for the Study of Obesity*; ^b Fatores de risco para a Síndrome de resistência à insulina: Sobrepeso (IMC $>$ 25 kg/m² ou CC ♂ $>$ 101,6 cm e ♀ $>$ 88,9 cm, sendo 10 - 15 % menor para não caucasianos); estilo de vida sedentário; idade $>$ 40 anos; etnia não caucasiana; história familiar de DM2, HAS ou doença cardiovascular; história de intolerância à glicose ou DM gestacional; *acantose nigricans*; síndrome dos ovários policísticos; doença hepática gordurosa não alcoólica; ^c Alguns adultos norte-americanos de origem não asiática (branco, preto, hispânico) com CC ligeiramente aumentada (94 - 101 cm em ♂ e 80 - 87 cm em ♀) podem ter forte contribuição genética para a RI e devem se beneficiar de mudanças nos hábitos de vida. O ponto de corte da CC inferior (90 cm em ♂ e 80 cm em ♀) parece ser apropriado para asiático-americanos; ^d Europeus, africanos sub-saarianos, indivíduos do Mediterrâneo e Oriente Médio; ^e Sul-asiáticos, chineses, sul-americanos e centro-americanos; ^f Japoneses; ^g Se $>$ 100 mg/dl, TTOG é fortemente recomendado, mas não é necessário para definir a presença da síndrome; ^h Caucasianos (risco muito alto), indivíduos dos Estados Unidos, Canadá e Europa; ⁱ Europeu e caucasianos (risco alto); ^j Asiáticos, sul-americanos e centro-americanos; ^k Japoneses e chineses; ^l Chineses.

3 FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A fisiopatologia proposta para a SM é multifatorial e complexa, e seus mecanismos ainda não estão completamente elucidados. Acredita-se que envolva principalmente a desregulação da homeostase metabólica. Os diversos mecanismos propostos estão relacionados com a RI, a disfunção do tecido adiposo, a inflamação crônica, a ativação neuro-hormonal, o estresse oxidativo (EO), o estilo de vida, a ruptura circadiana, a microbiota, os fatores genéticos e a programação materna^{7,16,17}.

A adiposidade visceral, juntamente com a RI demonstram ser dois dos principais gatilhos para a maioria das vias envolvidas na SM. As duas juntas parecem ser as principais responsáveis pela iniciação, progressão e transição da SM para DCV e DM2. Além disso, o EO também parece contribuir de forma importante para a progressão das DCV. Desta forma, estes três mecanismos serão discutidos nos tópicos a seguir.

3.1 OBESIDADE E ADIPOSIDADE VISCERAL

Na maior parte dos indivíduos, o tecido adiposo (TA) está localizado em depósitos definidos, sendo o subcutâneo o principal. Porém, na obesidade, devido a hiperplasia e/ou hipertrofia limitadas, ele pode aumentar ectopicamente em áreas de gordura visceral e gordura ectópica, tornando-se disfuncional¹⁸. Em algumas situações, essa expansão desordenada pode levar à hipóxia, fibrose, morte celular de adipócitos, secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e desregulação do fluxo de ácidos graxos livres (AGL)¹⁹.

O TA secreta uma grande variedade de hormônios e adipocinas que podem desempenhar efeitos metabólicos em outros tecidos e órgãos. Uma delas é a leptina, responsável por sinalizar a saciedade ao cérebro. Conforme há a expansão celular adiposa, maior quantidade de leptina é secretada para sinalizar ao cérebro a interrupção da ingestão alimentar. Porém, na obesidade, pode ocorrer a resistência à leptina, onde mesmo concentrações elevadas do hormônio não são capazes de conferir saciedade. Além disso, a leptina desempenha um papel na regulação da homeostase da glicose, células β -pancreáticas e tecidos sensíveis à insulina¹⁷.

Desta forma, a resistência a leptina pode contribuir para a RI e para a alteração do metabolismo da glicose. Outro hormônio importante é a adiponectina, conhecida por seus efeitos anti-inflamatórios, onde concentrações elevadas resultam em diminuição da inflamação sistêmica e melhora da sensibilidade à insulina⁵. Porém, na obesidade, menos adiponectina é secretada, principalmente nos compartimentos viscerais, contribuindo para um cenário pró-inflamatório e RI²⁰.

Na obesidade, ocorrem condições crônicas que induzem a expansão do TA. Desta forma, os adipócitos podem ficar saturados, excedendo a adaptação vascular e comprometendo o suprimento eficaz de oxigênio dos vasos sanguíneos, resultando em hipóxia²¹. A hipóxia está associada ao

aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, aumento de fator indutível à hipóxia (HIF-1), aumento da expressão de transportador de glicose 1 (GLUT-1), redução da expressão de adiponectina, e acúmulo de macrófagos nas zonas hipóxicas²¹⁻²⁴. Portanto, a hipóxia parece ter um papel potencial na indução de inflamação crônica e alteração do metabolismo celular da glicose^{23,24}.

Nesse cenário, a maior expressão de HIF-1, estimula uma série de fatores extracelulares, como colágenos e componentes da matriz extracelular, o que contribui para o desenvolvimento anormal da matriz extracelular, causando fibrose local e, conseqüentemente, disfunção metabólica^{25,26}. O HIF-1 também pode induzir diretamente fatores pró-inflamatórios, como interleucina 6 (IL-6) e fator de inflamação de macrófagos (MIF), o que leva a infiltração de macrófagos do fenótipo M1, com característica pró-inflamatória²⁶. Além disso, a inflamação local pode liberar o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e a proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), que são potentes indutores de fibrose²⁰. Por fim, os pré-adipócitos, macrófagos e as interações entre eles também produzem componentes fibróticos²⁶. Desta forma, a fibrose progressiva e a expansão da matriz extracelular no TA de forma desordenada podem gerar limites mecânicos à hipertrofia dos adipócitos, promovendo o armazenamento lipídico na gordura ectópica²⁰.

A hipertrofia dos adipócitos de forma disfuncional pode também levar a morte adipocitária por necrose da região. Desta forma, há a liberação de quantidade aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como a MCP-1, responsável pela infiltração de monócitos que se diferenciam em macrófagos do fenótipo M1 no TA^{27,28}. Os macrófagos M1 se unem ao redor de adipócitos necróticos e formam estruturas semelhantes a coroas, realizando a fagocitose da área necrosada, produzindo ainda mais citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^{19,27}. Esses eventos contribuem para um meio pró-inflamatório e resistente à insulina²⁹.

Além disso, no TA disfuncional, o excesso de nutrientes ocasiona um aumento dos adipócitos, juntamente com diversos estressores celulares intrínsecos e extrínsecos. Esse cenário leva a um aumento das células T CD4+, T CD8+ e células B, além de redução das células T reg. Há também uma mudança da predominância de células T-helper 2 (TH2) em direção a mais células T-helper 1 (TH1), e liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , MCP-1, interleucina 1 beta (IL-1 β)), culminando no desenvolvimento de um ambiente pró-inflamatório. Nesse contexto, os macrófagos M1 são recrutados por ação da MCP-1 e os macrófagos M2 residentes também mudam para um fenótipo M1, aumentando a ativação de células imunes^{18,30}. Essa resposta imune alterada e o desequilíbrio na síntese de citocinas pró e anti-inflamatórias impactam a atividade da insulina no fígado e músculo.

Por fim, a expansão do TA, gera uma lipólise adipocitária excessiva, contribuindo para níveis elevados de AGL¹⁸. Estes AGL podem se ligar ao receptor tipo Toll 4 (TLR4), resultando na ativação

do fator nuclear kappa B (NFκB), que induz uma produção aumentada de TNF-α. O TNF-α ativa diretamente a lipase hormônio sensível (LHS), aumentando a lipólise e, conseqüentemente, a liberação de AGL dos adipócitos^{18,31}. Estes eventos estabelecem um ciclo vicioso gradual que leva a um estado pró-inflamatório e resistente à insulina. Além disso, adipócitos hipertrofiados produzem adiponectina em menor quantidade. Acredita-se que estes níveis baixos podem reforçar os eventos descritos anteriormente, já que normalmente a adiponectina inibe a atividade de NFκB ativada por TLR4³¹.

Na obesidade, também há hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁵. Com o aumento do TA, há uma superexpressão do angiotensinogênio, precursor da angiotensina II, aumentando o estímulo para o sistema nervoso simpático e a pressão arterial (PA)¹⁷.

O TA pode apresentar diferenças funcionais de acordo com a sua localização anatômica. Portanto, os mecanismos fisiológicos gerados por aumento dos adipócitos podem levar a cenários distintos dependendo dessa localização. Os depósitos viscerais (omental e mesentérico) são drenados pela veia porta hepática para o fígado, enquanto os depósitos subcutâneos são drenados sistemicamente. Desta forma, as substâncias liberadas pelo tecido adiposo subcutâneo (TAS) são diluídas na circulação e as liberadas pelo tecido adiposo visceral (TAV) fluem diretamente para o fígado³².

Sendo assim, como o TAV apresenta maior atividade lipolítica, há captação hepática aumentada de AGL através da veia porta, bem como produção de glicose e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), comprometendo a resposta insulínica hepática^{20,33}. Além disso, a taxa de infiltração de macrófagos e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6, é maior no TAV do que no TAS^{20,34,35}. Portanto, há uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, que caem na circulação portal e promovem inflamação³⁶. Por outro lado, a presença de adiponectina é menor no TAV do que no TAS, contribuindo ainda mais para o cenário pró-inflamatório²⁰.

Essas alterações podem resultar em dislipidemia, RI, DM2, HAS e DCV. Desta forma, alguns autores sugerem que as adipocinas são fortes candidatas para prever o desenvolvimento de RI, DM2 e SM, já que a SM está associada à obesidade central e a disfunção adipocitária³.

3.2 RESISTÊNCIA À INSULINA

A insulina é um hormônio responsável pelo aumento da captação de glicose muscular e hepática, e inibição da lipólise e da gliconeogênese hepática. Quando há RI, existe uma capacidade diminuída de resposta ou sensibilidade tecidual à insulina. Sendo assim, na presença de uma quantidade de glicose, há uma perda da secreção inicial de insulina, chamada de primeira fase, gerando hiperglicemia pós-prandial. Posteriormente, na segunda fase, há uma resposta exagerada à

insulina, causando hiperinsulinemia crônica. Desta forma, todos os tecidos que sofrem ação da insulina, passam a não responder de forma eficiente. Com isso, a captação celular de glicose mediada pela insulina, a glicólise e a síntese de glicogênio ficam prejudicadas¹⁷.

Com o tempo, a RI piora e há impacto nas células β -pancreáticas, que se tornam incapazes de compensar a RI, resultando em hipoinsulinemia relativa. Desta forma, há um aumento da atividade da LHS e um excesso de lipólise dos triglicerídeos armazenados nos adipócitos, especialmente da gordura abdominal, liberando grandes quantidades de AGL, que inibem ainda mais o efeito antilipolítico da insulina. O fluxo aumentado de AGL para tecidos periféricos também gera uma inibição da sinalização da insulina. Além disso, no músculo, os AGL inibem a ativação da proteína quinase, reduzindo a captação de glicose. No fígado, eles aumentam a ativação da proteína quinase, promovendo a gliconeogênese e a lipogênese, que contribui para a hiperglicemia. Em síntese, há a criação de um estado hiperinsulinêmico na tentativa de manter as concentrações normais de glicemia^{5,16,17}.

Os AGL também são lipotóxicos para as células β -pancreáticas, causando redução da secreção de insulina. Com esse cenário, a descompensação das células β -pancreáticas piora, chegando ao ponto de perderem completamente sua função. Sem insulina, a hiperglicemia persiste, sendo muitas vezes necessária a utilização de insulina exógena para reduzir a glicemia¹⁷. Portanto, alguns autores sugerem que a disfunção das células β -pancreáticas está altamente correlacionada com a gravidade da SM.

Além disso, a RI prejudica a via de sinalização da fosforilação, ocasionando à diminuição da expressão, a disfunção da translocação e o prejuízo da ativação do transportador de glicose 4 (GLUT-4), dependente de insulina. Desta forma, ocorre prejuízo no transporte de glicose, supressão do armazenamento de glicogênio e inibição da síntese proteica. Como o GLUT-4 é presente no músculo esquelético, a RI nesse tecido é considerada o defeito primário ou inicial, precedendo a RI hepática, a falência das células β -pancreáticas e o DM2³.

A ligação da insulina ao seu receptor inicia uma série de eventos que ativam duas vias de transdução, a fosfatidilinosítídeo 3 quinase/proteína quinase B/alvo molecular para rapamicina (PI3K/Akt/mTOR) e a proteína quinase ativada por mitógeno (Ras-MAPK). Essas vias são importantes para o metabolismo, com efeitos na síntese de glicogênio celular, crescimento celular, proliferação, mitogênese, produção de óxido nítrico (potente vasodilatador), proliferação do músculo liso vascular e adaptações vasculares. Quando ocorre RI, há um comprometimento da produção de óxido nítrico pela PI3K/Akt/mTOR, que associada a ativação da Ras-MAPK, levam à disfunção endotelial, aterogênese e complicações cardiovasculares. Diferentes defeitos em eventos pós-receptor foram identificados como responsáveis pela sinalização comprometida da via PI3K/Akt/mTOR,

levando ao comprometimento da ação hepática da insulina, alteração da atividade transcricional de fatores nucleares, aumento da produção de glicose hepática e síntese de citocinas pró-inflamatórias e triglicerídeos³.

A produção excessiva de AGL pode afetar também o funcionamento das mitocôndrias. Grandes quantidades de AGL entregues as mitocôndrias, resultam na produção de quantidades também aumentadas de NADH e FADH₂, que alteram o potencial de membrana da mitocôndria, gerando níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio (ERO) e piora adicional da RI³. Além disso, a RI pode contribuir para o desenvolvimento de HAS devido a perda de seu efeito vasodilatador e da vasoconstrição causada pelos AGL. Outros mecanismos, como aumento da ativação do sistema nervoso simpático e a reabsorção renal de sódio podem contribuir para o surgimento da HAS. Por fim, a RI pode impactar o risco de DCV pelo aumento da viscosidade sérica, indução de um estado pró-trombótico e pela liberação de citocinas pró-inflamatórias do TA¹⁶.

De forma geral, a RI local nos principais tecidos responsivos a ação da insulina pode atuar isoladamente ou sinergicamente, contribuindo para a RI sistêmica. A RI pode impactar a regulação do apetite e o comportamento de ingestão de alimentos, pode levar à hiperlipidemia, inflamação, hiperglicemia, insuficiência cardíaca, prejuízo na regeneração das células β-pancreáticas e HAS, e pode prejudicar a homeostase da glicose¹⁷.

3.3 EXTRESSE OXIDATIVO

O EO é representado pelo desequilíbrio entre a formação e a destruição de ERO. Pode ser devido a uma produção aumentada ou por alterações nos mecanismos de proteção celular. As ERO provocam reações oxidativas dentro dos sistemas biológicos, ocasionando lesões em moléculas. Todas as moléculas do organismo estão sujeitas a ação das ERO, incluindo o endotélio e as lipoproteínas (LDL-c), sendo o EO um dos possíveis mecanismos envolvidos na SM, DCV, obesidade, diabetes e câncer³⁷.

Alterações hemodinâmicas (na angiotensina II e PA elevada) e metabólicas (concentrações elevadas de glicose plasmática e de partículas de LDL-c mais densas) implicam em aumento do EO, provocando danos celulares e redução dos níveis de óxido nítrico. Como consequência, podem ocorrer vasodilatação deficiente e fibrinólise. Além disso, pode haver uma vasoconstrição exagerada, resultante de um aumento na produção de vasoconstritores. A disfunção endotelial resultante do desequilíbrio entre vasoconstrição e vasodilatação, ocasiona um comprometimento do tônus vascular, resistência vascular periférica e perfusão orgânica, relacionados ao desenvolvimento de aterosclerose³⁸. Esses fatores representam um prognóstico negativo para DCV. Sabe-se também que os produtos gerados pelo EO levam à desregulação e alterações na sinalização e função celulares, que

tem sido relacionadas à patogênese de DCV, bem como há desequilíbrios nos mecanismos de geração de ERO e alterações no sistema antioxidante, tais como atividade diminuída das enzimas superóxido dismutase e glutathione peroxidase em indivíduos com fatores de RCV^{37,39}. A HAS pode estar relacionada também com a disfunção endotelial resultante da geração de ERO, além da contribuição de outros fatores, como ativação simpática induzida por hiperinsulinemia e inibição da óxido nítrico sintase e efeitos das citocinas provenientes do TA⁵.

O aumento da produção de ERO em diversos tecidos, incluindo músculos esqueléticos e tecidos cardiovasculares, pode estar relacionado à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Desta forma, o aumento da angiotensina II pode induzir RI através da produção de ERO em diferentes tecidos⁴⁰. Além disso, as ERO podem induzir a disfunção de células β -pancreáticas¹⁷. Portanto, o EO pode ser a causa da RI. Por outro lado, a própria RI e o DM2 implicam em aumento do EO, confirmado pelo aumento das concentrações plasmáticas de produtos oxidativos. As concentrações elevadas de glicose podem contribuir para disfunção mitocondrial, aumento da produção de ERO e RI^{17,37}. Desta forma, pode existir um círculo vicioso entre a hiperinsulinemia, desenvolvida pela RI, e a produção de ERO. No qual a RI estaria provocando um aumento da concentração de ERO e estas, em contrapartida, com a contribuição da hiperglicemia, estariam sendo responsáveis por um prejuízo na ação insulínica.

As dislipidemias também implicam em aumento do EO. Concentrações constantemente baixas de HDL-c estão relacionadas com disfunção endotelial e aumento do EO, em concordância com a ideia de que partículas de HDL-c podem proteger o endotélio e inibir a oxidação do LDL-c. Estes achados corroboram com os estudos que relacionam aumento da aterosclerose com níveis baixos de HDL-c. O mecanismo de proteção do HDL-c contra a aterosclerose se deve ao seu envolvimento no transporte reverso de colesterol, remoção de lipídeos oxidados da LDL-c, inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio, e estimulação da liberação de óxido nítrico. Além disso, a oxidação do LDL-c afeta o metabolismo das lipoproteínas, levando ao seu acúmulo na camada íntima arterial, processo conhecido como aterosclerose⁴¹. Sendo assim, concentrações séricas elevadas de LDL-c e diminuídas de HDL-c estão associadas a DCV e SM.

O aumento do EO pode estar relacionado também com a diminuição da capacidade antioxidante em indivíduos com obesidade. A obesidade, ao cursar com esteatose hepática, pode reduzir a capacidade de produção de enzimas antioxidantes, implicando em prejuízo nos mecanismos de defesa. Deste modo, há aumento do EO e risco de doenças crônico-degenerativas⁴². Além disso, o ciclo de Krebs que ocorre na mitocôndria com a finalidade de produzir trifosfato de adenosina (ATP) utiliza oxigênio. Parte desse oxigênio pode ser desviado para a formação de ERO pela mitocôndria, que em um estado normal, pode ser utilizado e equilibrado pelo sistema antioxidante. Quando há uma

dieta rica em calorias, como é o caso da obesidade, pode existir aumento da carga metabólica das mitocôndrias, resultando em uma cadeia de transporte de elétrons hiperativa, podendo formar ERO de forma excessiva. As ERO contribuem para o dano mitocondrial, afetando a sinalização celular e os processos metabólicos.

Outros fatores podem estar associados ao EO e a inflamação, como o TNF- α e AGL. A obesidade também parece induzir a superexpressão das subunidades de NADPH oxidase (NOX), correlacionada positivamente com o aumento do EO na SM. Toda essa geração aumentada de ERO pode afetar a proliferação e diferenciação de pré-adipócitos, induzindo a adipogênese, fator que contribui para o desenvolvimento da obesidade e SM. Portanto, parece que as ERO e o EO podem ser o fator desencadeante da obesidade ou o resultado dela¹⁷.

Logo, o aumento do EO está relacionado tanto ao RCV quanto à SM e seus componentes. E, para combater esse EO, é necessário que os sistemas antioxidantes estejam atuando eficazmente, tendo em vista sua atuação no retardo e inibição de substratos oxidáveis. EO aumentado prejudica essa ação, tanto induzindo ou reprimindo proteínas que participam desse mecanismo, como exaurindo suas reservas.

4 FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA

Diversos fatores de risco parecem estar envolvidos com o desenvolvimento da SM, como história familiar positiva; tabagismo; aumento da idade; obesidade; baixo *status* socioeconômico; etnia; *status* pós-menopausa; inatividade física; padrões alimentares (principalmente ocidentais); consumo excessivo de álcool; baixa aptidão cardiorrespiratória; e uso de alguns medicamentos (antirretrovirais, drogas antipsicóticas, entre outros)⁴³. Desta forma, a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005) chama a atenção para a contribuição da predisposição genética, alimentação inadequada e inatividade física⁴⁴.

A inatividade física parece estar relacionada ao estilo de vida ocidental, com aumento do uso de automóveis, diminuição de passos diários e maior tempo de tela (televisão, videogame, celular, entre outros), associado a baixa prática de exercício físico. Esse estilo de vida sedentário, o baixo condicionamento cardiorrespiratório e a pouca força muscular, estão relacionados com o aumento da prevalência de SM^{44,45}.

Com relação a alimentação, um padrão alimentar ocidental, caracterizado por alta ingestão de carne vermelha e processada, ovos, grãos refinados, açúcares e doces, alimentos processados e ácidos graxos saturados, está associado a um risco aumentado de SM^{46,47}. Esses alimentos apresentam características pró-inflamatórias, aumentando a liberação de citocinas inflamatórias que podem

contribuir para a RI e alterações lipídicas, condições frequentemente observadas em indivíduos com SM.

5 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

A prevenção e o tratamento da SM devem focar na mudança do estilo de vida do indivíduo. Portanto, segundo a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005), a adoção de forma precoce de um estilo de vida relacionado à manutenção da saúde, incluindo atividade física e alimentação adequada, é componente básico para a prevenção da SM. E, embora existam tratamentos farmacológicos e cirúrgicos para os componentes da SM, como a HAS, DM2, dislipidemia e obesidade, estes não modificam as causas básicas. Desta forma, alguns autores afirmam que os tratamentos mais eficazes são a adoção de exercícios físicos e alteração da dieta⁴⁸.

Diferentes tipos, volumes e intensidades de exercícios físicos podem ser utilizados nesses casos. Assim como diferentes padrões dietéticos, alimentos e nutrientes podem exercer efeitos positivos na prevenção e no tratamento da SM. Outro fator importante é o controle do peso corporal, relacionado tanto com a SM quanto com a obesidade. Todos esses pontos serão abordados nos tópicos a seguir.

5.1 ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO FÍSICO

A atividade física e o exercício físico contribuem para o balanço energético negativo e, conseqüentemente, para perda de peso, que costuma ser o alvo terapêutico na prevenção e tratamento da SM. Porém, o papel da atividade física e, principalmente, do exercício físico vai muito além do aumento do gasto energético. Com a sua prática constante, o efeito crônico acarreta mudanças estruturais musculares, estimula a biogênese mitocondrial, a angiogênese, aumenta o tônus vagal e estimula a secreção de hormônios e miocinas metabolicamente benéficas, como a irisina, que contribui para a diminuição da RI muscular e redução da lipogênese hepática pós-prandial⁴⁵. Além disso, essas modificações levam ao aumento da aptidão cardiorrespiratória que está associada ao aumento da função das células β -pancreáticas em indivíduos com SM, sendo também um fator protetor para DCV¹⁷. Desta forma, melhorar a aptidão cardiorrespiratória pode ser uma estratégia para controlar a SM.

Portanto, para melhorar a aptidão cardiorrespiratória, o principal tipo de treinamento físico adotado é o aeróbio. De fato, alguns autores demonstraram que esse tipo de treinamento melhora o perfil lipídico de indivíduos sedentários com SM⁴⁹. Sendo assim, a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005) (**Quadro 2**) e o Painel Internacional para Prevenção e Gestão da Síndrome Metabólica (2017) trazem algumas recomendações.

De forma geral, a atividade física e o exercício físico devem ser individualizados com base na aptidão física e comorbidades do indivíduo. Recomenda-se uma duração mínima diária de 30 minutos, variando de 30 a 60 minutos, incluindo exercícios aeróbicos ou atividades aeróbias relacionadas ao trabalho e fortalecimento muscular. Além disso, deve haver melhora de hábitos de vida, contemplando a redução do tempo de lazer passivo, como assistir televisão, jogar videogame, usar o celular e o computador, entre outros.

Quadro 2 - Recomendações de exercício físico na Síndrome Metabólica.

<p>Recomendações gerais para o paciente com SM: Realização de pelo menos 30 minutos de atividade física leve a moderada de forma contínua ou acumulada na maioria dos dias de semana, incluindo mudanças no seu cotidiano (subir escada, usar menos o carro para a sua locomoção, tornar as suas atividades de lazer mais ativas).</p>
<p>Recomendação individualizada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo: Exercício aeróbio (caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros). • Frequência: 3 a 5 vezes/semana. • Duração: 30 a 60 minutos contínuos. • Intensidade: Moderada, calculada de duas formas: <ul style="list-style-type: none"> - Forma simplificada: Conseguir falar durante o exercício. - Forma mais controlada: 50 - 70% da FC de reserva ou 50 - 65% do VO₂ máx. <p>Para cálculo da FC de reserva usar a seguinte fórmula: $FC_{treino} = (FC_{máxima} - FC_{repouso}) \times \% \text{ recomendado da } FC_{reserva} + FC_{repouso}$ $FC_{reserva} = FC_{máxima} - FC_{repouso}$ $FC_{máxima} = FC \text{ medida no teste ergométrico ou calculada por } 220 - \text{idade}$ $FC_{repouso} = FC \text{ medida após cinco minutos de repouso deitado}$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exercícios resistidos: Exercícios com peso até 50% da força máxima podem ser realizados em associação com os exercícios aeróbios. • Cuidados para a realização de exercício: Pacientes acima de 35 anos com SM – uma avaliação clínica e ergométrica (teste de esforço) é recomendada, antes do início das atividades físicas. Participantes de programa de exercício físico individualizado – o teste ergométrico ou ergoespirométrico é obrigatório.

Referência: Adaptado de I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica, 2005.

5.2 CONTROLE DO PESO CORPORAL

Embora a obesidade nem sempre esteja associada à SM, ela afeta a CC, a PA, o HDL-c, os triglicerídeos e a glicemia, critérios diagnósticos da SM. Desta forma, a perda ou o controle do peso corporal pode reduzir a prevalência e a incidência da SM.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), a realização de um plano alimentar para redução do peso, associado ao exercício físico é considerada terapia de primeira escolha para o tratamento de indivíduos com SM. A adoção dessa estratégia permite a redução da CC e da gordura visceral, melhora a sensibilidade à insulina e diminui a glicemia, prevenindo ou retardando o surgimento de DM2. Além disso, há redução da PA e dos triglicerídeos e aumento do HDL-c.

Várias dietas são propostas para manejo da obesidade e da SM, como veremos nos tópicos a seguir, mas não existe uma de referência. A restrição calórica associada ao exercício físico são o

ponto chave para o tratamento, permitindo a perda de peso corporal, que deve ser de 5 a 10% do peso inicial, e prevenindo o seu reganho⁴⁶.

5.3 PLANO ALIMENTAR

A adoção de um plano alimentar é fundamental para o tratamento da SM. Ele deve ser individualizado, existindo recomendações específicas de quantidades de calorias, macronutrientes e alguns micronutrientes.

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), o valor energético total (VET) deve ser planejado para a obtenção e/ou manutenção do peso corporal desejável. Para indivíduos com obesidade, a dieta deve ser hipocalórica, com redução de 500 a 1000 kcal do gasto energético total (GET) diário previsto ou da anamnese alimentar, objetivando a perda ponderal de 0,5 a 1 kg/semana. Pode-se calcular o GET utilizando a fórmula de bolso com valores de 20 a 25 kcal/kg de peso atual/dia.

Com relação a quantidade de carboidratos, a Diretriz recomenda que eles representem de 50 a 60 % do VET, com a utilização de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas. O açúcar de mesa e os produtos industrializados contendo açúcar, principalmente frutose, podem eventualmente ser ingeridos em um plano alimentar saudável. Alimentos com baixo índice glicêmico não devem ser utilizados como estratégia primária no plano alimentar. O consumo de fibras deve ser entre 20 e 30 g/dia, também na forma de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas.

Os lipídeos devem representar de 25 a 35 % do VET, evitando-se alimentos gordurosos em geral (carnes gordas, embutidos, frituras, entre outros). A quantidade de ácidos graxos saturados deve ser menor que 10 % do VET, porém se o LDL-c for > 100 mg/dl a recomendação é de até 7 % do VET. Os ácidos graxos *trans*, que aumentam o LDL-c e triglicerídeos e reduzem o HDL-c, devem ter o seu consumo reduzido. Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) devem ser ofertados em quantidade de até 10 % do VET, principalmente o ômega-3, encontrado em peixes. Duas a três porções de peixe devem ser ofertadas por semana. Já os ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) devem ser de até 20 % do VET, sendo o azeite de oliva o principal alimento utilizado para sua oferta. A recomendação diária de colesterol é menor que 300 mg.

As proteínas devem ter a ingestão diária de 0,8 a 1,0 g/kg de peso atual ou representar 15 % do VET, correspondendo a duas porções de carne magra/dia, podendo ser substituídas por leguminosas, e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro.

As recomendações de vitaminas e minerais são, de forma geral, baseadas no consumo diário de duas a quatro porções de frutas, com pelo menos uma rica em vitamina C e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. O sal deve ter a sua ingestão limitada a 6 g/dia, evitando os alimentos

processados (embutidos, conservas, enlatados, defumados, *snacks* e condimentos industrializados) e recomendando o uso de temperos naturais (salsa, cebolinha e ervas aromáticas).

Essas recomendações são de 2005, quando a Diretriz foi publicada. Apesar de serem antigas, são as recomendações mais atuais publicadas em uma Diretriz brasileira. Porém, muitas estratégias foram adotadas e estudadas mais recentemente, e serão abordadas nos tópicos a seguir.

5.4 DIETAS E PADRÕES ALIMENTARES

Diversas dietas e padrões alimentares já foram testados no tratamento da SM, com resultados diversos. As principais estratégias e seus resultados serão elencados a seguir.

5.4.1 Dietas com restrição de energia

Dietas hipocalóricas geram um balanço energético negativo, contribuindo para a redução do peso corporal. Como relatado anteriormente, a perda de peso é importante para o tratamento da SM, pois grande parte dos indivíduos possuem sobrepeso ou obesidade. Essa perda de peso é responsável pela melhoria da obesidade abdominal, DM2, DCV e inflamação.

A dieta com restrição de energia está associada a minimização de marcadores inflamatórios, como a IL-6, melhorando o estado pró-inflamatório corporal. Além disso, melhora a transdução do sinal de insulina celular, incrementa a sensibilidade periférica à insulina e gera maior intensidade nas respostas secretórias de insulina, melhorando as concentrações plasmáticas de glicose e a RI. Há melhora também do perfil lipídico, com redução de LDL-c e triglicerídeos plasmáticos, e melhora da HAS com diminuição dos níveis de PA sistólica e diastólica⁵⁰.

De acordo com uma revisão da literatura, uma redução diária de 500 a 600 kcal das necessidades energéticas é eficaz para a redução de peso corporal⁵⁰. Esse valor é próximo do recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), que é de redução de 500 a 1000 kcal/dia. Porém, existe um desafio para manter essa perda de peso ao longo do tempo, sendo necessárias estratégias para garantir a continuidade do tratamento.

5.4.2 Dieta mediterrânea

A dieta mediterrânea é uma das estratégias mais utilizadas e estudadas para prevenção e tratamento da SM e de DCV. Esse padrão alimentar é tradicional dos países da bacia do Mediterrâneo. A dieta é caracterizada por uma alta ingestão de frutas, vegetais, legumes, cereais integrais, leguminosas, nozes, azeitonas e azeite de oliva (principal fonte lipídica). Inclui o consumo de peixes, aves e laticínios em quantidades moderadas, baixa ingestão de carne vermelha e doces, além de consumo moderado de álcool, principalmente vinho tinto consumido junto as refeições. O teor de

gordura total se concentra entre 35 e 45 % do VET, mas a maior parte é de ácidos graxos não saturados, pois o azeite de oliva é muito utilizado.

Uma revisão da literatura e o Painel Internacional para Prevenção e Gestão da Síndrome Metabólica (2017) mostram que diversos estudos sugerem que esse padrão alimentar é protetor contra o desenvolvimento da SM e de seus componentes individuais, sendo uma ferramenta importante para prevenção e tratamento da SM^{46,50}.

Os efeitos benéficos desse padrão alimentar podem ser explicados pelos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios de diferentes nutrientes encontrados nos alimentos, como AGPI ômega-3, ácido oleico e compostos fenólicos. Além disso, a grande quantidade de fibras, proporciona saciedade e pode auxiliar no controle do peso corporal.

Portanto, o Painel traz a indicação de que a dieta mediterrânea, com ou sem restrição energética, pode ser recomendada para todos os indivíduos com SM como componente eficaz da estratégia de tratamento⁴⁶. Da mesma forma, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) reconhece que essa dieta pode ser uma opção terapêutica na SM, quando associada a uma intervenção no estilo de vida.

De forma mais específica, o Painel traz ainda algumas recomendações de quantidade direcionadas aos componentes da dieta. O consumo de azeite de oliva deve ser de 20 a 40 g/dia, o de nozes de 1 a 1,5 porções/dia e os peixes devem ser consumidos pelo menos 2 vezes na semana⁴⁶.

5.4.3 Dieta DASH

A dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) é muito utilizada para o tratamento da HAS. De fato, ela parece ser eficaz em controlar a PA, melhorar o perfil lipídico, o metabolismo da glicose e outros fatores de RCV. Porém, segundo o Painel Internacional para Prevenção e Gestão da Síndrome Metabólica (2017), dados relacionando a sua utilização na SM são escassos. O que se têm até o momento, mostra uma relação inversa entre SM e dieta DASH, onde indivíduos que seguem esse padrão alimentar têm menor prevalência de SM e menos componentes da síndrome. Além disso, poucos estudos mostram que a dieta DASH parece ter efeitos benéficos sobre a SM.

Diante desses resultados, o Painel conclui que essa dieta pode ser recomendada para indivíduos com SM como um componente eficaz da estratégia de tratamento⁴⁶. O mesmo ocorre com a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005), que reconhece que a dieta DASH pode ser uma opção terapêutica na SM, quando associada a uma intervenção no estilo de vida. Aparentemente, essas recomendações se baseiam em resultados observados para tratamento da HAS e em poucos estudos na SM.

5.4.4 Dieta nórdica

Essa dieta é baseada em alimentos típicos dos países nórdicos, com maiores quantidades de alimentos vegetais, peixes e produtos de peixe (principalmente os gordurosos), cogumelos, bagas e outras frutas tradicionais. O Painel Internacional para Prevenção e Gestão da Síndrome Metabólica (2017) recomenda a sua utilização para indivíduos com SM como um componente eficaz da estratégia de tratamento⁴⁶. Para isso, se baseiam em um estudo que mostrou que a adoção da dieta nórdica resultou em melhora do perfil lipídico dos indivíduos, quando comparada a dieta controle. Porém, as alterações de peso corporal, sensibilidade à insulina e PA não tiveram diferenças significativas entre as duas estratégias.

5.4.5 Dieta vegetariana e à base de plantas (Plant-based diet)

O Painel Internacional para Prevenção e Gestão da Síndrome Metabólica (2017) traz que a dieta vegetariana pode ser recomendada para indivíduos com SM como um componente eficaz da estratégia de tratamento⁴⁶. O padrão alimentar vegetariano parece estar associado a um risco menor de SM quando comparado a uma dieta não vegetariana. Porém, há a necessidade de estudos testando o seu efeito na SM ou em seus componentes.

Da mesma forma, uma revisão da literatura sobre dietas à base de plantas (*Plant-based diet*), especialmente a dieta vegana, observou que esses tipos de dietas estão associados a menor RCV e menor incidência de DCV. Além disso, podem contribuir para perda de peso corporal, especialmente redução da gordura abdominal, melhora da dislipidemia e controle glicêmico⁵¹. Como essas dietas são baseadas em alimentos de origem vegetal, ricos em nutrientes antioxidantes, polifenóis e ácidos graxos insaturados, podem desempenhar papéis importantes em diversas vias metabólicas envolvidas na SM. Desta forma, pode ser útil na prevenção e tratamento da SM.

5.4.6 Dietas com diferentes proporções de macronutrientes

Uma revisão sistemática com meta-análise avaliando o papel de diferentes tipos de dietas no tratamento da SM, observou que dietas com baixo teor de gordura, restringindo os lipídeos a menos de 30 % do VET, podem reduzir os níveis de proteína C reativa (PCR) quando comparadas as dietas controles. Porém, esse resultado pode estar associado a perda de peso corporal que acontece com a adoção dessa estratégia. Essa mesma revisão também observou que dietas com baixo carboidrato (*low-carb diet*), representando diferentes percentuais do VET, reduziram o peso corporal e a insulina em jejum. Porém, a redução de insulina parece estar associada a perda de peso. Desta forma, os autores concluíram que reduzir os ácidos graxos saturados e enriquecer o consumo de bioessências

imunoativas (vitaminas, flavonóides e ácidos graxos insaturados) parecem ser a melhor estratégia contra a SM⁵².

5.4.7 Dieta de padrão “saudável”

Uma revisão sistemática e meta-análise observou que uma dieta com padrão “saudável” estava associada com menor risco de SM, apresentando um efeito protetor. O padrão “saudável” avaliado era caracterizado pelo consumo de alimentos com alto teor de vitaminas, minerais, antioxidantes, fibras, AGMI e AGPI ômega 3. De forma geral, um padrão alimentar saudável está associado a um menor risco de intolerância à glicose, ganho de peso corporal, inflamação, RI e concentrações mais altas de HDL-c⁴⁷. As características observadas nesse padrão alimentar são similares ao padrão mediterrâneo, talvez isso explique os achados dessa revisão.

5.4.8 Dietas com alta capacidade antioxidante total

A capacidade antioxidante total da dieta (CAT) é um indicador utilizado para avaliar a qualidade da dieta. Ele considera a soma das atividades antioxidantes do grupo de antioxidantes presentes em um alimento. Um alto CAT parece apresentar efeitos benéficos sobre distúrbios metabólicos, biomarcadores de EO e previne o ganho de peso corporal e de gordura abdominal⁵⁰.

Os antioxidantes têm a capacidade de eliminar radicais livres e outras espécies reativas produzidas no organismo. Por isso, parecem ter um efeito benéfico na SM, já que o EO é uma das complicações. Nesse sentido, dietas com alto teor de especiarias, ervas, frutas, vegetais, nozes e chocolate estão associadas a um risco reduzido de desenvolvimento de doenças com a presença de EO. Portanto, os autores da revisão recomendam, com base na recomendação da OMS, o consumo de frutas e vegetais na quantidade mínima de 400 g/dia, por serem alimentos com alto CAT. Além disso, incentivam o cozimento com temperos para aumentar a ingestão de CAT, mantendo também o sabor e reduzindo o consumo de sal⁵⁰.

5.5 ALIMENTOS E NUTRIENTES

Serão abordados nos subtópicos a seguir, alguns alimentos e nutrientes que parecem desempenhar um papel importante na prevenção ou tratamento da SM.

5.5.1 Ácidos graxos monoinsaturados

AGMI são lipídeos com uma ligação dupla (insaturação) em sua cadeia de carbono. Os AGMI têm origens diferentes, sendo o azeite de oliva, umas das principais fontes. Além do azeite, outras fontes são os outros óleos vegetais e as oleaginosas (nozes, macadâmia, avelãs, entre outras). Os

azeites de oliva virgem e extravirgem têm o ácido oleico como componente principal, além de compostos fenólicos.

O ácido oleico parece desempenhar um papel benéfico na função mitocondrial. Alguns autores relataram que ele pode aumentar a defesa antioxidativa, reduzir a geração de ERO e proteger as mitocôndrias do EO ou apoptose. Além disso, pode ser modulador anti-inflamatório, ativando a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e inibindo NFκB e, conseqüentemente, diminuindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α. Ele também pode aumentar a β-oxidação dos ácidos graxos, através da resposta de AMPK e interação com reguladores da remodelação mitocondrial e biogênese. Além disso, pode promover o transporte de ácido graxo para a mitocôndria para β-oxidação, pois parece aumentar o nível de carnitina palmitoil transferase (CPT-1), enzima envolvida nesse processo⁵³. Observa-se também, que os AGMI parecem impedir a secreção de IL-1β e atenuar a RI. Já a disfunção adiposa pode ser interrompida através da preservação da AMPK¹⁷.

Portanto, o consumo de ácido oleico parece reduzir os fatores de risco da SM, como a HAS e o LDL-c. Desempenha também um papel na melhora da sensibilidade à insulina e na resposta inflamatória. Além disso, pode reduzir a obesidade central e a gordura abdominal⁵³. Outros componentes do azeite de oliva também podem desempenhar um papel benéfico na SM. É o caso do bagaço de oliva, rico em triterpenos, que pode reduzir as lipoproteínas ricas em triglicerídeos pós-prandiais⁴⁶.

Como a oxidação e a inflamação são mecanismos ligados à SM e o EO parece estar associado a quantidade de componentes da síndrome, dietas ricas em AGMI podem ser eficazes no seu manejo. Segundo o Painel Internacional para Prevenção e Gestão da Síndrome Metabólica (2017), para obter os benefícios do azeite de oliva e, conseqüentemente, dos seus AGMI, deve haver uma substituição de uma quantidade semelhante de gordura consumida por azeite de oliva, sem aumentar a quantidade total de calorias por dia.

Ainda segundo o Painel, com base na *Food and Drug Administration* (FDA) e na *European Food Safety Authority* (EFSA), as quantidades por dia recomendadas são conservadoras, com valores de 23 g/dia (2 colheres de sopa) de azeite de oliva e 20 g/dia para azeite virgem rico em polifenóis. Desta forma, o Painel propõe que quantidades de 40 a 45 g/dia para uso culinário e tempero de vegetais e 20 a 25 g/dia para uso não culinário em substituição a outras gorduras, podem ser apropriadas para prevenção e tratamento da SM⁴⁶.

5.5.2 Ácidos graxos poli-insaturados

AGPI são lipídeos com mais de duas ligações duplas (insaturações) em sua cadeia de carbono. Podem ser divididos em AGPI ômega-3 e AGPI ômega-6. Os AGPI ômega-3 são o ácido α -linolênico, ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA), encontrados principalmente em peixes gordurosos (salmão, sardinha, cavala e arenque) ou sintetizados no organismo humano a partir de fontes, como linhaça, nozes e germe de trigo. Os AGPI ômega-6 são o ácido linoléico, ácido araquidônico e ácido docosapentaenóico, encontrados principalmente em óleos vegetais, como girassol, soja, milho e canola⁵³.

Os AGPI ômega-3, principalmente EPA e DHA, parecem desempenhar um papel positivo na prevenção e tratamento dos componentes da SM. Tanto EPA, quanto DHA, estão relacionados com a redução do risco de DCV e anomalias cardiometabólicas. Esses efeitos podem ser devido a capacidade de reduzir as concentrações plasmáticas de triglicérides. Além disso, esses AGPI podem reduzir as concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e PCR. Essa redução provavelmente ocorre através das propriedades anti-inflamatórias do EPA e DHA, mediadas por seus produtos metabólicos, como resolvinas, maresinas e protectinas⁵⁰.

Os AGPI ômega-3 podem atuar também como protetores mitocondriais, reduzindo a produção de ERO e a inflamação através da ativação da AMPK. A AMPK ativa o Coativador gama 1alfa de receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PGC-1 α), desencadeando diferentes vias de sinalização que promovem a biogênese mitocondrial, β -oxidação, utilização de glicose, desintoxicação de antioxidantes e ativação de proteínas desacopladoras, levando a diminuição do acúmulo de lipídeos e redução de ERO. Essas ações diminuem também a expressão de citocinas pró-inflamatórias e atenuam o inflamassoma, melhorando a sensibilidade à insulina. Desta forma, os AGPI ômega-3 podem melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o armazenamento de gordura visceral, além de produzir efeitos hipolipemiantes favoráveis, reduzir as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e melhorar a glicemia⁵³.

Uma relação AGPI ômega-6/AGPI ômega-3 desequilibrada, com grande quantidade de AGPI ômega-6 favorece um cenário pró-trombótico e pró-inflamatório, contribuindo para a aterosclerose, obesidade e DM2. De forma geral, uma ingestão elevada de AGPI ômega-3 e a proporção mais baixa de AGPI ômega-6/AGPI ômega-3 estão associadas a um menor risco de SM⁵³. Portanto, segundo uma revisão da literatura, com base na EFSA, a recomendação é a ingestão diária de 250 mg de EPA + DHA, na população geral, como prevenção primária de DCV. Essa quantidade é equivalente a ingestão de 1 a 2 porções de peixes gordurosos por semana⁵⁰. Já as recomendações de ingestão para tratamento, segundo a I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica (2005), são de 2 a 3 porções de peixe por semana. Especificamente para o tratamento da

hipertrigliceridemia leve a moderada, a utilização da suplementação de AGPI ômega-3 na quantidade de 1 a 5 g/dia é recomendada pela Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017). Já a quantidade de 2 a 4 g/dia é recomendada para o tratamento da hipertrigliceridemia grave⁴¹.

5.5.3 Alho

O alho (*Allium sativum*) é um bulbo, muito utilizado como condimento em preparações. Apresenta propriedades antioxidantes e antitrombóticas. Parece ser capaz de melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir as concentrações séricas de colesterol total e triglicérides¹⁶. De fato, um artigo de revisão mostrou efeitos positivos do alho no controle da SM (avaliando seus componentes), principalmente na dislipidemia e DM2⁵⁴.

O papel do alho no DM2 é relacionado principalmente à presença de compostos, como alicina, alicina, dialil dissulfeto, dialil trissulfeto, dialil sulfeto, S-alil cisteína, ajoene e alil mercaptano. O principal componente é a alicina, precursor de compostos secundários obtidos em preparações com alho esmagado ou envelhecido. A alicina parece exercer efeito protetor ou regenerativo nas células β -pancreáticas e parece minimizar a absorção de glicose no intestino, reduzindo a glicose plasmática. Além disso, devido a sua propriedade antioxidante, pode agir no EO, aumentando as concentrações de insulina⁵⁴.

A relação do alho com a dislipidemia parece ser explicada pela redução das atividades colesterogênicas e lipogênicas de diferentes enzimas envolvidas no metabolismo lipídico, como ácido graxo sintase, glicose-6-fostato, entre outras. Além disso, os compostos S-alil cisteína e dialil dissulfeto parecem inibir a síntese de colesterol. Outros mecanismos relacionados a sua ação na dislipidemia e na aterosclerose, estão relacionados ao seu possível papel na redução do conteúdo lipídico nas paredes das artérias, gerando um efeito anti-aterogênico, e na resistência do LDL-c à oxidação, observada com o uso de extrato de alho envelhecido e extrato aquoso de alho⁵⁴.

O extrato de alho envelhecido parece melhorar também as concentrações séricas de adiponectina em indivíduos com SM. Isso ocorre através de seu efeito anti-inflamatório, relacionado aos seus compostos que agem na inflamação mediada por ERO. Porém, são necessários mais estudos para estabelecer essa relação e a quantidade e duração necessária do tratamento¹⁶.

Portanto, o alho pode ser um alimento utilizado na prescrição do plano alimentar de indivíduos com SM. Seus extratos podem ser utilizados, mas com cautela quanto a dose e duração, pois não existem recomendações específicas. Deve-se estar atento a alguns efeitos adversos do uso de alho e seus extratos, como desconforto gástrico, alteração da função plaquetária, reação alérgica (pouco frequente) e interação com fármacos⁵⁴.

5.5.4 Mel

O mel pode ser classificado de acordo com a quantificação dos tipos de pólen. Existem quatro tipos de pólen, onde o mel com um tipo predominante é considerado monofloral, e o mel que contém outros tipos, multifloral. As fontes vegetais, o clima e as condições ambientais gerais influenciam a composição, o sabor e o aroma do mel. De forma geral, o mel contém carboidratos (principal constituinte), ácidos orgânicos, minerais, oligoelementos, vitaminas, enzimas e proteínas. Ele é conhecido por suas capacidades antioxidantes, relacionadas a presença de flavonóides (quercetina, luteolina, caempferol, apigenina, crisina e galangina), ácidos fenólicos, enzimas antioxidantes (glicose oxidase e catalase), ácido ascórbico e carotenóide⁵⁵.

O mel parece ser uma opção para a prevenção e tratamento da SM. Uma revisão da literatura mostrou que o mel pode reduzir as concentrações sanguíneas de glicose e aumentar a sensibilidade à insulina, estabilizando ainda mais as concentrações de glicose e protegendo o pâncreas da superestimulação sofrida em decorrência da RI. Parece contribuir para o controle da obesidade, reduzindo o peso e a gordura corporal. Pode melhorar também o metabolismo lipídico, diminuindo o colesterol total, triglicerídeos séricos e LDL-c, e aumentando HDL-c, contribuindo para a diminuição do risco de aterogênese. Além disso, parece reduzir o EO, através das suas propriedades antioxidantes. Pode proteger também a vasculatura da disfunção endotelial e remodelação⁵⁵.

As vias envolvidas nesses resultados ainda não foram totalmente estabelecidas. Algumas hipóteses são que o mel parece modular as concentrações de adiponectina e sua capacidade antioxidante, e pode ter a capacidade de inibir as atividades da α -amilase e α -glicosidase, enzimas envolvidas no metabolismo dos carboidratos. As quantidades e o tempo de utilização variam de um estudo para o outro, com valores de 1,0 a 2,5 g/kg/dia, 40 a 90 g dissolvidos em água ou 75 g, utilizados por 14 a 56 dias. Alguns estudos utilizaram a inalação de solução de mel 60% p/v 1 vez/10 min ou 20 ml em 1 vez⁵⁵. Portanto, são necessários mais estudos para estabelecer a dose e a frequência necessária. Porém, sabendo dos seus potenciais benefícios, o mel pode ser incluído na prescrição dietética de indivíduos com SM.

5.5.5 Polifenóis

Os polifenóis são biomoléculas encontradas em alimentos de origem vegetal, com mais de oito mil espécies, existentes em cacau, nozes, soja, azeitonas, gergelim, chás, vinho tinto, vegetais e frutas. Podem ser divididos em flavonóides (baicalina, quercetina, naringenina, silibina, genisteína, crisantema, entre outros) e não flavonóides (resveratrol, ácido gálico, ácido cafeico, PGG, punicalagin, curcumina, entre outros). São conhecidos por seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Parecem fortalecer as paredes dos vasos sanguíneos, promover a digestão

gastrointestinal, reduzir os marcadores de perfil lipídico, prevenir a aterosclerose, reduzir a PA, aumentar a imunidade e inibir o crescimento bacteriano e de células cancerígenas. Além disso, parece haver uma relação negativa entre a ingestão de polifenóis e a prevalência de SM^{56,57}.

Portanto, alguns polifenóis podem estar envolvidos na prevenção e gestão da SM, porém os resultados ainda são controversos. Isso se deve a alta complexidade da composição de polifenóis em alimentos ricos, sendo difícil enfatizar a bioatividade de um polifenol específico. Afinal, podem ocorrer efeitos aditivos ou sinérgicos. Desta forma, a recomendação é que uma alta ingestão dos alimentos ricos em polifenóis seja a base de uma alimentação saudável, prevenindo o desenvolvimento e a progressão da SM. Com relação a suplementação, mais estudos são necessários para estabelecer doses seguras, pois os efeitos variam entre os polifenóis e as fontes alimentares^{56,57}.

5.5.6 Selênio

O selênio é um mineral responsável pela ativação de proteínas conhecidas como selenoproteínas, sendo as principais, a glutathione peroxidase e a selenoproteína P. Ambas são conhecidas por suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias, pois podem reduzir o peróxido de hidrogênio, hidroperóxidos lipídicos e fosfolipídicos, radicais e ERO, além de reduzir a modificação oxidativa dos lipídeos e a agregação plaquetária⁵⁸. Desta forma, o selênio é conhecido como um oligoelemento essencial. Suas fontes principais são alimentos de origem animal, leguminosas e cereais.

A relação entre selênio e SM ainda é controversa. As concentrações séricas desse mineral podem apresentar correlação positiva ou negativa com a SM⁵⁸. Da mesma forma, a ingestão de selênio pode apresentar associação ou não com a SM⁵⁹. Esses resultados conflitantes podem ter relação com os desenhos de estudo, as formas de coleta das informações, entre outros. Porém, como apresenta um papel antioxidante e anti-inflamatório, a sua suplementação vem sendo testada na SM. Uma revisão sistemática com meta-análise observou que a suplementação com selênio reduziu as concentrações de insulina e aumentou o índice de verificação de sensibilidade à insulina quantitativa (QUICKI), porém não houve efeito benéfico sobre os outros parâmetros de homeostase da glicose e perfil lipídico. As intervenções dos estudos duraram de 6 a 12 semanas com 200 µg de selênio⁶⁰. Portanto, a suplementação parece exercer algum benefício, mas ainda são necessários mais estudos para estabelecer essa relação e a dose e frequência a serem adotadas.

5.5.7 Vitamina A

Vitamina A é uma vitamina lipossolúvel, englobando o retinol (forma ativa) e os carotenóides (pró-vitamina A), que serão bioconvertidos a retinol. Existem diversos carotenóides, dentre eles, o β -caroteno é considerado o mais potente precursor de retinol. As fontes alimentares de vitamina A podem ser os alimentos de origem animal (fígado, leite e derivados e ovo), que contém vitamina A pré-formada na forma ativa, e alimentos de origem vegetal (frutas e legumes amarelos e alaranjados, e vegetais verde-escuros), que contém precursores de vitamina A. Porém, nem todos os carotenóides são precursores de vitamina A, é o caso do licopeno, pigmento vermelho presente no tomate; da luteína, encontrada em vegetais verdes; e da zeaxantina, encontrada no milho⁶¹.

A vitamina A, particularmente os carotenóides, são varredores de radicais livres e promovem a eliminação de oxigênio singleto, protegendo o organismo do EO e, conseqüentemente, lesão celular. Os carotenóides também podem estabilizar as membranas das células contra a oxidação lipídica e diminuir a liberação de lactato desidrogenase. Podem alterar as vias envolvidas com o processo inflamatório e EO, através da inibição de NF κ B e citocinas inflamatórias, também envolvidas na distribuição da adiposidade corporal e RI. Além disso, o β -caroteno pode atuar sinergicamente com outros compostos antioxidantes, como o tocoferol, inibindo a peroxidação lipídica. Desta forma, os carotenóides, principalmente o β -caroteno, podem atuar como protetores contra a DM2, DCV, obesidade e SM. Porém, sob certas condições, como alta pressão de oxigênio ou em quantidade excessiva, os carotenóides podem atuar como pró-oxidantes, produzindo ERO⁶².

Uma revisão sistemática com meta-análise observou que as concentrações séricas de carotenóides totais estavam inversamente associadas à SM, sendo uma associação mais forte para o β -caroteno, seguido do α -caroteno e β -criptoxantina. Já o retinol sérico não demonstrou nenhuma associação com a SM. Esses resultados sugerem que o consumo de uma dieta rica em carotenóides mistos pode ser benéfico para a saúde cardiometabólica⁶³. Já uma outra revisão, avaliando a relação do β -caroteno com DM2 e obesidade, observou que um consumo maior de carotenóides estava relacionado com menor peso corporal, menor massa de gordura visceral e subcutânea, menor dislipidemia (menor triglicérides e maior HDL-c), menor RI, menor risco de DM2, maior quantidade de adiponectina e óxido nítrico plasmáticos. Já o baixo consumo de carotenóides foi relacionado com o inverso relatado anteriormente⁶². Portanto, o consumo de carotenóides deve ser estimulado, dentro das suas recomendações diárias, como forma de prevenir doenças crônicas não transmissíveis e, conseqüentemente, a SM. Com relação a suplementação, poucos são os estudos avaliando seu uso na SM e, portanto, é necessária uma maior investigação sobre o tema, na tentativa de compreender a relação.

5.5.8 Vitamina C

A vitamina C (ácido ascórbico ou ascorbato) é uma vitamina hidrossolúvel, encontrada principalmente em alimentos de origem vegetal (frutas, legumes e verduras). É conhecida por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, podendo ser utilizada para a prevenção e o tratamento de DCV e DM2 e, conseqüentemente, também na SM⁵⁰.

O seu papel antioxidante está relacionado a capacidade de atuar como agente redutor, evitando que compostos sejam oxidados. Desta forma, atua na eliminação de radicais livres e outras ERO, prevenindo a oxidação de moléculas, como o LDL-c. Parece atuar também na regeneração de outros antioxidantes oxidados, como o tocoferol, mas os resultados ainda são controversos. A ação anti-inflamatória ocorre através da sua influência na quimiotaxia de neutrófilos em resposta a mediadores inflamatórios, aumentando a fagocitose de microrganismos pelos neutrófilos e apoiando a depuração dos neutrófilos por macrófagos. Seu papel de redução da inflamação, pode estar associado a redução das concentrações de PCR^{50,64}.

Indivíduos com SM podem apresentar menor ingestão de vitamina C comparado a indivíduos sem a síndrome. Com o aumento do consumo da vitamina, pode haver diminuição da incidência de SM. Com relação as concentrações séricas dessa vitamina, observa-se que indivíduos com SM podem ter menores concentrações quando comparados a indivíduos sem. Portanto, a baixa ingestão da vitamina e das concentrações estão relacionadas a um alto risco de SM.

Além disso, parece não haver relação entre o consumo de vitamina C e a concentração plasmática, indicando que talvez ela seja utilizada para neutralizar a inflamação e os radicais livres. Portanto, maiores quantidades de vitamina C podem ser necessárias em indivíduos com SM, devido à maior resposta inflamatória e EO. Desta forma, a suplementação de vitamina C foi testada em alguns estudos. A suplementação pode oferecer efeitos benéficos no manejo da SM e de seus componentes, com diminuição de parâmetros antropométricos e bioquímicos relacionados à obesidade, dislipidemia e alterações do metabolismo glicídico. As doses variaram de 300 a 500 mg/dia, associadas ou não à exercícios físicos ou zinco (5 mg/dia), ou o consumo de 237 a 500 ml de suco de laranja ou vegetais/dia⁶⁴.

5.5.9 Vitamina D

Vitamina D é um grupo de esteróides, cuja duas formas principais são a vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol). É conhecida como uma vitamina lipossolúvel, sendo a sua principal fonte, a síntese cutânea mediante exposição solar. Existem também fontes alimentares, como salmão selvagem, salmão de criação, sardinha em conserva, cavala em conserva, atum em conserva, óleo de fígado de bacalhau, gema de ovo, cogumelos frescos e secos ao sol⁶⁵. Ela é

reconhecida por seu papel no metabolismo do cálcio, mas também está envolvida em outras vias metabólicas, como sistema cardiovascular, imunológico e homeostase da glicose.

A vitamina D parece estar relacionada com a SM e seus componentes⁶¹. Seu receptor é expresso nas células β -pancreáticas e tecidos musculoesquelético e adiposo, podendo afetar a secreção e a sensibilidade à insulina. Desta forma, a sua deficiência pode comprometer a capacidade das células β -pancreáticas de converter a pró-insulina em insulina. Além disso, a vitamina D pode sofrer sequestro pelo tecido adiposo e maior diluição volumétrica em indivíduos com obesidade. A sua forma ativa parece ter papel no controle da adipogênese, metabolismo energético, expressão de adipocinas e inflamação, e apoptose de células adiposas.

Em uma revisão sistemática, a prevalência de SM foi associada à deficiência de vitamina D, assim como seus fatores associados, como obesidade abdominal, triglicerídeos, PA e HDL-c⁶⁶. Porém, embora alguns estudos encontrem respostas benéficas avaliando a sua suplementação na SM e em seus componentes, de forma geral, ainda não são conclusivos^{67,68}. As doses estudadas variaram de 200 a 50000 UI, sendo administradas diariamente, semanalmente ou mensalmente, por um período de 1 mês a 7 anos⁶⁸.

Desta forma, é necessária uma maior investigação para elucidar o papel da suplementação, e a possível dosagem e frequência. Até o momento, a recomendação deve ser aumentar a exposição solar e o consumo dos alimentos fonte como forma de prevenção e tratamento⁶¹. E, de forma geral, recomendações mais recentes sugerem 1500 a 2000 UI/dia para adultos com eutrofia e 3000 a 6000 UI/dia para adultos com sobrepeso e obesidade, para tratar e prevenir a deficiência de vitamina D⁶⁹.

5.5.10 Vitamina E

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel, composta por dois subgrupos principais, o tocoferol e o tocotrienol. Ambos são compostos por quatro análogos distintos, α , β , γ e δ . A vitamina E, principalmente o tocoferol, é encontrada em maior quantidade nos óleos vegetais, oleaginosas e sementes.

Indivíduos com SM apresentam concentrações plasmáticas mais baixas de vitamina E quando comparados a adultos saudáveis. Isso parece acontecer devido a uma absorção prejudicada de vitamina E na dieta, relacionada a maior resposta inflamatória e EO presentes na SM. Além disso, a vitamina E possui efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e anti-hipercolesterolêmicos, que ocorrem através da sua participação na regulação de vias de sinalização⁷⁰.

O consumo ou a suplementação com vitamina E parece melhorar o estado inflamatório e a RI em indivíduos com obesidade, porém não há relato de efeito na redução de medidas corporais. Em indivíduos com diabetes, a vitamina E pode reduzir a glicemia, inflamação, peroxidação lipídica, PA

e concentrações de colesterol total. Ela pode desempenhar papel positivo nas dislipidemias, com redução dos marcadores séricos, em indivíduos com hipercolesterolemia, diabetes, em hemodiálise crônica e saudáveis. Na HAS, a sua aplicação é inconclusiva, com estudos limitados e achados contraditórios⁷⁰.

De forma geral, os autores de uma revisão chamam a atenção para a diferença entre a fonte de vitamina E, onde o uso de tocotrienol parece ser superior do que o tocoferol⁷⁰. Além disso, as diferenças encontradas, nos estudos aplicados a diferentes componentes da SM, podem ser em decorrência de diferentes composições, doses, frequência e duração do tratamento. Portanto, mais estudos são necessários para estabelecer os efeitos da vitamina E, e as possíveis doses e durações do tratamento.

5.5.11 Zinco

O zinco é um oligoelemento e micronutriente essencial, desempenhando papel importante para vários processos fisiológicos. As principais fontes são as oleaginosas, carnes, ovos e alguns frutos do mar. Seus papéis são catalíticos e estruturais, além de exercer funções regulatórias nas vias de sinalização celular. A deficiência de zinco está associada ao EO, eventos inflamatórios e disfunção vascular, podendo ser fator contribuinte para diversas doenças⁷¹.

Desta forma, o zinco pode agir na redução de citocinas inflamatórias, suprimindo a produção de ERO, participando da regulação do estado inflamatório crônico. Além de participar da síntese de enzimas antioxidantes, capazes de reduzir o EO, e atuar como um catalisador de enzimas, participando do metabolismo dos macronutrientes. Parece estar relacionado com a insulina, agindo na sua síntese, armazenamento e liberação, podendo ter papel importante para a progressão do DM2, aterosclerose e SM⁷¹.

Porém, avaliando a relação entre as concentrações séricas de zinco, SM e seus componentes, ainda não é possível chegar a uma conclusão. Da mesma forma, estudos de suplementação de zinco revelam resultados controversos. Alguns encontram melhora de parâmetros de controle glicêmico e do perfil lipídico, com doses entre 20 a 50 mg/dia por 6 a 8 semanas⁷². Portanto, são necessários mais estudos para avaliar a aplicabilidade da suplementação nesse cenário e a quantidade e duração do tratamento.

6 METAS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) traz algumas metas terapêuticas focadas nos componentes da síndrome. Os pontos de corte adotados para os itens avaliados são os propostos para o tratamento de cada componente de forma isolada. Como a

Diretriz foi publicada em 2005, os que aparecem nela são mais antigos. Desta forma, deve-se adotar os pontos de corte de glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e hemoglobina glicada referentes as metas mais atuais para tratamento do DM2. Os valores de colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides devem ser os recomendados como alvo terapêutico mais atual para o tratamento das dislipidemias. Valores de PA sistólica e diastólica devem ser os referentes as recomendações mais atuais para HAS. Por fim, a Diretriz traz a recomendação quanto ao peso corporal, que deve apresentar uma perda sustentada de 5 a 10 %.

7 CONTROVÉRSIAS SOBRE A SÍNDROME METABÓLICA

Embora a comunidade científica concorde que a obesidade e suas implicações mereçam atenção redobrada, ainda existe uma grande discussão acerca do uso do termo SM. Dentre as controvérsias, estão seus critérios de diagnóstico, se ela representa uma síndrome, sua importância na prática clínica e, se de fato, representa um aumento do RCV quando comparada com seus fatores isoladamente.

Como existem diversas propostas para a definição de SM, isso gera uma confusão sobre como identificá-la. Outro questionamento é se o termo SM é realmente uma síndrome ou uma mistura de fenótipos não relacionados, pois síndrome é uma união de fatores que ocorrem juntos com mais frequência do que individualmente, cuja causa é normalmente incerta⁷.

Segundo alguns autores, não há evidências sólidas de que os fatores da SM contribuem muito mais para este risco, quando avaliados de forma conjunta, comparada à análise individual⁷³. Portanto, um dos principais questionamentos se dá acerca da sua utilidade clínica e de ser um bom preditor de RCV, representando um risco maior para DCV do que quando seus componentes são analisados individualmente ou por outra ferramenta de predição, como o Escore de *Framingham*.

Diante disso, em 2006, a AHA e a ADA publicaram uma declaração introduzindo o termo “risco cardiometabólico” para designar o risco de DM2 e DCV⁷⁴. Desde então, este termo vem sendo utilizado por alguns autores, em substituição ao termo SM. Segundo eles, o termo SM não contempla fatores de risco tradicionais, como tabagismo, sexo, idade e história familiar, que podem explicar parcialmente por que parte dos indivíduos que apresentam um evento cardiovascular não têm o diagnóstico de SM⁷. Desta forma, o termo SM representaria uma conjugação de fatores de RCV já altamente associados entre si, portanto, não representando uma nova entidade clínica. Deste modo, vários autores vêm preferindo adotar o termo risco cardiometabólico global, que considera esses fatores de risco juntamente com o diagnóstico de SM.

Além desses fatores de risco citados anteriormente, existem outros que parecem contribuir para um risco cardiometabólico. Fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios, como apolipoproteína B, lipoproteína (a), pequenas partículas densas de LDL, PCR, diminuição da adiponectina, albuminúria, entre outros, já foram associados ao risco de DCV⁴⁰. Porém, até o momento, não houve a incorporação desses marcadores adicionais de DCV na prática clínica convencional. Portanto, alguns pesquisadores criticam o fato de o foco estar na presença de componentes da SM. Pois, desta forma, a presença de fatores de RCV adicionais podem ser ignorados e deixados sem tratamento.

Apesar dessa discussão, é incontestável a contribuição do termo SM em importantes áreas de conhecimento, tais como, o entendimento da fisiopatologia e de como os fatores de risco podem estar associados, a utilização de abordagens terapêuticas mais amplas, a conscientização sobre a importância de tratar globalmente o paciente e instituir medidas preventivas, bem como a necessidade de se combater a obesidade e o sedentarismo.

REFERÊNCIAS

WHO WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. [Internet]. World Health Organization; 2000 [citado 6 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html

O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. janeiro de 2015;16(1):1–12.

Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens)*. setembro de 2018;17(3):299–313.

WHO. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 [citado 31 de janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. março de 2014;43(1):1–23.

Zárate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, De la Chesnaye E, Saldívar I. [Cholesterol and atherosclerosis. Historical considerations and treatment]. *Arch Cardiol Mex*. junho de 2016;86(2):163–9.

Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. 1º de dezembro de 2019;26(2_suppl):33–46.

Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. março de 1951;41(3):279–86.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. julho de 1998;15(7):539–53.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. maio de 1999;16(5):442–3.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 de maio de 2001;285(19):2486–97.

Einhorn D. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocrine Practice*. 1º de setembro de 2003;9:5–21.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 25 de outubro de 2005;112(17):2735–52.

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. maio de 2006;23(5):469–80.

Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 20 de outubro de 2009;120(16):1640–5.

Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. agosto de 2017;11(8):215–25.

Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci* [Internet]. 31 de dezembro de 2018 [citado 7 de fevereiro de 2021];20(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337367/>

Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 25 de fevereiro de 2020 [citado 10 de maio de 2020];7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052117/>

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 1º de junho de 2011;121(6):2094–101.

Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*. junho de 2012;205(2):194–208.

Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. outubro de 2007;293(4):E1118-1128.

Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond)*. março de 2008;32(3):451–63.

Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr*. agosto de 2008;100(2):227–35.

Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*. novembro de 2009;68(4):370–7.

Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol*. agosto de 2009;29(16):4467–83.

Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and Adipose Tissue Dysfunction. *Cell Metab*. 1º de outubro de 2013;18(4):470–7.

Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 11 de janeiro de 2005;46(11):2347–55.

Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. junho de 2006;116(6):1494–505.

Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. dezembro de 2007;56(12):2910–8.

Kammoun HL, Kraakman MJ, Febrario MA. Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. março de 2014;15(1):31–44.

Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 1º de dezembro de 2008;29(24):2959–71.

Kwok KHM, Lam KSL, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med*. março de 2016;48(3):e215.

Jung UJ, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 11 de abril de 2014;15(4):6184–223.

Canello R, Tordjman J, Poitou C, Guilhem G, Bouillot JL, Hugol D, et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes*. junho de 2006;55(6):1554–61.

Murano I, Barbatelli G, Parisani V, Latini C, Muzzonigro G, Castellucci M, et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res*. julho de 2008;49(7):1562–8.

Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. abril de 2007;56(4):1010–3.

Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev*. 31 de janeiro de 2018;2018:9719584.

Vendrame S, Del Bo' C, Ciappellano S, Riso P, Klimis-Zacas D. Berry Fruit Consumption and Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 30 de setembro de 2016;5(4):34.

Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*. 4 de setembro de 2019;11(9):2090.

Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 5 de maio de 2011;9:48.

Faludi AA, Izar MC de O, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Neto AA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 1º de julho de 2017;109(2 suppl 1):1–76.

Liu W, Baker SS, Baker RD, Zhu L. Antioxidant Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Drug Targets*. 2015;16(12):1301–14.

McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* fevereiro de 2018;36(1):14–20.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* abril de 2005;84:3–28.

Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep [Internet].* 2018 [citado 17 de fevereiro de 2021];20(2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866840/>

Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutr Rev.* maio de 2017;75(5):307–26.

Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary Patterns and Metabolic Syndrome in Adult Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2 de setembro de 2019;11(9):2056.

Priest C, Tontonoz P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nat Metab.* dezembro de 2019;1(12):1177–88.

Wood G, Taylor E, Ng V, Murrell A, Patil A, van der Touw T, et al. Determining the effect size of aerobic exercise training on the standard lipid profile in sedentary adults with three or more metabolic syndrome factors: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med.* 30 de junho de 2021;bjsports-2021-103999.

de la Iglesia R, Loria-Kohen V, Zulet MA, Martinez JA, Reglero G, Ramirez de Molina A. Dietary Strategies Implicated in the Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 10 de novembro de 2016;17(11):1877.

Marrone G, Guerriero C, Palazzetti D, Lido P, Marolla A, Di Daniele F, et al. Vegan Diet Health Benefits in Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2 de março de 2021;13(3):817.

Steckhan N, Hohmann C-D, Kessler C, Dobos G, Michalsen A, Cramer H. Effects of different dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* março de 2016;32(3):338–48.

García-García FJ, Monistrol-Mula A, Cardellach F, Garrabou G. Nutrition, Bioenergetics, and Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 11 de setembro de 2020;12(9):2785.

Hosseini A, Hosseinzadeh H. A review on the effects of *Allium sativum* (Garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* novembro de 2015;38(11):1147–57.

Ramli NZ, Chin K-Y, Zarkasi KA, Ahmad F. A Review on the Protective Effects of Honey against Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2 de agosto de 2018;10(8):1009.

Zhang S, Xu M, Zhang W, Liu C, Chen S. Natural Polyphenols in Metabolic Syndrome: Protective Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 6 de junho de 2021;22(11):6110.

Chiva-Blanch G, Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5812401.

Tajaddini MH, Keikha M, Razzazzadeh A, Kelishadi R. A systematic review on the association of serum selenium and metabolic syndrome. *J Res Med Sci.* agosto de 2015;20(8):782–9.

Retondario A, Fernandes R, Rockenbach G, Alves M de A, Bricarello LP, Trindade EBS de M, et al. Selenium intake and metabolic syndrome: A systematic review. *Clin Nutr.* abril de 2019;38(2):603–14.

Tabrizi R, Akbari M, Moosazadeh M, Lankarani KB, Heydari ST, Kollahdooz F, et al. The Effects of Selenium Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* novembro de 2017;49(11):826–30.

Goncalves A, Amiot M-J. Fat-soluble micronutrients and metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* novembro de 2017;20(6):492–7.

Marcelino G, Machate DJ, Freitas K de C, Hiane PA, Maldonade IR, Pott A, et al. β -Carotene: Preventive Role for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: A Review. *Molecules.* 9 de dezembro de 2020;25(24):5803.

Beydoun MA, Chen X, Jha K, Beydoun HA, Zonderman AB, Canas JA. Carotenoids, vitamin A, and their association with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* janeiro de 2019;77(1):32–45.

Wong SK, Chin K-Y, Ima-Nirwana S. Vitamin C: A Review on its Role in the Management of Metabolic Syndrome. *Int J Med Sci.* 27 de junho de 2020;17(11):1625–38.

Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* julho de 2014;58(5):411–33.

Maroufi NF, Pezeshgi P, Mortezaian Z, Pourmohammad P, Eftekhari R, Moradzadeh M, et al. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in female population: a systematic review. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 28 de setembro de 2020;41(4).

AlAnouti F, Abboud M, Papandreou D, Mahboub N, Haidar S, Rizk R. Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Adults with the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 30 de outubro de 2020;12(11):3352.

Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 3 de março de 2021;13(3):830.

Kimball SM, Holick MF. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr.* 20 de agosto de 2020;

Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Vitamin E As a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: Evidence from Animal and Human Studies. *Front Pharmacol.* 5 de julho de 2017;8:444.

Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci.* 2018;68(1):19–31.

Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional Effects of Zinc on Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Mechanisms and Main Findings in Human Studies. *Biol Trace Elem Res.* março de 2019;188(1):177–88.

Simmons RK, Alberti KGMM, Gale E a. M, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* abril de 2010;53(4):600–5.

Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation.* 27 de junho de 2006;113(25):2943–6.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA OBESIDADE

Crossref doi 10.56238/livrosindi202436-006

Mariana Luna

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Andrea Matos

Professora Adjunta da Universidade Federal Fluminense (UFF)
Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Nutrição Humana pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Andrea Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

RESUMO

Dentro do espectro das doenças crônicas não transmissíveis, as doenças cardiovasculares (DCV) são as mais prevalentes atualmente e a principal responsável pela mortalidade a nível mundial. As DCV compreendem diferentes tipos de doenças, como hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana (DAC) ou cardiopatias coronarianas, acidentes vasculares cerebrais, cardiopatia reumática e insuficiência cardíaca crônica. A DAC, principalmente expressa pelo infarto agudo do miocárdio, constitui a principal forma de cardiopatia que leva a morte. Nesse contexto, cabe ressaltar que a obesidade é responsável por aumento significativo do risco de desenvolvimento de DCV. Além disso, ambas condições compartilham mecanismos em comum envolvidos em sua instalação e agravamento, como a inflamação, estresse oxidativo e resistência à insulina. Tendo isso em vista, é de suma importância uma análise criteriosa do risco cardiovascular em indivíduos com obesidade, fator que será abordado no presente capítulo, bem como a escolha da conduta mais apropriada, de acordo com as recentes evidências científicas.

Palavras-chave: Adiposidade visceral, Obesidade, Risco cardiovascular, Doenças cardiovasculares.

1 INTRODUÇÃO**1.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES: ASPECTOS ETIOLÓGICOS E PATOLÓGICOS****1.1.1 Epidemiologia das Doenças Cardiovasculares**

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas um importante problema de saúde pública e reconhecida como a principal causa de morte em todo o mundo¹. Estima-se que 17,7 milhões de pessoas morreram por DCV em 2015, o que representa 48% das doenças crônicas e 10% de todas as mortes globais. Desses óbitos, estima-se que 7,4 milhões ocorrem em razão as DCV e 6,7 milhões devido a acidentes vasculares cerebrais (AVCs).

Mais de 80% das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda e em percentual semelhante entre os sexos². Estima-se que em 2030, quase 23,6 milhões de pessoas morrerão em decorrência de DCV, especialmente doença arterial coronariana (DAC) que é responsável por aproximadamente um terço de todas as mortes de indivíduos acima de 35 anos de idade^{3,4,5}.

No que concerne ao cenário de morbimortalidade no Brasil, estudos epidemiológicos apontam que as principais causas de óbito, principalmente entre 60 a 69 anos, são as doenças isquêmicas do coração, doenças cerebrovasculares e a insuficiência cardíaca crônica⁶. Esses resultados evidenciam no Brasil uma realidade estabelecida em países por todo o mundo⁷. Segundo o “Relatório Mundial sobre as doenças não transmissíveis 2014”, o grupo de DCV foi responsável por 46,2% das causas de morte por DCNT no mundo, além de liderar mais uma vez dentre esse grupo de doenças, o *ranking* das causas de morte prematura com o percentual de 37,0%⁸.

Devido a esta elevada prevalência, a OMS vem propondo estratégias globais de prevenção e controle para estas doenças, com destaque para as DCV⁹, e as políticas brasileiras vem mostrando esforços para atingir as metas estabelecidas, propondo metas nacionais a serem cumpridas até o ano 2022⁵.

Fortes evidências científicas indicam que os indivíduos mais susceptíveis as DCV são os que apresentam alguns fatores de risco como diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)¹⁰. Merecem destaque história familiar de DCV, inatividade física, estresse, depressão, inadequação alimentar e obesidade⁵.

No Brasil, segundo dados da Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) de 2019¹¹, trazem como destaque as DCV por serem o principal representante das doenças crônicas não transmissíveis. Os recentes dados do VIGITEL demonstram que a frequência de excesso de peso foi 55,4%, sendo maior entre homens (57,1%), do que entre mulheres (53,9%). Já a frequência de adultos com obesidade foi de 20,3%, sendo semelhante entre homens (19,5%) e mulheres (21,0%). O Rio de Janeiro apresentou 57,1% dos adultos com excesso de peso, e 21,7% com obesidade em 2019. Das mulheres da capital fluminense, 56,3% apresentaram excesso de peso e 23,1% obesidade¹².

1.1.2 Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares

As DCV compreendem diferentes tipos de doenças como a HAS, a DAC ou cardiopatias coronarianas, AVC, cardiopatia reumática e insuficiência cardíaca crônica^{1,13}.

A DAC, principalmente expressa pelo infarto agudo do miocárdio (IAM), constitui a principal forma de cardiopatia que leva a morte, e resulta de um fluxo sanguíneo insuficiente para a rede de

vasos sanguíneos que circulam o coração sendo responsáveis pela nutrição do miocárdio, levando aos processos de necrose, danos teciduais, angina pectoris e morte súbita.

A principal causa da DAC é a aterosclerose, que caracteriza-se por um processo patológico progressivo acompanhado de alterações na composição e estrutura na camada íntima das artérias, ocasionando redução do fluxo sanguíneo. Tal processo pode ser iniciado durante a vida intra-uterina sendo, nesses casos, relacionado à qualidade da dieta materna, desenvolvendo-se com magnitude e rapidez variáveis, de acordo com a presença de vários fatores desencadeantes.

A palavra aterosclerose deriva do grego *atero*, que significa caldo ou pasta, e *esclerose*, que corresponde a endurecimento. Apesar da fisiopatologia da aterosclerose não está totalmente estabelecida, atualmente, considera-se mais provável a teoria da disfunção endotelial que a denudação. Os mecanismos envolvidos na gênese da doença aterosclerótica são extremamente complexos e envolvem a interação de componentes genéticos, ambientais e resposta inflamatória.

O endotélio apresenta papel fundamental no início e na perpetuação do processo inflamatório crônico vascular, principalmente através de sua capacidade de secretar citocinas e moléculas de adesão. O endotélio normal não permite a aderência de leucócitos, porém, na ocorrência de insulto ao endotélio vascular, há estímulo à produção de células inflamatórias como interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C reativa (PCR), que são responsáveis pelo estímulo à expressão de moléculas de adesão como a molécula de adesão interleucina 1 (ICAM-1) e as moléculas de adesão das células vasculares (VCAM-1).

Em paralelo, ocorre o recrutamento de monócitos e linfócitos, que são atraídos por quimiotaxia até o local da injúria, onde iniciam a fase de margeamento e posterior ligamento às moléculas de adesão. Após a adesão, os monócitos e linfócitos são guiados pelos gradientes de citocinas e, principalmente, de *Low Density Lipoprotein*-oxidada (LDL-ox), até o local exato da injúria, onde migram, através das junções intercelulares do endotélio, para o espaço subendotelial.

No espaço sub-endotelial, o óxido nítrico (ON) é a principal substância antiaterogênica. A perda da atividade biológica do ON, denominada de disfunção endotelial, pode ser o desencadeante da doença aterosclerótica vascular em humanos. Além da sua ação vasodilatadora, o NO inibe a adesão e a agregação plaquetárias, impede a proliferação do músculo liso vascular, limita o recrutamento vascular de leucócitos e inibe a produção do fator tecidual que é um determinante crítico na geração do trombo.

O rompimento das artérias a partir da formação de trombos pode gerar eventos isquêmicos, como o IAM. No entanto, a disfunção endotelial é uma condição limitante que pode ser modificada pela dieta e por mudanças no estilo de vida¹⁴. A aterosclerose era admitida como processo inexorável associado ao envelhecimento, ou melhor, como consequência do envelhecimento, e acreditava-se que

o controle dos fatores de risco apresentaria pouca importância. Essa crença levou ao questionamento quanto a importância do tratamento dos fatores de risco com o aumento da idade da população. Tal conceito foi modificado a partir dos resultados de diversos estudos clínicos, que demonstraram a importante distinção entre risco relativo e risco absoluto para DCV quando aplicada a idosos. Observou-se que, enquanto o risco relativo de DCV associada a um fator de risco qualquer diminuía no idoso, o risco absoluto de morbidade e mortalidade, ao contrário, aumentava com a idade¹⁵.

Nesse contexto, a aterosclerose com o aumento da idade, cuja etiologia encontra-se sobretudo relacionada à oxidação da LDL-colesterol (LDL-c), torna o estresse oxidativo (EO) um fator chave na instalação e agravamento desse quadro isquêmico.

1.1.3 Estresse Oxidativo

As espécies reativas de oxigênio (EROs) são produtos comuns da atividade metabólica celular e sua presença nas células vem sendo amplamente estudada a fim de gerar um maior entendimento sobre os seus benefícios e malefícios, que divergem dependendo da sua concentração no organismo¹⁶.

Todas as formas de vida aeróbica estão constantemente sujeitas aos efeitos metabólitos reativos do oxigênio, uma vez que estas espécies são produzidas durante o metabolismo aeróbico^{17,18}. Durante esse processo metabólico, o oxigênio das EROs, devido à sua configuração eletrônica, tende a sofrer reduções parciais, que levam a formação dos radicais livres (RL). Estudos mostraram que mais de 95% do oxigênio consumido durante o metabolismo aeróbico é utilizado nas mitocôndrias para a produção de energia, enquanto o restante se encontra envolvido no processo de formação de RL^{19,20}.

Os RL são átomos ou moléculas que possuem pelo menos um elétron desemparelhado em seus orbitais externos. Estas moléculas podem agir como receptores ou doadores de elétrons para moléculas vizinhas, criando alterações no ambiente molecular ao seu redor^{16,21}.

Dentro do grupo de diversos EROs, os radicais superóxido, hidroxila e hidroperoxila são frequentemente denominadas RL por apresentarem um elétron não pareado em sua órbita mais externa, e por apresentarem grande reatividade com componentes celulares quando comparados com outros EROs^{22,23}.

O acúmulo desse tipo de molécula no corpo está relacionado com reações orgânicas responsáveis por danos às biomoléculas, e conseqüente prejuízo à saúde humana. Para conter esse acúmulo, as células apresentam múltiplos mecanismos de proteção contra os RL, que atuam na prevenção de danos celulares, através de um sistema de defesa antioxidante. Este, tem como função inibir e/ou reduzir os danos causados pela ação deletéria dos EROs, e usualmente, é dividido em um sistema enzimático, que demonstra a ação das enzimas superóxido dismutase, catalase e glutaciona-

peroxidase^{24,25,26}, e não-enzimático, constituído por grande variedade de substâncias antioxidantes, de origem endógena ou exógena, obtida através da dieta^{26,27}.

Entretanto, em certos momentos da vida ou em alguns quadros patológicos, observa-se o acúmulo exacerbado das moléculas de RL, relacionado ou não a uma capacidade de defesa antioxidante reduzida, o que é designado de EO. Portanto, a instalação do processo de EO é decorrente do desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, que favorecem a geração excessiva de RL em detrimento da sua velocidade de remoção^{16,26}.

Os efeitos do EO, pela ação do RL, incluem o dano oxidativo às proteínas, carboidratos, aos lipídeos e ao DNA²⁸. Os RL atuam como mensageiros das vias de sinalização intracelular das células inflamatórias, por exemplo, a partir da ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB). Com ativação induzida pelo peróxido de hidrogênio, o NF-κB é um fator central de transcrição, envolvido na regulação de numerosos genes pró-inflamatórios, incluindo muitas citocinas (fator de necrose tumoral, interleucinas 1, 2, 6 e 8), fatores de crescimento hematopoiéticos, moléculas de adesão celular e óxido nítrico sintetase. A ativação do NF-κB, mostra relação também com a peroxidação lipídica, e com mutações no DNA relacionadas ao desenvolvimento de câncer e DCV^{28,29}.

A peroxidação lipídica é definida como ação complexa e ampla, de deterioração oxidativa dos ácidos graxos poliinsaturados. Ela se inicia com a saída de um átomo de hidrogênio do grupo metil localizado entre duas duplas ligações do ácido graxo, formando um radical peróxido suficientemente reativo para continuar a reação em cadeia, gerando assim, novos radicais peróxidos³⁰. A peroxidação lipídica produz uma grande variedade de produtos de oxidação, e dentre os muitos aldeídos diferentes que podem ser formados como produtos secundários, o malondialdeído (MDA), propanal, hexanal, e o 4-hidroxinonal (4-HNE) têm sido os mais evidenciados. O 4-HNE parece ser o mais tóxico dentre os resultantes da decomposição dos hidroperóxidos e radicais peróxidos, e o MDA parece ser o produto mais mutagênico de peroxidação lipídica, estando relacionado com lesões em proteínas e no DNA³¹.

Na peroxidação lipídica ocorre uma agressão ao endotélio vascular e conseqüente acúmulo de lipídios que por complexos mecanismos moleculares redox-sensíveis, promovem a disfunção endotelial com subseqüente aterogênese e lesão isquêmica³².

As EROs, especialmente o radical superóxido são capazes de reagir com o óxido nítrico, inibindo sua bioatividade e gerando espécies reativas oxidantes secundárias, como o peroxinitrito (ONOO-), um potente oxidante capaz de oxidar moléculas de LDL, causar disfunção vascular e nitrificar os resíduos de tirosina das proteínas. Desta forma, uma das principais vias finais do EO é a perda da bioatividade do ON, com conseqüente redução da capacidade vasodilatadora dependente do endotélio.

Inicialmente foi sugerido que o processo oxidativo ocorresse em microambientes da parede arterial, com posterior retorno da partícula modificada à circulação. Atualmente se aceita que uma pequena proporção de partículas seja modificada ainda na circulação e que a oxidação continue após a entrada da LDL na íntima das artérias, em ambiente pró-oxidante. Durante a modificação oxidativa, a parte proteica da LDL reage com produtos secundários da lipoperoxidação, como, por exemplo, o MDA, formando MDA-LDL, cuja quantificação tem sido usada para avaliar o EO *in vivo*.

Quando os monócitos atingem o espaço sub-endotelial, transformam-se em macrófagos que, por serem células fagocitárias, têm como função primordial a captação e neutralização de antígenos não-próprios ao organismo, como o LDL-ox. Desta forma, os macrófagos passam a englobar LDL-ox. Uma vez englobado o LDL-ox, os macrófagos são então ativados, passando a também oxidar moléculas de LDL. Esta via *scavenger* - ao contrário dos receptores LDL normais - não restringe a captação de LDL-ox mesmo quando a célula acumula quantidade suficiente de lipídios para sua subsistência. Assim, os macrófagos englobam cada vez mais LDL-ox, transformando-se em células espumosas, que são características da aterogênese. Os macrófagos ativados liberam, ainda, citocinas, incluindo IL-1 e várias outras substâncias, causando a proliferação dos próprios macrófagos e estimulando as células musculares lisas (CML) a liberar fatores de crescimento, que induzem a migração e proliferação das próprias CML para o espaço sub-endotelial.

A primeira lesão observada na parede arterial é a estria gordurosa, composta principalmente de macrófagos, transformados em células espumosas após a internalização da LDL-ox. Esta reação inflamatória busca inicialmente combater os agentes agressores, mas, se não for capaz de neutralizá-los por completo, pode continuar indefinidamente. A seguir, as CMLs começam a migrar da camada média para a íntima, se proliferam e secretam colágeno, dando origem à lesão intermediária. Nesta fase, o espessamento da íntima provoca o remodelamento, ou seja, uma dilatação da artéria compensatória ao estreitamento do lúmen. Mais uma vez, sob o estímulo da LDL-ox, entre outros, as células do sistema imune local liberam enzimas, citocinas e fatores de crescimento que podem induzir necrose focal. Ciclos repetidos de acúmulo e ativação de células mononucleares, migração e proliferação das células musculares lisas com produção de colágeno, levam ao aumento progressivo da lesão, até que se estruture uma capa fibrosa ao redor de um núcleo lipídico e de tecido necrótico, a chamada lesão avançada.

Quando a artéria já não consegue se dilatar adequadamente, a lesão pode então alterar o fluxo sanguíneo, manifestando-se clinicamente por síndromes coronarianas estáveis.

O Comitê de Lesões Vasculares da *American Heart Association* classifica as características morfológicas das várias lesões na progressão da aterosclerose coronária. Lesão tipo I - inaparentes a olho desarmado; caracterizam-se por macrófagos isolados contendo gotículas de lipídios oxidados,

as células espumosas (*foam cells*); lesão tipo II - sob a coloração *sudan IV*, têm a aparência de estrias gordurosas planas; caracterizam-se por significativo acúmulo de gotículas intracelulares nas células espumosas em células musculares lisas (CML); lesão tipo III - ao *sudan IV*, têm a aparência de estrias gordurosas elevadas; caracterizam-se por múltiplos pequenos acúmulos de lipídio extracelular, bem como gotículas lipídicas nas células espumosas e em um crescente número de CML; lesão tipo IV - presença de um único depósito lipídico confluyente extracelular; lesão tipo Va - grande conteúdo lipídico; a capa fibrosa, entre a luz arterial e o depósito lipídico, é composta substancialmente de colágeno e CML; lesão tipo Vb - marcado aumento das camadas de colágeno e de CML em torno do conteúdo lipídico; lesão tipo Vc - lesão avançada, composta predominantemente de colágeno; o componente lipídico pode estar ausente; lesão tipo VI - lesão complicada; presença de erosão ou fissura e/ou hematoma ou hemorragia e/ou trombo.

1.1.4 Obesidade e Doenças Cardiovasculares

A obesidade afeta a saúde cardiovascular e favorece o desenvolvimento da aterosclerose por diversas vias. O aumento do tecido adiposo parece ser o primeiro passo na promoção das alterações no metabolismo da glicose e no desenvolvimento de resistência à insulina (RI)³³. A obesidade induz a RI, enquanto esta parece exacerbar os efeitos adversos da obesidade. Até o momento não está claro se um estado de RI predeterminado geneticamente surge primeiro, ou se o evento inicial é a obesidade³⁴. Na faixa etária pediátrica, a obesidade parece ser importante gatilho de RI³⁴ o que torna as crianças com obesidade um grupo de risco, levando à busca de indicadores clínicos e laboratoriais neste grupo por parte da comunidade científica. As complicações metabólicas da obesidade em adultos e crianças não se relacionam somente ao excesso de peso, mas também à distribuição da gordura corporal. Mais do que a quantidade de gordura, sua distribuição desempenha papel essencial sobre a ação da insulina³⁵.

As DCV desenvolvidas a partir de um contexto inflamatório-aterosclerótico associado ao fluxo de sangue e oxigênio insuficiente nas artérias, também reconhecidas como DCV isquêmicas, tem demonstrado importante prevalência na mortalidade, além de uma estreita relação com a obesidade e uma demanda aumentada de antioxidantes^{5,36}.

O aumento na demanda de antioxidantes pode ser explicado pela presença de quadros patológicos que induzem estado de baixo grau de inflamação constante, como observado na DCV isquêmica, e em outras crônicas não transmissíveis como obesidade e doenças hepáticas gordurosa não alcoólicas^{37,38,39}. Essa realidade, também tem sido associada ao novo padrão alimentar brasileiro, que associa o consumo elevado de alimentos ricos em calorias, gorduras, carboidratos simples e sal,

e com a ingestão deficiente de micronutrientes, como aqueles com função antioxidante, que a longo prazo contribuem para a instalação e agravamento dessas enfermidades⁴⁰.

Estudos demonstram que uma associação entre doença inflamatória crônica e inadequação do consumo de antioxidantes, induz o organismo a desenvolver o EO, caracterizado pelo acúmulo exacerbado de ERO que propiciam dano oxidativo a diversas estruturas relacionadas ao processo de aterosclerose³².

Uma das hipóteses mais aceitas sobre a gênese da DCV está associada à peroxidação lipídica ocasionada pelo ataque de RL a lipoproteínas, cenário altamente prevalente em indivíduos com sobrepeso e obesidade. A peroxidação lipídica agride as paredes das artérias e veias, facilitando o acúmulo de lipídios, com conseqüente aterosclerose, podendo causar trombose, infarto ou acidente vascular cerebral (AVC).

Desde meados da década de 80, observa-se um crescente aumento no interesse de investigações sobre nutrientes antioxidantes devido a sua atuação na prevenção das DCV, através da inibição do dano oxidativo que ocorre nas lipoproteínas de baixa densidade.

Acredita-se que a proteção contra o dano oxidativo do LDL-c representa a principal atuação dos antioxidantes na patogênese da aterosclerose. Entretanto, estes compostos atuam também na preservação da função endotelial, na redução da adesão plaquetária e estabilização das placas gordurosas. Estes mecanismos demonstram a importância de substâncias antioxidantes na prevenção da trombose, aterosclerose e regulação do tônus vasomotor.

2 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR NA OBESIDADE

O prejuízo à fisiologia cardiovascular geralmente tem início e progressão assintomáticos, de modo que aproximadamente metade dos indivíduos com aterosclerose, por exemplo, têm sua primeira manifestação apenas a partir de um evento coronariano. Essa natureza silenciosa do acometimento cardiovascular torna extremamente necessária a avaliação detalhada da presença de fatores de risco, para que a efetiva prevenção de danos e/ou desaceleração da doença ocorram, antes que prejuízos maiores sejam estabelecidos⁵.

Assim como a obesidade, as DCVs apresentam caráter multifatorial, resultante de importante interação entre genética e ambiente. Logo, os fatores de risco para seu desenvolvimento englobam aspectos genéticos, clínicos, bioquímicos, antropométricos, de estilo de vida, psicossociais e demográficos^{41,42}.

Nesse contexto, algumas condições são classicamente reconhecidas como potencialmente prejudiciais para a saúde cardiovascular, como HAS, dislipidemias, excesso de peso, sedentarismo, tabagismo, DM e histórico familiar de DCV, geralmente utilizados para guiar a prevenção primária e

secundária. Porém, questões sociodemográficas, étnicas, culturais, dietéticas e comportamentais, merecem atenção e podem contribuir para aumento do risco ou proteção cardiovascular. Portanto, devem ser levados em consideração em uma avaliação completa do perfil de risco do paciente^{1,5,42}.

2.1 ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR ATRAVÉS DE ESCORES

A aplicação de escores de estratificação de risco propõe a avaliação da saúde cardiovascular de forma simples, direta e com baixo custo. O Escore de Risco Global de *Framingham*, por exemplo, propõe uma estimativa de risco de eventos coronarianos, cerebrovasculares, doença arterial periférica ou insuficiência cardíaca em 10 anos, levando em conta os principais fatores de risco associados às DCV. Esta ferramenta é a mais utilizada para população brasileira com e sem DM e, através dela, é obtido um escore final, de acordo com o sexo, que é traduzido na probabilidade de ocorrência de tais eventos (Quadros 1, 2 e 3)^{5,43}.

Quadro 1. Pontuação para o risco global de *Framingham* em mulheres

PONTOS	IDADE	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	FUMO	DM
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-139		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
TOTAL:							

PAS: pressão arterial sistólica; DM: Diabetes Mellitus

Fonte: D'Agostino RB et al., 2008.

Quadro 2. Pontuação para o risco global de *Framingham* em homens

PONTOS	IDADE	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	FUMO	DM
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-139		
3			240-279	160+	130-139		Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						

7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
TOTAL:							

PAS: pressão arterial sistólica; DM: Diabetes Mellitus
 Fonte: D'Agostino RB et al., 2008

Quadro 3. Risco cardiovascular para homens e mulheres de acordo com o Escore de Risco Global de *Framingham*

MULHERES		HOMENS	
PONTOS	RISCO %	PONTOS	RISCO %
≤-2	<1	≤-2 ou menos	<1
-1	1,0	-2	1,1
0	1,2	-1	1,4
1	1,5	0	1,6
2	1,7	1	1,9
3	2,0	2	2,3
4	2,4	3	2,8
5	2,8	4	3,3
6	3,3	5	3,9
7	3,9	6	4,7
8	4,5	7	5,6
9	5,3	8	6,7
10	6,3	9	7,9
11	7,3	10	9,4
12	8,6	11	11,2
13	10,0	12	13,2
14	11,7	13	15,6
15	13,7	14	18,4
16	15,9	15	21,6
17	18,5	16	25,3
18	21,5	17	29,4
19	24,8	18+	>30
20	28,5		
21+	>30		

Embora ferramentas de estratificação de risco sejam de fácil e rápida aplicação, sendo interessantes para a prática clínica, é importante ressaltar que foram construídas com base em estudos populacionais e observacionais. Assim, alguns aspectos individuais não são precisamente avaliados a partir de sua aplicação isolada^{5,43}. Ou seja, para uma avaliação completa do risco CV, é interessante associar o uso de tais ferramentas à uma análise global da associação dos fatores de risco para DCV, que podem contribuir para maior ou menor chance de um desfecho cardiovascular em dado indivíduo. A exemplo, ao ser levada em consideração apenas a ERG, um homem de 62 anos poderia ser classificado, apenas pela idade, com risco intermediário para DCV, mesmo que os outros fatores de risco fossem ausentes. Outro ponto importante, principalmente na abordagem do paciente com

obesidade, é o fato de tais ferramentas não considerarem a adiposidade corporal, que reconhecidamente tem efeito prejudicial sobre a saúde cardiovascular.

Logo, é possível perceber que a utilização de escores é útil, ao promover uma estimativa preditiva, a partir da combinação de fatores de risco clássicos, de um possível acometimento cardiovascular futuro. Contudo, devem ser aplicadas não de forma isolada, mas sim integrada a outros parâmetros tão importantes quanto.

3 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E O RISCO CARDIOVASCULAR

A obesidade está associada a importantes adaptações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular, provocando prejuízo global à sua fisiologia. Por isso, é reconhecida como principal fator de risco para as DCVs. É sugerido, na literatura, que o excesso de peso por si só já é capaz de promover alterações hemodinâmicas profundas, como aumento do volume sanguíneo e sistólico e aumento do débito e da frequência cardíacos. Estes repercutem em remodelamento e alteração da morfologia cardíaca, promovendo hipertrofia ou dilatação das cavidades do coração e prejudicando o funcionamento do órgão⁴⁴.

Contudo, no que se refere à obesidade, é necessária uma abordagem que leve em consideração outros parâmetros além do peso ou índice de massa corporal (IMC). Cada vez mais é observado na literatura que o excesso de gordura corporal e como esta se distribui parecem apresentar maior relação com as taxas de morbimortalidade por DCV. Isso ocorre porque a adiposidade corporal está associada a alterações metabólicas como RI, intolerância à glicose, DM, HAS e dislipidemias, que contribuem para o desenvolvimento e progressão de tais doenças^{5,44,45}.

Conforme já discutido em outro capítulo, o parâmetro mais utilizado para diagnóstico e avaliação da obesidade ainda é o IMC. Porém, este não se mostra bom preditor da composição corporal, de modo que indivíduos diferentes com o mesmo IMC podem apresentar distintos conteúdos e distribuições de gordura corporal. Por isso, para uma melhor predição da morbimortalidade CV na obesidade, é necessária uma avaliação mais acurada da composição corporal, para que sejam traçadas condutas mais assertivas.

Anormalidades do tecido adiposo podem ser fatores que regulam o metabolismo sistêmico e levam a doenças cardiometabólicas, independentemente do IMC. É importante lembrar que o tecido adiposo não é um simples depósito de gordura, mas sim um importante órgão endócrino, capaz de sintetizar e liberar inúmeros peptídeos e compostos não peptídicos, como adipocinas, IL-6, PCR e TNF- α , que estão envolvidos na homeostase cardiovascular^{5,41,44}.

Desse modo, a adiposidade corporal excessiva está associada a importantes alterações endócrinas. As adipocinas, citocinas secretadas pelos adipócitos, por exemplo, se encontram alteradas na obesidade, com caráter pró-inflamatório. Favorecendo, assim, a inflamação crônica de baixo grau, com aumento do risco cardiovascular e efeito pró-aterogênico^{41,44}.

Embora o conteúdo de tecido adiposo seja inquestionavelmente ligado ao risco cardiovascular, a sua forma de distribuição é extremamente importante. É reconhecido, atualmente, que o acúmulo de gordura visceral está intimamente associado ao elevado risco CV, enquanto o acúmulo subcutâneo parece ter menor contribuição para as disfunções metabólicas associadas à essa condição. Nesse sentido, o aumento de tecido adiposo visceral, mas não subcutâneo, já foi fortemente associado à disfunção endotelial sistêmica, por exemplo^{3,6,7}.

Além disso, a obesidade está associada ao acúmulo de gordura ectópica, ou seja, deposição de adipócitos fora do tecido adiposo. O aumento da gordura epicárdica é um clássico exemplo dessa condição. Esta é localizada entre o miocárdio a camada visceral do pericárdio, e tem papel importante no desenvolvimento de complicações cardiovasculares, interferindo diretamente no funcionamento do órgão, devido à sua proximidade. Esse tipo de gordura age localmente, ao produzir uma variedade de moléculas bioativas, como citocinas pró-inflamatórias, fatores pró-fibróticos, adipocinas e quimiocinas, que resultam em danos sobre a função e morfologia cardíacas. Culminando, assim, em efeito pró aterogênico e aumento do risco de DAC, arritmias e fibrilação atrial, além de contribuir para o seu agravamento, uma vez já instalada a doença^{3,6,8,9,10}.

A gordura pericárdica é outro exemplo de acúmulo de gordura anormal associado à obesidade e DCVs. Envolve o miocárdio e tem contato direto com as artérias coronárias. Assim como a gordura epicárdica, está também se correlaciona com alterações da função cardíaca, aumentando o risco de complicações CV, como a aterosclerose, formação de placas coronárias, fibrilação atrial e DAC^{3,6,8,9}.

Outra condição ligada à obesidade e composição corporal é a sarcopenia, caracterizada pela perda de massa muscular, com redução da força e função. A coexistência de tecido adiposo excessivo e sarcopenia confere a “obesidade sarcopênica”. Esta, por sua vez, está associada ao estilo de vida sedentário, alimentação inadequada, inflamação e EO. Geralmente é observada em idosos, mas recentemente tem sido descrita também em adultos jovens com comorbidades já diagnosticadas^{11,12,13}.

O diagnóstico precoce da obesidade sarcopênica também é importante na prevenção e na elaboração de estratégias terapêuticas para as DCV. Já foi observado que marcadores de EO, determinantes na aterosclerose, se mostram aumentados nessa condição, além de estar relacionada com alterações de lipídios séricos^{11,12,13}.

Desse modo, é possível perceber que para uma adequada avaliação do risco cardiovascular do indivíduo com obesidade, é necessária uma abordagem que valorize outros aspectos corporais além do peso e IMC, que parecem contribuir de forma mais significativa para o desenvolvimento e agravamento das DCVs.

4 OS PRIMEIROS 20 ANOS DE VIDA E O IMPACTO NO RISCO CARDIOVASCULAR A LONGO PRAZO

O período perinatal tem extrema importância na determinação do equilíbrio de respostas fisiológicas e metabólicas a longo prazo, sendo capaz de influenciar, inclusive, no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). O grupo materno-infantil constitui, em especial, um público vulnerável aos problemas nutricionais decorrentes dos processos de reprodução e crescimento devido às elevadas necessidades fisiológicas destes momentos^{46,47,48,49}.

As condições ao nascimento tais como a prematuridade e o baixo peso ao nascer representam importantes determinantes de mortalidade infantil no Brasil e no mundo^{1,50}. Vários estudos relatam associações entre baixo peso ao nascer e prematuridade e doenças crônicas na vida adulta, demonstrando ainda uma relação entre o ambiente nutricional precoce, padrões de crescimento pós-natal, e obesidade na vida adulta.

Estas observações corroboram com a "hipótese da programação fetal", também conhecida como "hipótese de Barker", que postula que várias estruturas de órgãos e funções associadas são programadas durante a vida embrionária e fetal, o que determina o ponto de ajuste das respostas fisiológicas e metabólicas que chegam à idade adulta. Portanto, qualquer estímulo ou insulto em um período crítico do desenvolvimento embrionário e fetal pode resultar em adaptações de desenvolvimento que produzem mudanças estruturais, fisiológicas e metabólicas permanentes, predispondo o indivíduo a doenças cardiovasculares, metabólicas e endócrinas na vida adulta⁴⁸.

Numerosos estudos epidemiológicos e experimentais demonstram que o peso ao nascer está inversamente associado à pressão arterial e às doenças coronárias⁵¹. Tem sido relatado que bebês nascidos prematuros ou com baixo peso apresentaram valores mais altos de pressão arterial sistólica na vida adulta. Sipola-Leppänen et al., (2014)⁴⁶ observaram que adultos que nasceram prematuros apresentaram pressões sanguíneas sistólicas 3,0 mm Hg mais altas e diastólicas 2,6 mm Hg mais altas que os controle.

Um estudo realizado com adolescentes relatou que meninos nascidos prematuramente apresentavam níveis elevados de colesterol total e LDL-c quando comparados a meninos nascidos a termo. A associação com pressão arterial elevada foi observada apenas em meninas nascidas prematuramente⁴⁶.

Maata et al., (2016)⁵² observaram que indivíduos com obesidade que nasceram pequenos para a idade gestacional (PIG) apresentaram maior risco de serem metabolicamente não saudáveis, se comparados aos que nasceram adequados para a idade gestacional (AIG).

Os indivíduos que sofrem um estímulo ocorrido em um período crítico de desenvolvimento, apresentam risco elevado para diversas enfermidades, além de maior propensão às DCNT que provocam vários desfechos adversos ao longo de toda vida^{46,48}.

As DCNT têm como principal representante a DCV, que é a principal causa de morte no mundo¹ e quando presentes na infância e na adolescência trazem repercussões físicas, psicológicas, sociais e educacionais, bem como a necessidade de tratamentos, o que provoca impacto econômico e social ao longo da vida nesses indivíduos.

Alguns estudos científicos também demonstram que nutrição inadequada na gestação e/ou lactação altera a expressão genética que leva a adaptações no metabolismo e na adiposidade da prole, repercutindo na ingestão alimentar e aumento de peso corporal, em curto e longo prazo^{48,49}.

É reconhecido que a obesidade se apresenta como fator de risco independente para DCV, mas é também fortemente associada ao desenvolvimento de vários fatores de risco para essa doença.

Alguns estudos indicam que o processo aterosclerótico se inicia na primeira década de vida, onde o excesso de gordura corporal leva à disfunção endotelial, por meio de efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos decorrentes da ação das citocinas inflamatórias e adipocinas, e progride com a idade e a gravidade é diretamente proporcional ao número de fatores de risco cardiovascular agregados.

Quanto mais intensa e precocemente a obesidade se desenvolve, maiores serão os riscos de permanência na idade adulta e o surgimento de enfermidades associadas, sendo muitas delas fatores de risco cardiovascular, como: RI, DM2, HAS, hipercolesterolemia, dislipidemia, DHNA, esteato hepatite não alcoólica (EHNA), etc⁴⁷.

A adiposidade tem forte influência sobre a estrutura e função do coração, predominantemente do ventrículo esquerdo, acarretando hipertrofia ventricular. Estudos demonstraram aumento da massa ventricular esquerda em crianças e adolescentes com obesidade em comparação com controles de peso normal.

A literatura aponta que problemas crônicos já são vistos entre crianças e adolescentes, principalmente naquelas com obesidade estando associada a um perfil clínico-metabólico desfavorável como hipertensão arterial, intolerância à glicose, dislipidemia, formação de placas ateroscleróticas e hiperleptinemia.

A leptina, hormônio secretado pelos adipócitos, pode ser vista como um marcador de obesidade e das alterações metabólicas relacionadas a ela. Estudos apontam associação entre as

concentrações séricas de leptina e o peso ao nascer^{53,54,55}. Menores níveis de leptina no sangue do cordão umbilical está associado a um maior aumento do IMC durante o primeiro ano de vida⁵⁴.

Esse achado é extremamente importante, uma vez que a leptina desempenha um papel importante durante o desenvolvimento neonatal nas principais áreas do hipotálamo envolvidas na regulação central do balanço energético^{48,56,57}.

Os fatores genéticos desempenham papel importante na suscetibilidade do indivíduo para o ganho de peso, porém são os fatores ambientais e de estilo de vida, tais como hábitos alimentares inadequados, associado à inatividade física que, geralmente, levam a um balanço energético positivo, favorecendo o surgimento da obesidade⁵⁸. O consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, inatividade física e a adoção de uma dieta inadequada, são comportamentos de risco para a saúde cardiovascular, frequentemente iniciados, alguns ainda na infância e grande parte na adolescência.

Esses fatores de risco cardiovascular presentes na infância e adolescência tendem a apresentar, a curto prazo, alterações metabólicas como excesso de peso corporal, pressão arterial elevada, dislipidemia e o desenvolvimento da síndrome metabólica. Em longo prazo, esses comportamentos contribuem para o desenvolvimento das DCV, que são a 1ª causa de morte no mundo.

Nesse contexto, os efeitos da programação fetal nas DCNT, como as DCV e a obesidade, encontradas nos adultos tem sido estudada, porém não há compreensão suficiente dessa associação na infância e adolescência, fase considerada crítica, na qual muitos comportamentos relevantes para a saúde, sobretudo a cardiovascular, são iniciados.

Compreender o papel e o mecanismo da programação fetal, bem como todo o cenário que envolve o risco da obesidade, tanto na infância, adolescência quanto na vida adulta, associados aos fatores ambientais e estilo de vida, poderão contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, intervenção e manejo da obesidade em fases precoces da vida auxiliando na redução do quadro assustador e crescente das DCV, suas seqüelas e mortalidade no mundo todo.

5 PREVENÇÃO E CONTROLE DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA OBESIDADE

No que se refere à prevenção de DCV, a conduta deve ser focada no controle dos fatores de risco associados. Em indivíduos com obesidade, uma perda de peso a partir de 5%, por exemplo, já apresenta resultados promissores, como melhora dos níveis de pressão arterial, LDL-c, triglicerídeos e glicemia, associados à manutenção da homeostase cardiovascular⁵.

Há alguns aspectos específicos com relação ao ajuste da alimentação. Aumento do consumo de ácidos graxos mono e poli-insaturados (em detrimento dos saturados), grãos integrais, sementes, oleaginosas, pescados, frutas e verduras, são amplamente difundidos por sociedades nacionais e internacionais, por exercerem efeito protetor para a saúde cardiovascular^{5,44}. Tais alterações, inseridas

na abordagem do paciente com obesidade, também estão associadas à perda de peso, quando ajustadas à estratégia individualizada.

Além disso, alguns nutrientes e compostos bioativos têm recebido destaque na literatura científica no que se refere à proteção cardiovascular, por apresentarem função antioxidante, anti-inflamatória e/ou de controle de dislipidemias ou pressão arterial. Nesse contexto, já foi previamente observado que menor consumo de vitaminas A, C, E, complexo B, carotenoides, Selênio e Zinco está associado ao aumento do risco cardiovascular, assim como a deficiência em Vitamina D⁵.

Porém, com relação à suplementação desses nutrientes, os resultados explorados na ciência ainda são contraditórios, com estudos observando efeitos benéficos e outros, ausência de efeitos^{5,59,60}. Isso pode ser explicado pela vasta heterogeneidade entre os estudos, que utilizam populações, nutrientes, dosagens e protocolos de tratamento distintos uns dos outros, dificultando a elaboração de um consenso. Por isso, é necessário reconhecer que alguns indivíduos podem ou não se beneficiar dessa estratégia, a depender do perfil individual de cada paciente, associado ao metabolismo e função do(s) nutriente(s) selecionado(s). Dentre os nutrientes, alimentos e compostos bioativos mais abordados em metanálises nos últimos 5 anos, merecem destaque por exercerem potencial efeito benéfico as Vitaminas D, E, Complexo B, Ômega 3, Chlorella e Coenzima Q10.

Em uma metanálise conduzida por Han et al., (2020)⁶⁰, que avaliou o impacto da suplementação vitamínica sobre a saúde cardiovascular, foi observado que a administração de Vitaminas B9, D ou E, isoladamente, ou a combinação de B6, B9 e B12 (em altas doses ou não), reduziram a incidência de eventos CV em adultos e idosos. Dentre essas, as vitaminas E e D apresentaram eficácia superior, principalmente para a redução da incidência de infarto do miocárdio (IM). Com relação à ocorrência de Acidente Vascular Encefálico, especificamente, a suplementação de Vitamina B9 apresentou maior caráter protetor⁶⁰.

A suplementação de Ômega 3 também tem apresentado bons resultados. Em casos de hipertrigliceridemia, doses diárias de 2 a 4g de ácido eicosapentaenóico/ácido docosahexaenóico (EPA/DHA) foram associadas à redução dose dependente de até 30% nos níveis de triglicérides, além de discreto aumento do *high density lipoprotein – cholesterol* (HDL-c) (1 a 3%). Contudo, esse nutriente também pode promover elevação do LDL-c de 5 a 10%, e tal efeito deve ser levado em consideração para uma decisão clínica. Além disso, a administração de doses menores (460mg de EPA e 380mg de DHA) e em indivíduos com e sem DM, o nutriente parece não exercer efeito benéfico adicional^{5,33,34,35}.

Em outra metanálise, avaliando o impacto da suplementação de Chlorella sobre parâmetros de risco cardiovascular, foi observada redução significativa de colesterol total, LDL-c, PAS, PAD e glicemia, principalmente em doses maiores que 4g/dia, por 8 semanas ou mais. Contudo, não esteve

associada com perda de peso ou redução no IMC. Tal efeito foi atribuído à composição da alga, rica em fibras solúveis, potássio, carotenoides, ácidos graxos ômega-3 e compostos bioativos em geral, com elevada biodisponibilidade⁶¹.

A Coenzima Q10 também tem recebido atenção com relação à saúde cardiovascular, especialmente no controle da inflamação. Em uma metanálise conduzida por Aslani et al., (2018)⁶², a suplementação desse potente antioxidante (dose mediana: 175mg/dia; duração mediana: 12 semanas), em indivíduos de 50 a 80 anos, com DCVs, levou à redução significativa de PCR, naqueles com níveis >3mg/mL(20).

É importante ressaltar que estratégias isoladas não são tão eficientes se não forem inseridas no contexto mudança de hábitos alimentares e estilo de vida, de forma global. Cada vez mais é sugerida na literatura a superioridade da modificação de um padrão dietético sobre o uso isolado de nutrientes ou alimentos. A partir de tal abordagem, tem sido observada melhora do perfil lipídico, com redução do LDL-c, triglicerídeos e colesterol não-HDL, assim como em outros fatores de risco cardiometabólicos, como DM2, pressão arterial, inflamação e disfunção endotelial. Logo, com impacto importante no risco CV⁴⁴.

Há na literatura inúmeros padrões dietéticos propostos para a proteção cardiovascular, como a dieta mediterrânea, dieta DASH, *low carb*, *low fat*, moderada em nutrientes, dentre outros (Quadro 4), associados ao controle de fatores de risco e/ou à perda de peso^{5,44,47,63,64,65}. Contudo a individualidade do paciente deve ser considerada e respeitada para a decisão da estratégia adotada, a fim de que a adesão seja máxima, e os efeitos benéficos sejam realmente observados, não havendo uma regra única a ser seguida.

Quadro 4. Padrões dietéticos potencialmente benéficos no controle de fatores de risco cardiovascular^{1,6,21,22,23}.

Padrões Dietéticos
<ul style="list-style-type: none">• DASH: alto consumo de hortaliças e frutas, laticínios com baixo teor de gordura, grãos integrais e baixo teor de sódio• Hiperproteica: > 20% de ingestão proteica de energia total ingerida; alta ingestão de proteína animal e/ou vegetal; < 35% de gordura• Low carb: <26% de carboidratos da ingestão total de energia ou <130g/dia; alta ingestão de proteína animal e/ou vegetal e gordura• Low fat: < 30% de gordura na ingestão total de energia, sem redução no valor energético total da dieta• Mediterrânea: alto consumo de frutas, legumes, azeite, leguminosas, cereais• Moderada em carboidratos: 25 a 45% de carboidratos do total de energia ingerida; 10 a 20% de ingestão proteica• Nórdica: elevada ingestão de peixes gordurosos (ex.: salmão), laticínios com baixo teor de gordura, frutas, legumes, amêndoas, psyllium e cerejas, pobre em alimentos ricos em açúcar• Paleolítica: rica em carne magra, peixe, fruta, vegetais folhosos e crucíferos, tubérculos, ovos e nozes, excluindo produtos lácteos, grãos de cereais, feijão e gorduras refinadas, açúcar, doces, refrigerantes, cerveja e adição extra de sal○ peixes e ingestão moderada de vinho tinto durante as refeições

- **Tibetana:** inclui alimentos ricos em proteínas e em vitaminas, preferencialmente cozidos e quentes
- **Vegetariana/vegana:** exclusão de carne e peixe/sem produtos de origem animal.

Adaptado de: Précoma DB et al., 2019⁵

Além da alteração de hábitos alimentares, a prática de exercício físico regular também é uma das principais frentes de prevenção e tratamento das DCVs. Contudo, é importante ressaltar que a prática isolada, sem abordagem dietética concomitante, parece não ser suficiente para a promoção de perda de peso significativa, necessária para melhoras bioquímicas e clínicas. Outros aspectos importantes são o controle do tabagismo, moderação do consumo de álcool e manejo do estresse⁵.

O tabagismo é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e respiratórias, mais de 20 tipos ou subtipos diferentes de câncer e muitas outras condições debilitantes de saúde. Todos os anos, mais de 8 milhões de pessoas morrem devido ao uso do tabaco. A maioria das mortes relacionadas ao tabaco ocorre em países de baixa e média renda^{66,67}.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2020)⁶⁶ o tabaco também pode ser mortal para não fumantes, sua exposição (fumante passivo) também está relacionada a resultados adversos à saúde, causando 1,2 milhões de mortes anualmente. Quase metade de todas as crianças respiram ar poluído pela fumaça do tabaco e 65.000 crianças morrem a cada ano devido a doenças relacionadas ao fumo passivo.

Os estudos sugerem que o fumo promove aterosclerose por meio de disfunção endotelial, inflamação, adesão plaquetária e instabilidade da placa⁶⁸. A disfunção vascular induzida pelo fumo é iniciada pela redução da biodisponibilidade do NO e, posteriormente, pelo aumento da expressão de moléculas de adesão e subsequente disfunção endotelial. O aumento da adesão de plaquetas e macrófagos induzida pelo fumo provoca o desenvolvimento de um ambiente pró-coagulante e inflamatório. Após a migração transendotelial e ativação, os macrófagos absorvem as lipoproteínas oxidadas decorrentes das modificações oxidativas e se diferenciam em células espumosas. Além do dano físico direto às células endoteliais, o tabagismo induz a remodelação tecidual e processos pró-trombóticos, juntamente com a ativação de sinais inflamatórios sistêmicos, todos contribuindo para alterações aterogênicas da parede dos vasos⁷⁰.

Jacondino et al., (2019)⁶⁷, observaram que idosos do sexo masculino tabagistas apresentaram aumento da concentração do NO, o qual é um biomarcador de EO associado a DCV. Pan et al., (2019)⁷⁰, em uma metanálise, observaram que fumantes tiveram um risco geral aumentado de AVC em comparação com os não fumantes (OR:1,61; IC 95%: 1,34-1,93, p <0,001) e que o fumo passivo aumentou o risco geral de AVC em 45% (OR: 1,45, IC 95%: 1,0-2,11, p <0,05). O risco de AVC aumentou 12% para cada incremento de 5 cigarros por dia.

Parar de fumar é a medida mais eficaz para evitar comorbidades cardíacas e prevenir resultados cardiovasculares fatais. Desta forma, todos os esforços devem ser envidados para a conscientização sobre os danos do tabaco e do fumo passivo para o sistema cardiovascular, bem como os benefícios de parar de fumar. As intervenções para parar de fumar são uma medida econômica para prevenir doenças coronarianas e reduzir os gastos com saúde a curto e longo prazo.

Em 2003, os Estados Membros da OMS adotaram por unanimidade a Convenção-Quadro da OMS para o Controle do Tabaco (OMS FCTC). Em vigor desde 2005, possui atualmente 182 Partes, cobrindo mais de 90% da população mundial. Dentre as principais medidas a serem adotadas neste Tratado são:

- Monitore o uso do tabaco e as políticas de prevenção;
- Proteja as pessoas do uso de tabaco;
- Ofereça ajuda para parar de fumar;
- Avise sobre os perigos do tabaco;
- Aplicar proibições à publicidade, promoção e patrocínio do tabaco;
- Aumentar os impostos sobre o tabaco.

A OMS tem monitorado essas políticas desde 2007. O Brasil e a Turquia são os dois únicos países a implementar totalmente todas as medidas no mais alto nível de realização⁶⁶.

Outro fator de risco para DCV é o consumo de álcool que contribui para 3 milhões de mortes a cada ano em todo o mundo, bem como para as deficiências e problemas de saúde de milhões de pessoas. No geral, o uso prejudicial de álcool é responsável por 5,1% da carga global de doenças, sendo responsável por 7,1% e 2,2% da carga global de doenças para homens e mulheres, respectivamente. O álcool é o principal fator de risco para mortalidade prematura e incapacidade entre aqueles com idade entre 15 e 49 anos, sendo responsável por 10% de todas as mortes nessa faixa etária. Populações desfavorecidas e especialmente vulneráveis apresentam taxas mais altas de morte e hospitalização relacionadas ao álcool⁷¹.

Seu consumo está associado ao risco de desenvolver doenças, além das DCV, como distúrbios mentais e comportamentais, incluindo dependência de álcool, doenças não transmissíveis importantes, como cirrose hepática, alguns cânceres, bem como lesões resultantes de violência e choques e colisões nas estradas⁷¹.

O consumo do álcool e tabagismo, frequentemente, são vistos em associação no mesmo indivíduo. Estes fatores tendem a se agregar e estudos tem demonstrado que a associação desses fatores aumenta a probabilidade de eventos cardiovasculares, pois cada um tende a reforçar o outro

e, conseqüentemente, a morbimortalidade associada. Além disso, deve-se considerar o valor calórico presente no álcool, e dependendo da quantidade, frequência e modo de consumo, pode ocasionar o ganho de peso e desta forma contribuir com mais um fator de risco cardiovascular.

A ingestão de álcool tem sido associada ao aumento dos níveis de HDL-c, apolipoproteína AI e subfrações de HDL-c, porém as descobertas tem sido ambíguas para outros lipídios, como o LDL-c e os níveis de triglicérides. Níveis elevados de triglicérides na corrente sanguínea têm sido associados à aterosclerose e, por extensão, ao aumento do risco de DCV e AVC⁷².

Mostofsky et al., (2016)³² conduziram uma revisão sistemática e meta-análise e analisaram os efeitos do álcool consumido nas 24 horas antes do início do IM e associaram o consumo moderado de álcool a um risco cardiovascular imediatamente maior que foi atenuado após 24 horas, e até mesmo protetor para IM e AVC hemorrágico ($\approx 2-4$ bebidas: RR = risco 30% menor) e protetor contra AVC isquêmico dentro de uma semana (≈ 6 bebidas: risco 19% menor). Em contraste, o consumo excessivo de álcool foi associado a maior risco cardiovascular no dia seguinte ($\approx 6-9$ bebidas: RR = 1,3-2,3) e na semana ($\approx 19-30$ bebidas: RR = 2,25-6,2).

A relação entre consumo de álcool com DCV ainda encontra-se em discussão porque existem evidências de benefícios cardiovasculares potenciais associados ao consumo de álcool em pequenas doses, porém são escassos ensaios clínicos randomizados. Desta forma, os profissionais de saúde não devem recomendar o consumo de álcool como intervenção primária ou secundária no estilo de vida, devem continuar a recomendar estratégias como uma dieta saudável e exercícios⁷².

Recentemente, durante a pandemia de COVID-19, foi relatado o mito perigoso de que o consumo de álcool pode matar o vírus SARS-CoV-2. Desta forma, a OMS desenvolveu folheto informativo, intitulado: “*Álcool e COVID-19: o que você precisa saber*” que fornece orientações desestimulando o consumo de álcool a qualquer momento, principalmente durante a pandemia de COVID-19⁷¹.

A inatividade física também se apresenta como um fator de risco chave para DCNTs, como DVC, câncer e DM. No mundo todo, 1 em cada 4 adultos não é suficientemente ativo e mais de 80% da população adolescente mundial não é suficientemente ativa fisicamente⁷⁴.

As elevadas prevalências de DCV e de obesidade, ao longo dos anos, vêm sendo associadas a modificações no padrão alimentar e redução da prática de atividade física. É consenso que a prática regular de atividades físicas tem benefícios significativos para a saúde e ajuda na prevenção de DCV. Entre os efeitos positivos sobre a saúde cardiovascular destaca-se a redução da pressão arterial, colesterol total, LDL-C, triglicérides, além da melhora dos níveis de HDL-c, controle glicêmico, manutenção do peso e manejo do estresse.

Cichocki et al., (2017)⁷⁵, demonstraram correlação estatisticamente significativa entre a prática de atividade física e o risco calculado para o escore de *Framingham*, ficando evidente que indivíduos adultos ou idosos que praticam atividade física moderada ou intensa apresentam menor risco de desenvolver DCV num período de 10 anos. Ou seja, a prática de atividade física moderada ou intensa pode modular o escore de *Framingham* e assim como idade, sexo, tabagismo, HAS e níveis séricos de colesterol total e HDL-c, deve ser considerada entre os fatores de risco de DCVs.

Petermann-Rocha et al., (2019)⁷⁶ ao investigar a associação entre a atividade física, tanto ocupacional, quanto durante o lazer, com obesidade e fatores de risco cardiovascular em adultos chilenos, encontraram uma tendência significativa entre maior atividade física no lazer e menor chance de obesidade (OR 0,64 [IC 95%: 0,53; 0,76], obesidade central 0,52 [0,44; 0,61]) e outros fatores de risco cardiovascular, incluindo diabetes tipo 2 (OR: 0,72 [0,55; 0,94]), HAS (OR: 0,59 [0,50; 0,71]) e síndrome metabólica (OR: 0,62 [0,50; 0,78]). Em contraste, atividade física ocupacional foi associada apenas com menor chance de diabetes tipo 2 (OR: 0,79 [0,65; 0,98]) e HAS (0,85 [0,74; 0,98]).

A inatividade física é um dos agravantes sobre a prevenção de DCV, uma vez que o melhor condicionamento cardiovascular está relacionado à prática de atividade física e, conseqüentemente, à redução nos níveis pressóricos, ajuste lipídico, controle glicêmico, de peso, ou seja, auxiliando para um perfil protetor no surgimento das DCV.

REFERÊNCIAS

- Organização Mundial de Saúde. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO;2020[Acesso em 22 out 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de mortes nas Américas. OPAS;2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/29-9-2021-doencas-cardiovasculares-continuam-sendo-principal-causa-morte-nas-americas>
- Hanson MA, Fareed MT, Argenio SL, Agunwamba AO, Hanson TR. Coronary artery disease. Prim Care. 2013; 40(1):1-16.
- Kramarow E, frJ, Francis R Jr. Trends in the coronary heart disease risk profile of middle-aged adults. Ann Epidemiol. 2013; 23(1):31-4.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Précoma DB, Oliveira GMM de, Simão AF, Dutra OP, Coelho-Filho OR, Izar MC de O, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol; 2019. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20190204>
- Secretaria de Vigilância em Saúde. Painéis Saúde Brasil: mortalidade geral - causas de óbito. SVS;2016. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/saude-brasil/mortalidade-geral/>
- Organização Mundial de Saúde. Global health estimates 2016: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. Geneva: WHO; 2018. Disponível em: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_di
- Organização Pan-Americana da Saúde. Relatório Técnico do Termo de Cooperação nº 81 - Termo de Cooperação nº 81 - Fortalecimento da Vigilância em Doenças Crônicas Não Transmissíveis - DCNT. OPAS; 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/document-os/relatorio-tecnico-do-termo-cooperacao-no-81-fortalecimento-da-vigilancia-em-doencas>
- Organização Mundial de Saúde. Global Action Plan for the Prevention and Control os NCDs 2013-2020. Geneva: WHO; 2013. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circ Res. 2016;118(1):145-56.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição demográfica de fatores de proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019. Brasil: MS; 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf
- Malta DC, Bernal RTI, Carvalho QH de, Pell JP, Dundas R, Leyland A, et al. Mulheres e avaliação das desigualdades na distribuição de fatores de risco de doenças crônicas, Vigitel 2016-2017. Rev Bras Epidemiol. 2020; 23: e200058.

Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(1):e18-28.

Gallagher ML. Os nutrientes e seu metabolismo. In: Mahan LK, Escott-Stump, S. Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. cap. 3, p. 39-143.

Gravina GL, Festuccia C, Marampon F, Popov VM, Pestell RG, Zani BM, Tombolini V. Biological rationale for the use of DNA methyltransferase inhibitors as new strategy for modulation of tumor response to chemotherapy and radiation. *Mol Cancer.* 2010; 9:305.

Martelli F, Nunes FMF. Radicais livres: em busca do equilíbrio. *Cien Cult.* 2014; 66(3):54-7.

Ribeiro SMR, Queiroz JH, Pelúzio MCG, Costa NMB, Matta SLPQ, Queiroz MELR. A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico / The formation and the effects of the reactive oxygen species in biological media. *Biosci J.* 2005; 21(3):133-49.

Huber R, Warner. Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease. *Free Radical Bio Med.* 1994; 17(3):249-58.

Clark SF. The biochemistry of antioxidants revisited. *Nutr Clin Pract.* 2002; 17:5-17.

Andrade Júnior DR, Souza RB, Santos A, Andrade DR. Oxygen free radicals and pulmonary disease. *J Bras Pneumol.* 2005;31(1).

Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol.* 2013; 51:15-25

Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aruoma OI. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1995; 35(1-2):7-20.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. In: Halliwell B, Gutteridge JMC, Eds, *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3. ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 1-25.

Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43(1):61-8.

Oliveira AR, Schneider CD, Ribeiro JL, Deresz LF, Barp J, Belló-Klein A. Oxidative stress after three different intensities of running. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:S367.

Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, de Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev Nutri.* 2010; 23(4):629-43.

Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol.* 2004. 142(2):231-55.

Siomek A. NF- κ B signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochim Pol.* 2012; 59(3):323-31.

Verstrepen L, Beyaert R. Receptor proximal kinases in NF- κ B signaling as potential therapeutic targets in cancer and inflammation. *Biochem Pharmacol*. 2014; 15;92(4):519-29.

Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*. 2011; 111(10):5944-72.

Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014:360438.

Nageswara R, Madamanchu RS, Munhoz S. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2013; 0:473-501.

Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(3):225-34.

Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):23-32.

Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (7):CD003177.

Chaimowicz F. Saúde do Idoso. Belo Horizonte: NESCON UFMG; 2013. cap. 3. p. 32.

Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol*. 2015; 71:40- 56.

García OP, Ronquillo D, Caamaño MdC, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and e are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients*. 2013; 5(12):5012-30.

Tariq Z, Green CJ, Hodson L. Are oxidative stress mechanisms the common denominator in the progression from hepatic steatosis towards non-alcoholic steatohepatitis (NASH)? *Liver Int*. 2014; 34(7):e180-90.

Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Izar MCO, Lottenberg AM, Zorzaneli V, Giraldez R, Filho RDS, Machado RM, et al. Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(1):160-212.

Barrea L, Annunziata G, Bordonni L, Muscogiuri G, Colao A, Savastano S. Nutrigenetics-personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes Suppl*. 2020; 10(1):1-13.

Elder SJ, Lichtenstein AH, Pittas AG, Roberts SB, Fuss PJ, Greenberg AS, et al. Genetic and environmental influences on factors associated with cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2009; 50(9):1917-26.

D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117(6):743-53.

Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients*. 2020; 12(3):814.

Haberka M, Skilton M, Biedroń M, Szóstak-Janiak K, Partyka M, Matla M, et al. Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis. *J Diabetes Complications*. 2019; 33(4):302-6.

Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruukonen A, et al. Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics*. 2014; 134(4):1072-81.

Holterman M, Holterman AXL, Browne AF. Pediatric Obesity. *Surgical Clin of North America*. 2012;92(3):559-82.

Kwon EJ, Kim YI. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506-19.

Goyal D, Limesand SW, Goyal R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *J Endocrinol*. 2019; 242(1):T105-T119.

Gaiva MAM, Fujimori E, Sato APS. Mortalidade neonatal em crianças com baixo peso ao nascer. *Rev esc enferm*. 2014; 48(5):2014.

Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol*. 2015(2):997-1025.

Maata J, Carette C, Marchal CL, Bertrand J, Pétéra M, Zins M, et al. Weight for gestational age and metabolically healthy obesity in adults from the Haguenau cohort. *BMJ Open*. 2016; 6(8):e011367.

Elzein AOM, Ali AA, Hamdan HZ, Elhassan EM, Shrif NEMA, Adam I. Materno-foetal leptin and insulin-like growth factor in low birth weight neonates. *J Obstet Gynaecol*. 2016; 36(1):31-3.

Telschow A, Ferrari N, Deibert C, Flöck A, Merz WM, Gembruch U, et al. High Maternal and Low Cord Blood Leptin Are Associated with BMI-SDS Gain in the First Year of Life. *Obes Facts*. 2019; 12(5):575-85.

Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:73.

Boyle CN, Le Foll C. Amylin and Leptin interaction: Role During Pregnancy, Lactation and Neonatal Development. *Neuroscience*. 2020; 447:136-47.

Mela V, Díaz F, Vázquez MJ, Argente J, Tena-Sempere M, Viveros MP, et al. Interaction between neonatal maternal deprivation and serum leptin levels on metabolism, pubertal development, and sexual behavior in male and female rats. *Biol Sex Differ*. 2016; 7:2.

Katzmarzyk PT, Barlow S, Bouchard C, Catalano PM, Hsia DS, Inge TH, et al. An evolving scientific basis for the prevention and treatment of pediatric obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(7):887-905.

Kim J, Choi J, Kwon SY, McEvoy JW, Blaha MJ, Blumenthal RS, et al. Association of Multivitamin and Mineral Supplementation and Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11(7):e004224.

Han J, Zhao C, Cai J, Liang Y. Comparative efficacy of vitamin supplements on prevention of major cardiovascular disease: Systematic review with network meta-analysis. *Complement Ther Clin Prac*. 2020; 39:101142.

Fallah AA, Sarmast E, Habibian Dehkordi S, Engardeh J, Mahmoodnia L, Khaledifar A, et al. Effect of Chlorella supplementation on cardiovascular risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018; 37(6):1892-901.

Aslani Z, Shab-Bidar S, Fatahi S, Djafarian K. Effect of Coenzyme Q10 Supplementation on Serum of High Sensitivity c-reactive Protein Level in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Prev Med*. 2018;9:82.

Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020; 369:m696.

Schwingshackl L, Chaimani A, Schwedhelm C, Toledo E, Pünsch M, Hoffmann G, et al. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(16):2674-87.

Stelmach-Mardas M, Walkowiak J. Dietary Interventions and Changes in Cardio-Metabolic Parameters in Metabolically Healthy Obese Subjects: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016; 8(8):455.

Organização Mundial de Saúde. Tobacco. Geneva: WHO; 2020[Acesso em 27 out 2020]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1.

Jacondino CB, Schwanke CHA, Closs VE, Gomes I, Borges CA, Gottlieb MG. Association of smoking with redox biomarkers and cardiometabolic risk factors in elder individuals. *Cad saúde colet*. 2019; 27(1):45-5.

DiGiacomo SI, Jazayeri MA, Barua RS, Ambrose JA. Environmental Tobacco Smoke and Cardiovascular Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(1):96.

Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(3):509-15.

Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(12):e14872.

Organização Mundial de Saúde. Alcohol. Geneva: 2020[Acesso em 27 out 2020]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/alcohol#tab=tab_1.

Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res.* 2017; 38(2):219-41.



Mostofsky E, Chahal HS, Mukamal KJ, Rimm EB, Mittleman MA. Alcohol and immediate risk of cardiovascular events: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Circulation.* 2016; 133(10):979-87.

Organização Mundial de Saúde. Physical activity. Geneva: 2020[Acesso em 28 out 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>.

Cichocki M, Fernandes KP, Castro-Alves DC, Gomes MV. Physical activity and modulation of cardiovascular risk. *Rev Bras Med Esporte.* 2017; 23(1).

Petermann-Rocha F, Brown RE, Diaz-Martínez X, Leiva AM, Martinez MA, Poblete-Valderrama F, et al. Association of leisure time and occupational physical activity with obesity and cardiovascular risk factors in Chile. *J Sports Sci.* 2019; 37(22):2549-59.

OBESIDADE E INFLAMAÇÃO

  10.56238/livrosindi202436-007

Vinícius Rodrigues

Professor do Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Sukow da Fonseca (CEFET/RJ)
Mestre e Doutor em Fisiopatologia (MEDICINA I/UERJ)
Graduado em Educação Física (UERJ)

Mariana Luna

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(NPqM/UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Paula Magalhães

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pós-graduada em Nutrição Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) Graduada em
Educação Física pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM) da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(UFRJ)
Cientista do Esporte no Clube de Regatas do Flamengo

RESUMO

A inflamação apresenta papel importante no desenvolvimento e agravamento da obesidade, bem como na instalação de suas comorbidades. Através de inúmeros mecanismos abordados detalhadamente no presente capítulo, como hipertrofia dos adipócitos, hipóxia tecidual, liberação excessiva de ácidos graxos livres, alteração da permeabilidade intestinal, estresse oxidativo, ativação de células inflamatórias e liberação de citocinas, por exemplo, o tecido adiposo em excesso, principalmente visceral, estimula reações inflamatórias de modo exacerbado, o que contribui para aumento do risco de resistência à insulina, doenças cardiovasculares, prejuízos hepáticos, neuroinflamação, dentre outros. Tendo isso em vista, é fundamental o profissional compreender os mecanismos envolvidos no agravamento da inflamação, a fim de traçar condutas direcionadas que possibilitem o controle desse quadro e melhora do prognóstico da obesidade.

Palavras-chave: Sistema imune, Obesidade, Inflamação.

1 INTRODUÇÃO

Até 2030 é previsto um bilhão de pessoas no mundo apresentarão obesidade, incluindo uma em cada cinco mulheres e um em cada sete homens, com isso teremos o dobro de indivíduos com obesidade quando comparado a 2010¹. Isso é um problema grave de saúde pública, pois obesidade é um fator de risco para uma série de complicações relacionadas à maioria dos sistemas do corpo, incluindo resistência à insulina, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, câncer e neurodegeneração.

A procura recente por um mecanismo que explicasse a relação entre a patogênese da obesidade à resistência à insulina e ao diabetes encontrou uma ligação pertinente entre o excesso de nutrientes e a ativação do sistema imune inato em grande parte dos órgãos que regulam a homeostase energética. Estudos que abordaram essa temática indicam que a obesidade gera a inflamação, e que esta tem um papel primordial na geração de resistência à insulina, secreção disfuncional de insulina e interrupção de outros fatores da homeostase energética. A inflamação induzida pela obesidade é diferente de outros paradigmas inflamatórios, pois ativa o sistema imunológico inato que compromete a homeostase metabólica, além de promover respostas de adaptação negativas que podem gerar um dano tecidual expressivo, como fibrose e necrose. Este processo inflamatório envolve o próprio tecido adiposo, mas também acomete órgãos como cérebro, coração, músculo esquelético, fígado e o pâncreas².

Nesse contexto, a descoberta de que a inflamação crônica de baixo grau acompanha a obesidade mudou a nossa compreensão das causas e de como se dá a progressão da obesidade. Atualmente, sabe-se que uma cascata inflamatória é ativada inicialmente, no momento de expansão do tecido adiposo e durante a obesidade crônica, o que faz com que o sistema imunológico passe a ter um fenótipo pró-inflamatório^{1,2}.

Dessa maneira, para compreender como a obesidade induz uma inflamação crônica de baixo grau, neste capítulo iremos apresentar primeiramente o que é e como funciona o sistema imunológico e a inflamação. Em seguida veremos como a obesidade afeta esse sistema e quais os efeitos dessa condição no nosso corpo. E por último apresentaremos formas de atenuar esses efeitos.

2 SISTEMA IMUNOLÓGICO E INFLAMAÇÃO

A forma de compreender o sistema imunológico variou bastante durante as últimas décadas, com isso a visão que prevalece hoje é bem diferente da compreensão que se tinha há pouco mais de 20 anos. Nesse sentido, o sistema imunológico é classicamente conceituado como um sistema de defesa. Todavia, de maneira geral, é um mecanismo que permite ao corpo humano reconhecer células e substâncias estranhas, além de neutralizar invasores³.

A natureza desses mecanismos de reconhecimento envolve moléculas da superfície celular que podem se ligar e aderir especificamente a outras moléculas na superfície oposta de outra célula. Com o tempo, esse método simples de reconhecimento molecular evoluiu para um sistema imunológico muito complexo que retém uma característica básica, ou seja, as moléculas de proteína reconhecem a estrutura de outra molécula de uma maneira específica e se ligam a ela. Esse reconhecimento molecular é o princípio básico para distinguir o que é próprio do que não é no curso da resposta imunológica. O sistema imunológico faz uso desse princípio de reconhecimento de

maneiras cada vez mais complexas e sofisticadas³. Dessa maneira, é importante salientar que antes de ser um sistema de defesa o sistema imunológico é um sistema de reconhecimento, compreender isso é de suma importância para entender a forma de funcionamento desse sistema.

Para uma resposta imune eficiente é necessário interpretar as mudanças no corpo e responder adequadamente. Sendo assim, o sistema imune precisa solucionar alguns problemas inerentes, e para resolver esses problemas precisa ser competente em diferenciar, manter a flexibilidade, controlar infecções e ter memória. Nos próximos parágrafos iremos apresentar, de maneira geral, como funciona cada uma dessas competências.

Durante o século XX a imunologia desvendou como ocorre a capacidade de diferenciar células e substâncias estranhas ao nosso organismo. Isso acontece porque um processo de reconhecimento a nível molecular permite que o sistema imunológico use o fato de que todos os seres vivos são definidos, basicamente, por proteínas codificadas por seus respectivos genes. Essa forma de classificar o meio de acordo com os tipos de proteínas que estão nesse ambiente, ao mesmo tempo que identifica essas proteínas, permite que o sistema imunológico tenha uma vigilância muito ativa e específica. Assim, tudo que não for identificado, pode representar uma ameaça^{3,4}.

A capacidade desse sistema de se adaptar com flexibilidade a mudanças é fundamental para gerar respostas, visto que se a resposta imunológica não for gerada rapidamente as estruturas e componentes locais podem mudar, evitando que o sistema reconheça essa condição. Dessa forma, diferente de quase todos os órgãos que fazem a mesma função ao longo da vida, para ser eficaz o sistema imunológico precisa se adaptar ao meio que está sempre mudando^{3,4}.

Ao entrar no nosso corpo, cada substância ou célula estranha se torna uma ameaça para o nosso organismo, e para cada uma delas existe um método diferente que tenta imobilizar e impedir a entrada ou contato com as nossas células. Basicamente, esse processo é realizado de forma personalizada para os tipos específicos de células e receptores típicos de superfície celular. Esse mecanismo produz anticorpos para tentar interromper o processo antes que se inicie, mas aquelas substâncias que escapam dessas defesas podem colocar a vida das nossas células em risco. Nesta ocasião, surge uma resposta imunológica que precisa ser equilibrada para ser bem-sucedida no controle da infecção, caso contrário, ela poderá produzir uma destruição excessiva ou insuficiente^{3,4}.

A última capacidade a ser tratada, mas uma das mais significativas da resposta imune e a sua competência de preservar memórias de infecções anteriores. Com base nessa condição é que nos vacinamos, pois essa memória imunológica pode durar muitos anos, inclusive dentro dos tecidos³.

Nesse contexto, a inflamação é uma resposta biológica do sistema imunológico que pode ser desencadeada por vários fatores, normalmente esses fatores são estímulos nocivos que induzem respostas inflamatórias agudas e/ou crônicas no coração, pâncreas, fígado, rim, pulmão, cérebro,

sistema reprodutivo, trato intestinal e tecido adiposo que pode gerar dano nos tecidos ou doenças. Esse tipo de resposta envolve células inflamatórias ativadas por danos celulares, agentes infecciosos ou não infecciosos, e comumente desencadeia vias de sinalização inflamatória como NF- κ B, MAPK e JAK-STAT⁵. A ativação dessas vias regulam os níveis de mediadores inflamatórios em células inflamatórias recrutadas do sangue e dos tecidos, e este processo está envolvido na patogênese comum de muitas doenças crônicas, além de estar presente também em pessoas obesas. Embora os processos de resposta inflamatória dependam da natureza precisa do estímulo inicial e de sua localização no corpo, todos eles compartilham um mecanismo comum, que pode ser resumido da seguinte forma: 1) os receptores do padrão da superfície celular reconhecem os estímulos prejudiciais; 2) vias inflamatórias são ativadas; 3) são liberados marcadores inflamatórios; e 4) células inflamatórias são recrutadas⁶.

A partir dessa visão geral sobre sistema imunológico e inflamação, iremos identificar quais são os componentes que participam desse sistema e dessas respostas, bem como diferenciar a resposta imune inata da resposta imune adaptativa (que pode ser chamada de adquirida), o que nos guia na forma de compreender a relação entre obesidade e inflamação.

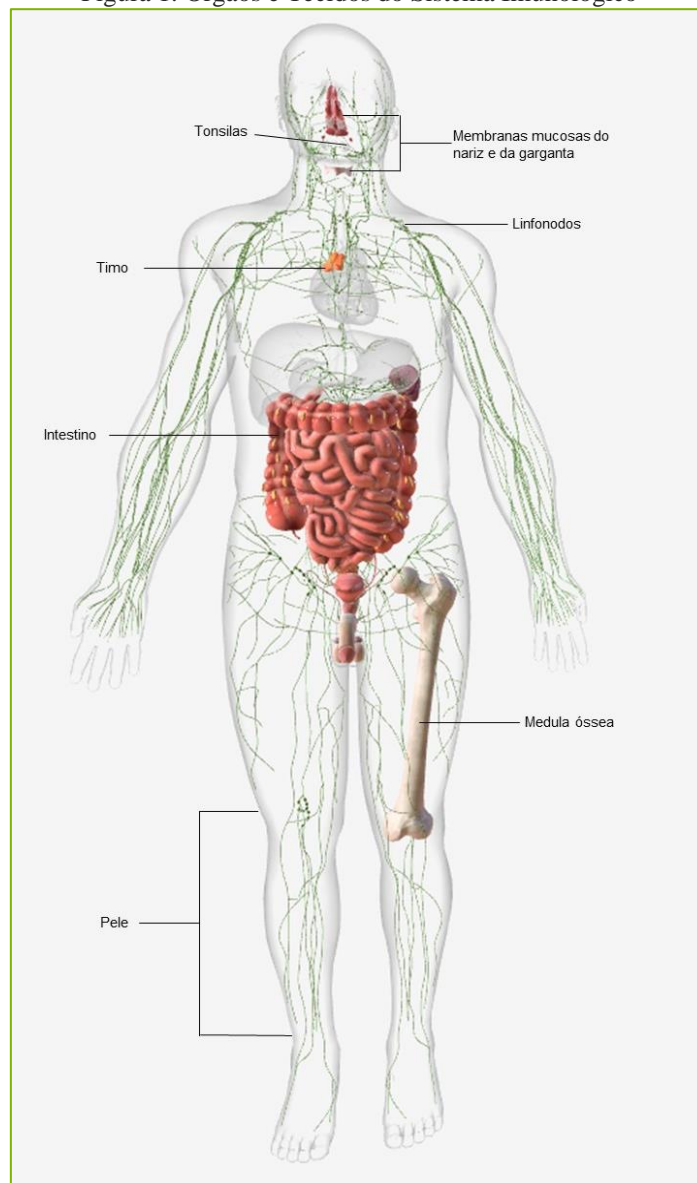
2.1 COMPONENTES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO ENVOLVIDOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Vários órgãos e tecidos fazem parte do sistema imunológico (**Figura 1**), e juntos eles conseguem gerar respostas de defesa do corpo. A medula e o timo estão incluídos nas partes primárias, porque originam todas as células sanguíneas (incluindo os linfócitos T e B). Enquanto os linfócitos B ficam até amadurecer na medula, os linfócitos T vão para o timo. O timo está localizado acima do coração, entre os pulmões, atrás do esterno e é uma glândula bilobada. Só na puberdade que este órgão é ativado, depois ele vai encolhendo de forma bem lenta e conseqüentemente é substituído por tecido conjuntivo e gordura. O timo produz a timosina, um hormônio que auxilia na produção de células T. Essas células se multiplicam no próprio órgão, se diferenciam em células T auxiliares e células T citotóxicas, e adquirem diferentes receptores de antígenos. Na superfície da célula T são expressas muitas proteínas, como CD4 e CD8. Todas as células T que uma pessoa precisa são produzidas durante a puberdade no timo. Após o amadurecimento dos linfócitos T e B no timo e na medula óssea, eles seguem para o baço e os linfonodos, onde permanecem até a ativação do sistema imunológico. Já os gânglios linfáticos estão localizados em praticamente todo o corpo humano^{7,8}.

O baço se encontra na parte superior esquerda do abdômen, em cima do diafragma e atrás do estômago. A principal função do baço é filtrar o sangue, e durante essa filtração os glóbulos vermelhos que estão saudáveis conseguem passar naturalmente pelo baço, por outro lado, os glóbulos vermelhos

que estão com algum problema são fagocitados por macrófagos (grandes glóbulos brancos especializados em engolir e digerir detritos celulares, patógenos e outras substâncias estranhas no corpo). Além disso, o baço armazena glóbulos brancos e plaquetas, ajudando o sistema imunológico a identificar microorganismos que podem gerar infecção. Além do baço e dos gânglios linfáticos, os tecidos linfóides associados à mucosa (TLAM) e os tecidos linfóides associados ao intestino (TLAI) atuam de forma essencial no sistema imunológico, apesar de serem reconhecidos como parte do sistema linfático. Os TLAM contam com macrófagos e linfócitos que combatem os patógenos, e estão em lugares onde a mucosa se encontra, como pele, boca, nariz, olhos e intestinos. Já os TLAI se encontram na submucosa e mucosa das amígdalas, trato gastrointestinal, placas de Peyer no intestino delgado e no apêndice^{7,8}.

Figura 1. Órgãos e Tecidos do Sistema Imunológico



Fonte: The BioDigital Human Platform. Versão 4.0

Diversos tipos de células fazem parte do sistema imunológico e conseqüentemente da resposta inflamatória, apresentaremos algumas dessas células a partir da hematopoiese humana. A hematopoiese, processo pelo qual as células sanguíneas são formadas, ocorre durante o desenvolvimento embrionário e durante a vida adulta para produzir e reabastecer o sistema sanguíneo. Sabemos hoje que há uma hierarquia de desenvolvimento no sistema sanguíneo, com célula-tronco hematopoiética (CTH) multipotentes no ápice e células terminalmente diferenciadas na parte inferior. Conforme se diferenciam, as CTH formam a uma série de intermediários de células progenitoras que gradualmente são restringidas para finalmente se tornarem uma célula sanguínea madura⁹.

O processo de formação das células sanguíneas ocorre em duas ondas, uma primitiva e outra definitiva. A onda primitiva é transitória e ocorre no saco vitelino a partir de um progenitor eritróide, que dá origem a eritrócitos e macrófagos durante o desenvolvimento embrionário inicial, cujo objetivo é produzir glóbulos vermelhos que facilitam a oxigenação do embrião que cresce muito rapidamente nessa fase. Além disso, esses progenitores eritróides não são pluripotentes e não têm capacidade de renovação. Por outro lado, a hematopoiese definitiva acontece mais tarde no desenvolvimento quando há uma produção de progenitores eritróides-mielóides (PEM) e posteriormente de CTH. As CTH são multipotentes e podem dar origem a todas as linhagens sanguíneas do indivíduo adulto, elas nascem na região da aorta-gônada-mesonefros (AGM) do embrião em desenvolvimento e migram para o fígado fetal, timo, baço e depois para medula óssea, que é a localização dessas células nos adultos. Essa cascata dinâmica, demonstra como as células-tronco auto-renováveis se originam no embrião e formam progenitores que tem como função dar origem às linhagens eritróides, megacariocíticas, granulocíticas, monocíticas, basofílicas, eosinofílicas ou linfóides ao longo da vida¹⁰. Essas células imunes às vezes são chamadas de glóbulos brancos ou leucócitos, e juntas elas respondem de forma não específica (sistema imune inato) e específica (sistema imune adaptativo). As diferenças entre a resposta imunológica inata e adaptativa serão aprofundadas posteriormente.

Granulócitos, como neutrófilos, basófilos e eosinófilos, são um tipo de leucócito que contêm grânulos em seu citoplasma. Os neutrófilos são os que geram o primeiro tipo de resposta dentro do sistema imunológico inato, pois eles circulam pelo sangue juntamente com macrófagos e residem nos tecidos para responder a possíveis complicações. Além disso, neutrófilo e macrófagos realizam fagocitose e se comunicam com outras células imunológicas quando ocorre algum distúrbio^{3,8}.

Por outro lado, existem células do sistema imunológico que realizam uma função imune em resposta a um estímulo, também chamadas de células imunes efetoras. Enquanto as células naturais killer (NK) são efetoras primárias no sistema imune inato, os linfócitos T e B são exemplos de células efetoras do sistema imune adaptativo. Por exemplo, linfócitos T ativados destroem patógenos por

meio de resposta mediada por células, enquanto as células B ativadas secretam anticorpos que ajudam na produção de uma resposta imune. Além dessas, existem as células apresentadoras de antígeno (CAA) que são células não efectoras, nesta categoria se encontram as células dendríticas, células T reguladoras e macrófagos^{3,4,7,8}. A **Tabela 1** apresenta os diversos componentes do sistema imunológico, bem como uma descrição geral para cada um deles.

Tabela 1. Componentes do sistema imunológico

Componente	Descrição geral
Antígeno	Qualquer substância que seja capaz de causar uma resposta imune no corpo. Ex: bactérias, produtos químicos, toxinas, vírus e pólen.
Antígenos leucocitários humanos	Complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Uma família de mais de 200 genes categorizados em três classes: I, II, III. E produzem proteínas localizadas: na superfície de quase todas as células (I), na superfície das células imunes (II) e envolvidas com o sistema imunológico e a inflamação (III).
Granulócitos	Libera materiais tóxicos, como agentes antimicrobianos, enzimas, óxidos de nitrogênio e outras proteínas, durante o ataque de um patógeno. Ex: (Glóbulos brancos - eosinófilos, neutrófilos e basófilos)
Neutrófilo	Um tipo de glóbulo branco, granulócito e fagócito que auxilia no combate à infecção.
Basófilo	Um fagócito que possui grânulos.
Eosinófilo	Ajudam a combater a infecção ou causar inflamação. Ex.:Leucócitos ou glóbulos brancos.
Célula natural killer (NK)	A célula efectora primária da imunidade inata; os primeiros respondedores do sistema imunológico. Eles interagem com sinais de outras células (ativadores e inibitórios).
Linfócito	Encontradas no sangue e no tecido linfático. Os linfócitos T e B são os dois tipos principais.
Linfócito T (também chamado de célula T)	Amadurecem no timo e se diferenciam em células T citotóxicas, de memória, auxiliares e reguladoras.
Célula T citotóxica	São as células efectoras primárias da imunidade adaptativa. São ativadas por citocinas e podem migrar através das paredes dos vasos sanguíneos, tecidos não linfóides e atravessar a barreira hematoencefálica.
Célula T de memória	Derivadas de células T citotóxicas ativadas, elas têm vida longa e experiência com antígenos. Podem produzir múltiplas células T citotóxicas.
Célula T auxiliar	Secretam citocinas que ajudam as células B a se diferenciarem em células plasmáticas. Elas também ajudam a ativar células T citotóxicas e macrófagos.
Célula T reguladora (Tregs)	Ajudam a suprimir o sistema imunológico.
Linfócito B	Um tipo de glóbulo branco que se desenvolve na medula óssea e produz anticorpos.
Célula B de memória	Têm vida longa e lembram a exposição anterior ao antígeno.
Célula B do plasma	Células B ativadas que produzem anticorpos. Apenas um tipo de anticorpo é produzido por célula B plasmática.
Anticorpo (Ab)	Proteínas especiais criadas por glóbulos brancos que podem matar ou enfraquecer organismos causadores de infecções. Os anticorpos viajam pela corrente sanguínea em busca de patógenos específicos. Ex: imunoglobulinas (Ig).

Célula apresentadora de antígeno (CAA)	Podem processar antígenos protéicos em peptídeos. Esses peptídeos podem então ser apresentados (junto com MHC) aos receptores de células T na superfície da célula. Ex: macrófagos, células dendríticas e células B.
Células dendríticas	As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos (CAA). O antígeno é combinado com o complexo principal de histocompatibilidade e apresentado em uma célula dendrítica aos linfócitos T e B ativos.
Monócito	Residem na corrente sanguínea e são especializados em fagocitar detritos celulares, patógenos e outras substâncias estranhas no corpo. Eles se tornam macrófagos.
Macrófago	São grandes glóbulos brancos que residem em tecidos especializados em fagocitar detritos celulares, patógenos e outras substâncias estranhas no corpo.
Mastócitos	Liberam histamina e ajudam a se livrar dos alérgenos.
Citocina	Um tipo de proteína que afeta o sistema imunológico, aumentando ou diminuindo a velocidade da resposta inflamatória.

Quase todas as células do sistema imunológica que participam da resposta inflamatória secretam citocinas, que são proteínas solúveis com baixo peso molecular ($\approx 6-70$ kDa). As citocinas atuam como importantes mediadores associados à rede de comunicação do sistema imunológico. Elas são responsáveis pela regulação dinâmica da maturação, crescimento e capacidade de resposta das células imunes, e uma única citocina pode ser secretada por diferentes tipos celulares e atuar em vários tipos celulares, produzindo múltiplas atividades biológicas^{11,12}.

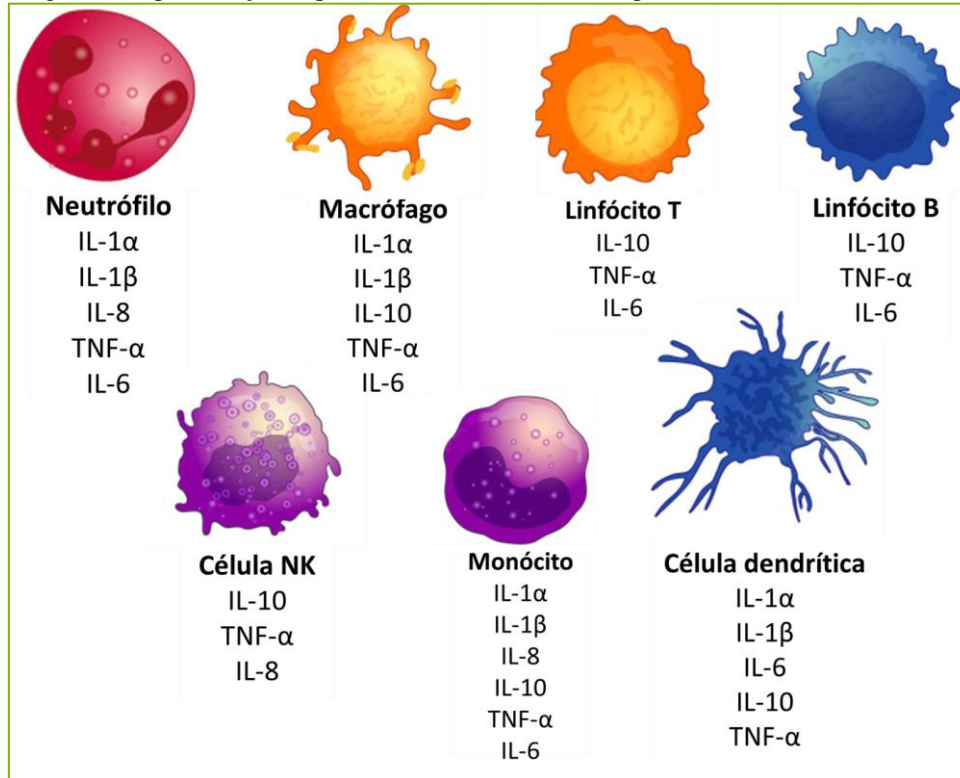
As citocinas desempenham um papel de defesa importante na imunidade inata induzindo inflamação local protetora e respostas sistêmicas de fase aguda, bem como na imunidade adaptativa onde elas são importantes para iniciar, amplificar, dirigir, mediar e regular a resposta. A liberação de citocinas pró-inflamatórias ativa células imunes e estimula a produção, bem como a liberação de mais citocinas, e o excesso dessas respostas podem gerar dano tecidual^{12,13}.

As citocinas sofrem de uma nomenclatura um tanto inconsistente, podem ser chamadas de interleucinas, quimiocinas ou fatores de crescimento. Elas são formadas pelas chamadas superfamílias, não necessariamente descrevendo genes comuns, mas sim estruturas semelhantes. Além disso, diferentes populações de células podem produzir a mesma citocina, e seus efeitos dependem da célula-alvo e podem ser sinérgicos, pois diferentes citocinas podem gerar o mesmo tipo de resposta. Finalmente, elas têm o potencial de desencadear uma série de cascatas de sinalização, propiciando grandes consequências com uma baixa concentração de proteína. Uma breve visão geral sobre várias células que expressam diferentes citocinas é fornecida na **Figura 2**.

As citocinas são classificadas de acordo com a sua atuação pró ou anti-inflamatória. Algumas das citocinas anti-inflamatórias mais importantes são a IL-10 e TGF-beta (fator de crescimento transformador β) que tem, dentre outras funções, inibir a formação de citocinas pró-inflamatórias. Além destas, temos alguns antagonistas competitivos que são ditos anti-inflamatórios, como o

antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), que impossibilita a ligação da citocina pró-inflamatória IL-1 ao seu receptor. Além da IL-1, são também classificadas como pró-inflamatórias as citocinas IL-2, IL-12, IL-18, IFN- γ e TNF- α ¹³.

Figura 2. Representação esquemática de várias células expressando diferentes citocinas.



Legenda: Interleucina (IL), células natural killer (NK), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Importante destacar que a IL-12, uma citocina notoriamente pró-inflamatória, apresenta de forma indireta uma característica anti-inflamatória quando sua subunidade (p40) está livre, pois esta pode inibir a ação da própria IL-12. Assim como a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), uma quimiocina que pode atuar indiretamente como anti-inflamatória, inibindo a produção de IL-12, e a IL-6 que é uma citocina responsiva à inflamação, mas estimula a síntese de IL-1ra e de IL-10 o que é considerado uma ação anti-inflamatória indireta¹³.

Na **Tabela 2** apresentamos as principais células, proteínas e efeitos no processo inflamatório.

Tabela 2. Principais citocinas envolvidas no processo inflamatório.

Células Produtoras	Citocinas	Efeitos Principais
Neutrófilos, Macrófagos e Monócitos	IL-1 α e β	Pró-inflamatório , promove a liberação de TNF- α e fase aguda da inflamação.
Th0, Th1	IL-2	Pró-inflamatório , proliferação de linfócitos T e B, estimula a produção de IFN- γ .
Célula muscular, Monócito, Macrófago e Neutrófilo	IL-8	Pró-inflamatório , fator quimiotático para basófilo e neutrófilo; promove a degranulação e explosão respiratória nos neutrófilos.
Células NK, Dendríticas e Macrófagos	IL-12	Pró-inflamatório , amplifica a produção de IFN- γ e promove a diferenciação de Th0 em Th1.
Célula dendrítica e Macrófagos	IL-18	Pró-inflamatório , estimula o tipo de resposta Th1.
Th17	IL-17	Pró-inflamatório , estimula a produção de IL-6 e IL-8.
Célula muscular, Monócito e Fibroblasto	IL-15	Pró-inflamatório , estimula a produção de IFN- γ e TNF- α ; quimiotático para linfócito T e NK.
Células musculares Th1 e NK	IFN- γ	Pró-inflamatório , estimula o macrófago a produzir radicais tóxicos e TNF- α .
Macrófago e Monócito	TNF- α	Pró-inflamatório , promove apoptose e a produção de IL1 e proteínas de choque.
Neutrófilo, Macrófago e Monócito	IL-1ra	Anti-inflamatório - Competidor antagonista da IL-1
Mastócito, Basófilo e Th2	IL-4	Anti-inflamatório , promove a diferenciação de Th0 em Th2, proliferação e diferenciação de linfócitos B; inibe a produção de IL-1 α/β , TNF- α e IL-6.
Macrófago, Treg e Th2	IL-10	Anti-inflamatório , inibe TNF- α , IL-1 e IL-6.
Th2	IL-13	Anti-inflamatório , inibe produção de TNF- α , IL-1 e IL-6.
Macrófago e Treg	TGF- β	Anti-inflamatório , inibe IFN- γ .
Célula muscular, Monócito e Macrófago	IL-6	Pró/anti-inflamatório , inibe IL-1 e TNF- α ; promove a explosão respiratória em neutrófilos e produção de proteínas de F.A

Legenda: Interleucina (IL); T helper zero (Th); fator de necrose tumoral alfa (TNF α); interferon gama (IFN- γ); natural killer (NK); receptor antagonista (ra); fator de transformação do crescimento beta (TGF- β); fase aguda (F.A)

2.1.1 Respostas imunológicas: Imunidade Inata e Adaptativa

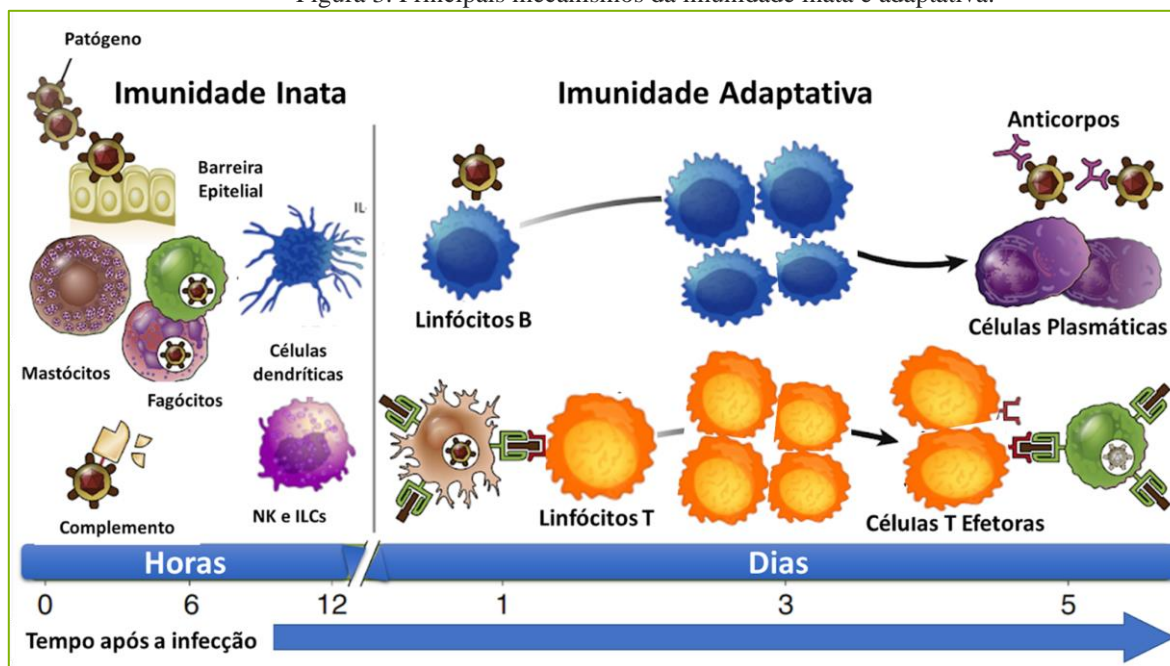
A imunidade é dividida em respostas imunes inatas e adaptativas. O primeiro reage de forma rápida e não específica aos patógenos, enquanto o segundo responde de maneira mais lenta, mas específica, com a geração de memória imunológica de longa duração¹⁴. A **Figura 3** apresenta os principais mecanismos desses dois tipos de resposta.

A imunidade inata é conferida por todos aqueles elementos com os quais um indivíduo nasce e que estão sempre presentes e disponíveis para proteger o indivíduo no curto prazo. Os elementos do sistema inato incluem a pele, membranas mucosas, e o reflexo da tosse, que são superfícies corporais e componentes internos que apresentam barreiras eficazes aos agentes ambientais. Influências químicas, como pH e ácidos graxos secretados, constituem barreiras eficazes contra a invasão de muitos microrganismos. A resposta imune inata é mediada por populações de células imunes inatas, como células mielóides, células natural killer (NK) e células linfóides inatas (mas também células não imunes em circunstâncias específicas), bem como por sistemas humorais, como defensas e complemento^{3,4,14}. Vários outros componentes também fazem parte da imunidade inata, como a febre, os interferons, e outras substâncias liberadas por leucócitos e moléculas de reconhecimento de padrões, que podem se ligar a vários microrganismos, bem como a proteínas séricas como a β -lisina, a enzima lisozima, poliaminas e as quinonas.

Durante uma infecção, a imunidade inata é a primeira a ser desencadeada, não levando mais do que minutos a horas para ser totalmente ativada. Isso ocorre na primeira fase de uma nova infecção, entretanto a eliminação inicial da infecção pode falhar devido ao alto número ou virulência das substâncias invasoras. Nessas situações, os linfócitos e os mecanismos imunológicos adaptativos são ativados, o que permite o reconhecimento e a eliminação específica¹⁵.

Nesse sentido, a imunidade adaptativa é um traço evolutivo relativamente novo baseado na família de imunoglobulinas e células como os linfócitos B e T. Embora um indivíduo nasça com a capacidade de montar respostas imunológicas a substâncias estranhas, o número de células B e T disponíveis para montar tais respostas deve ser expandido antes que o indivíduo seja considerado imune a essa substância e isso acontece a partir da ativação de linfócitos portadores de receptores específicos após seu contato com o antígeno.

Figura 3. Principais mecanismos da imunidade inata e adaptativa.



Legenda: células natural killer (NK); células linfoides inatas (ILCs).

A estimulação antigênica de células B e T juntamente com células apresentadoras de antígeno (CAA) inicia uma cadeia de eventos que leva à proliferação de células ativadas e a diferenciação, o que forma as células B ou T efetoras que são responsáveis pela resposta humoral ou mediadas por células. O estabelecimento da imunidade adaptativa precisa de 1 a 2 semanas e é importante para a defesa do organismo durante as últimas fases de uma infecção, e em infecções secundárias devido à sua capacidade de “lembrar” e responder de forma mais eficaz ao mesmo tipo de estímulo. Felizmente, os componentes celulares e não celulares do sistema inato são rapidamente mobilizados (minutos a horas) para eliminar ou neutralizar a substância estranha^{3,4,14,15}. A **Tabela 3** apresenta as principais propriedades do sistema imune inato e adaptativo.

Tabela 3. Principais propriedades do sistema imune inato e adaptativo

	Características	Componentes imunológicos
Inato	-Antígeno não-específico -Resposta rápida (minutos à horas) -Não tem memória	-Barreiras naturais -Fagócitos e Células NK -Mediadores solúveis
Adaptativo	-Antígeno específico -Resposta lenta (dias) -Tem memória	-Linfócitos -Mol.de reconhecimento de antígeno -Mol. secretadas

Legenda: natural killer (NK); Mol. (Moléculas)

3 INFLAMAÇÃO INDUZIDA PELA OBESIDADE

A obesidade afeta de maneira negativa o estado de saúde devido ao acúmulo excessivo e anormal de gordura, e isso acontece por conta de um desequilíbrio entre a ingestão e gasto calórico.

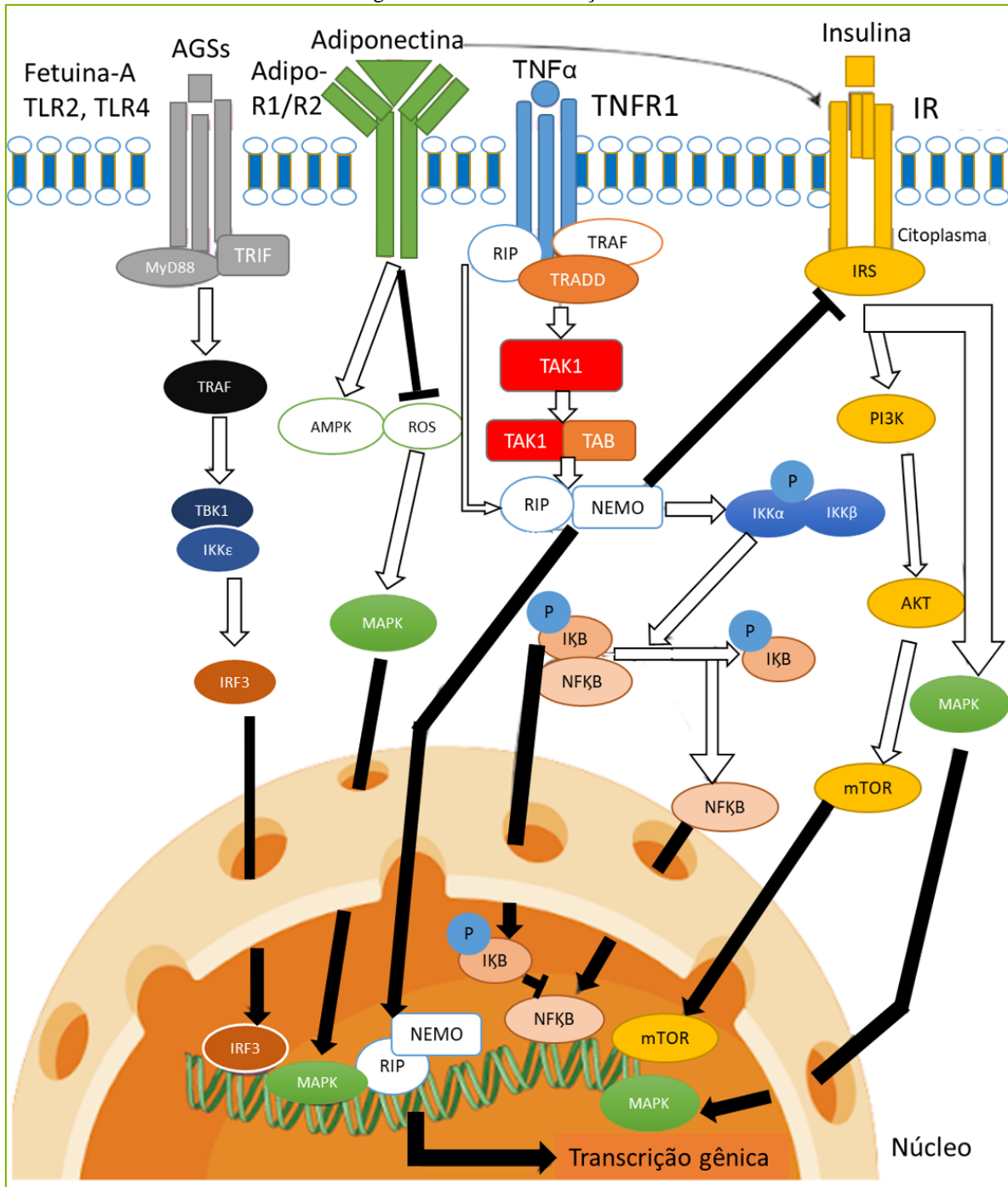
Nas sociedades ocidentais atuais encontramos porções de alimentos e refrigerantes superdimensionados e altamente processados, os quais disponibilizam facilmente um excesso de calorias para serem consumidas ao longo do dia, tornando o ambiente em que vivemos extremamente obesogênico. Nesse contexto, entendemos que as interações complexas entre fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos e dietéticos são causas da obesidade, e que uma das principais características presente no obeso é a inflamação sistêmica crônica de baixo grau^{16,17}.

Esse estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau é caracterizada pelo aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias do tecido adiposo e pela infiltração de leucócitos, incluindo macrófagos, no tecido adiposo. Assim, essa inflamação crônica prejudica a sinalização da insulina nos adipócitos, causando resistência à insulina e contribuindo para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e hipertensão¹⁶.

3.1 MECANISMOS INFLAMATÓRIOS EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE

Indivíduos obesos secretam menos adiponectina do que indivíduos magros. A adiponectina é o peptídeo mais abundante secretado pelos adipócitos, e a sua produção diminuída em combinação com a incapacidade do tecido adiposo de armazenar o excesso de ácidos graxos livres (AGL), pode ser considerada um reflexo da disfunção do tecido adiposo. Em condições normais, a adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina diretamente, estimulando a fosforilação da tirosina do receptor de insulina. A adiponectina, ligando-se ao adipo-receptor R1/R2, pode ativar a proteína quinase ativada por 5'-AMP (AMPK), levando ao aumento da oxidação de ácidos graxos e diminuição do influxo de AGL no fígado. Independente da ativação da AMPK, a adiponectina diminui a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), o que pode resultar na diminuição da ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e, assim, inibição da proliferação celular^{17,18} (**Figura 4**).

Figura 4. Vias de sinalização na obesidade



Legenda: Receptor toll-like (TLR); Ácidos graxos saturados (AGSs); Receptor 1 e 2 de adiponectina (Adipo-R1/R2); fator de necrose tumoral α (TNF α); Receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1); Receptor de insulina (IR).

3.1.1 Via de sinalização dos AGLs

Os AGL estão aumentados na obesidade e são considerados a causa imediata de resistência à insulina e indução de sinalização inflamatória no tecido adiposo, fígado, músculo e pâncreas. As células do sistema imune inato produzem citocinas e outros fatores que afetam a sinalização da insulina e resultam no desenvolvimento de resistência à insulina, que é frequentemente observada na obesidade. A obesidade induz a lipólise e liberação de AGLs e fatores pró-inflamatórios, como o fator

de necrose tumoral alfa (TNF- α). O TNF- α inicia a sinalização através do receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1) com a consequente regulação da expressão gênica, recrutando a proteína de domínio de morte (TRADD) associada ao TNFR1, o fator 2 associado ao receptor de TNF (TRAF2) e a proteína de interação com o receptor (RIP). Eles então induzem a quinase 1 ativada por TGF β (TAK1) e o complexo TAK1-TAB que ativa o modulador essencial de NF- κ B (NEMO), IKK α e IKK β , inibindo o substrato do receptor de insulina (IRS). A ativação da quinase I κ B leva à fosforilação de I κ B e liberação de NF- κ B, que então se transloca para o núcleo e se liga aos promotores de genes pró-inflamatórios e inicia a transcrição^{17,18} (**Figura 4**).

3.1.2 Via de sinalização da insulina

A ligação da insulina ao receptor de insulina (IR), leva à ativação do receptor tirosina quinase e à fosforilação do receptor, o que permite a ligação de proteínas de ancoragem, como substratos do receptor de insulina (IRS). Em seguida, estimula a proliferação celular através de várias redes de sinalização ligadas a ela, incluindo o sistema fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)-AKT, alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) e os sistemas MAPK^{17,18} (**Figura 4**).

3.1.3 Via de sinalização dos AGSs

Os ácidos graxos saturados (AGSs) são os principais tipos de gorduras, incluindo os ácidos láurico, mirístico, palmítico e esteárico. Eles podem se ligar ao Fetuina-A, um ligante endógeno do receptor 2 do tipo toll (TLR2) ou TLR4, e iniciar a transcrição do fator regulador do interferon 3 (IRF3) ativando a proteína de resposta primária de diferenciação mielóide 88 (MyD88)-domínio TIR contendo a via dependente do adaptador indutor de interferon- β (TRIF). O fator-3 associado ao receptor de TNF (TRAF3) é uma ubiquitina ligase recrutada para os complexos de sinalização montados em MYD88 e TRIF. As quinases relacionadas ao IKK (TBK1) e IKK ϵ ativam o IRF3, e o IRF3 ativado então se transloca para o núcleo e se liga às sequências de DNA alvo^{17,18} (**Figura 4**).

3.2 RESPOSTA INFLAMATÓRIA NA OBESIDADE

Dependendo do meio e dos estímulos a inflamação pode ser classificada como tipo 1 e tipo 2 para a resposta imune adaptativa dos linfócitos T CD4 +, envolvendo diretamente células T helper 1 (Th1) e 2 (Th2), respectivamente (**Tabela 4**). Diferentes tipos de células inflamatórias participam dos dois tipos de inflamação, que por meio de fatores de transcrição estão expressando ou produzindo uma série de moléculas que exercem funções diferentes no processo inflamatório¹⁹.

Tabela 4. Inflamação tipo 1 e tipo 2

	Estímulos	Células	Citocinas	Fator de Transcrição	Função
Tipo 1	LPS, IFN γ , TNF α , IL-12	Th1, CD8+ TEM / TE, macrófagos M1, neutrófilos	IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-12	T-bet (Th1), STAT1, NF- κ B, IRF5	Defesa contra patógenos intracelulares
Tipo 2	IL-10, IL-4/IL-13, alérgenos	Células Th2, macrófagos M2, eosinófilos, ILC2	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TGF β	STAT3, STAT6, IRF4, GATA3, PPAR γ	Imunorregulação, remodelação tecidual, alergia, defesa contra parasitas extracelulares

Legenda: proteína 3 de ligação a GATA (GATA3); interferon gama (IFN γ); interleucina (IL); células linfóides inatas (ILC); fator regulador do interferon (IRF); lipopolissacarídeo (LPS); fator nuclear- κ B (NF- κ B); receptor- γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ); transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT); células T efectoras (TE); células T de memória efectoras (TEM); T auxiliar (Th); fator de necrose tumoral- α (TNF α).

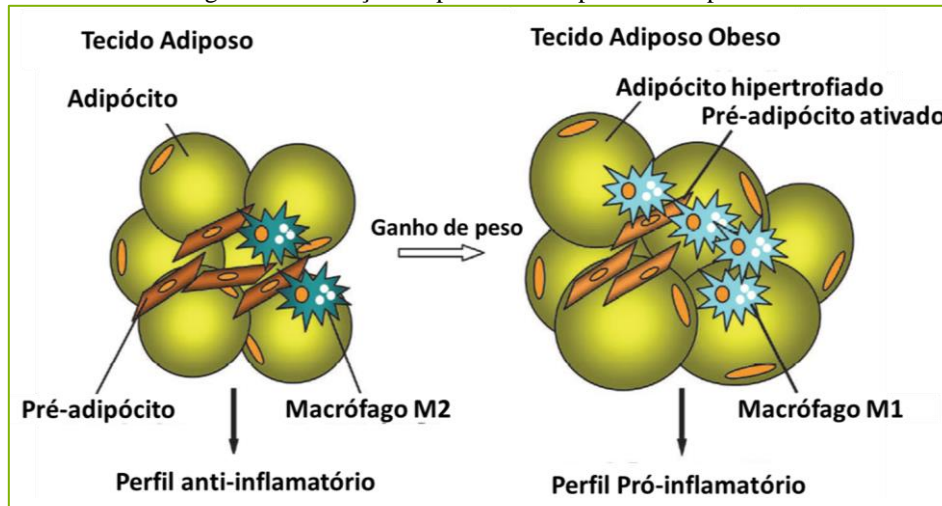
Nesse contexto, diversas células imunes se localizam no entorno dos adipócitos, vigiando e mantendo a integridade e sensibilidade hormonal dessas células que armazenam muita gordura. Em uma condição fisiológica funcional, ocorre um estado geral de resposta imunológica do tipo Th2 ou tipo 2, onde as células imunes controlam de forma coordenada o metabolismo e a integridade do tecido adiposo, e conseqüentemente o funcionamento dos subconjuntos de linfócitos T. Esse conjunto de células liberam uma série de citocinas que regulam de maneira bem organizada os eosinófilos, mastócitos e outras células imunes que fazem com que os macrófagos que estão no local permaneçam em uma condição polarizada M2 ou ativado alternadamente. Esses macrófagos M2 polarizados secretam IL-10, uma citocina anti-inflamatória que inibe a produção de TNF- α , IL-1 e IL-6 (citocinas pró-inflamatórias), além de outras citocinas que ajudam a manter a sensibilidade à insulina nos adipócitos²⁰.

Entretanto, sabemos que a obesidade está diretamente ligada ao aumento de marcadores inflamatórios no tecido adiposo, fígado, músculo esquelético, ilhotas pancreáticas e no cérebro. Sendo assim, apresentaremos alguns eventos que podem ser os responsáveis por gerar essa inflamação induzida pela obesidade.

3.2.1 Expansão do tecido adiposo

Durante a obesidade ocorre uma hipertrofia do tecido adiposo que está associada à infiltração de células imunes, isso acontece devido a um aumento no número total de células T e macrófagos, e grande parte desse aumento pode ser explicado pela atração de macrófagos polarizados M1, que apresentam um fenótipo mais pró-inflamatório estimulando secreção de citocinas como o TNF- α , IL-6 e IL-1 β ^{20,21}.

Figura 5. Alteração no padrão de resposta do adipócito.



Além disso, os adipócitos de pessoas obesas expressam níveis aumentados do complexo principal de histocompatibilidade II (MHC II) presentes nas células apresentadoras de antígenos, ativando diretamente as células T e conseqüentemente a produção de citocinas pró-inflamatórias. Normalmente a resposta imune geral ocorre em reação à infecção e é caracterizada como tipo 1 ou Th1. Contudo, na pessoa obesa uma variedade de células T efetoras, células B, células NK e outras secretam citocinas que controlam o aumento e a atividade de macrófagos pró-inflamatórios M1, iniciando assim uma resposta inflamatória crônica no tecido adiposo^{20,21}. A **Figura 5** demonstra a alteração nesse padrão de resposta do adipócito.

3.2.2 Hipóxia tecidual

Esse aumento do tamanho do tecido adiposo também pode gerar hipóxia por efeito de uma sub-perfusão relativa ou aumento do consumo de oxigênio, e isso pode estimular a programação do gene HIF1 que codifica o fator 1 induzível por hipóxia (HIF-1), iniciando a inflamação. Essa condição inibe a produção de adiponectina pelos adipócitos ao mesmo tempo que estimula eles a secretar citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e proteína inflamatória de macrófagos (MIP)^{22,23}. Além disso, esses fatores em conjunto com a infiltração de macrófagos em áreas de hipóxia no tecido adiposo podem gerar a necrose dos adipócitos, e favorecer o desenvolvimento da inflamação em obesos^{24,25}.

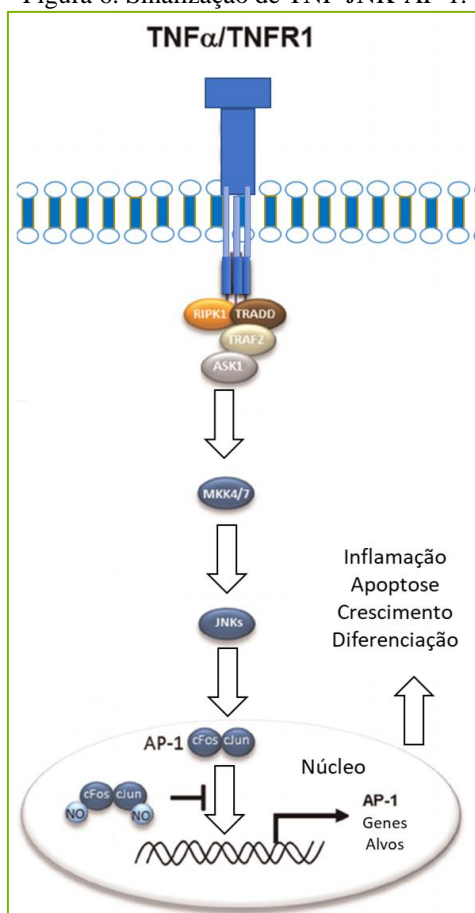
3.2.3 Estresse mecânico do adipócito

Os adipócitos se comunicam com a sua matriz extracelular (MEC) através de vias que gerenciam a diferenciação e expansão em resposta à obesidade. O aumento de tamanho dos adipócitos no ambiente fixado da MEC pode causar diversos estresses mecânicos nessas células, e isso tem um efeito importante na síntese de lipídios, armazenamento e metabolismo energético^{26, 27}.

3.2.4 Estresse do retículo endoplasmático (RE) em hepatócitos e adipócitos

Algumas vias de sinalização inflamatória importantes, como JNK/AP-I (Figura 6) e IKK/NF-KB estão ligadas a essa condição em indivíduos obesos, levando ao aumento da expressão de citocinas inflamatórias. Esse estresse também pode desempenhar um papel na morte dos adipócitos, o que gera uma atração dos macrófagos para as células mortas e, conseqüentemente, uma inflamação local^{28,29}.

Figura 6. Sinalização de TNF-JNK-AP-1.



Legenda: Após a ligação do TNF α , o TNFR1 ativa a sinalização JNK-AP-1 através da associação de TRADD, RIPK1 e TRAFs (especialmente TRAF2) ao domínio de morte citoplasmático de TNFR1. O TRAF2 recruta ASK1 que pode ativar tanto JNKs (através da ativação de MKK4 e MKK7). A ativação de JNKs leva à ativação do fator de transcrição AP-1.

3.2.5 Alteração no hipotálamo

O hipotálamo é uma região do cérebro criticamente envolvida na regulação da homeostase energética. Em particular, o núcleo arqueado localizado no hipotálamo mediobasal desempenha uma função reguladora chave. Circuitos neuroendócrinos, incluindo o sistema melanocortina, que controla o gasto energético e comportamento alimentar são controlados pelo hipotálamo. Nesse sentido, vários relatos têm apontado o envolvimento de populações não neuronais, como astrócitos e micróglia, no desenvolvimento da inflamação hipotalâmica, que leva à resistência à insulina, intolerância à glicose e obesidade. Esses estudos apontam que o consumo de dietas ricas em gordura/hipercalóricas induz a inflamação hipotalâmica e altera a sinalização da insulina através da ativação das vias JNK e NF- κ B. Esses fatores geram processos inflamatórios no hipotálamo antes da desses eventos acontecerem nos tecidos periféricos³⁰.

3.2.6 Permeabilidade intestinal alterada

As interações do trato gastrointestinal com a microbiota influenciam a função imunológica, promovendo o desenvolvimento e manutenção do sistema imunológico da mucosa, protegendo contra a invasão de patógenos e mantendo a integridade da barreira do trato gastrointestinal. A microbiota intestinal tem importância não apenas na saúde gastrointestinal, mas também no metabolismo sistêmico e na saúde cardiometabólica, e esta é significativamente alterada na obesidade, com declínio deletério evidente^{31,32}.

A permeabilidade intestinal aos lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), um potente estimulante inflamatório, parece ser um importante gatilho para a inflamação sistêmica de baixo grau, visto que o aumento da permeabilidade intestinal durante a obesidade resulta em uma concentração maior de LPS de espécies bacterianas Gram-positivas intestinais na circulação. Isso pode desencadear uma cascata inflamatória a partir da ativação de receptores de reconhecimento de padrões (RRPs), como TLR4 nos adipócitos ou respostas semelhantes no fígado. Nesse sentido, em vez de ser um mecanismo que gera uma resposta específica para o tecido, isso parece ser um fator circulante sistêmico que provavelmente amplifica os processos inflamatórios, sendo um importante gatilho no desenvolvimento de inflamação e doenças metabólicas^{33,34}.

3.2.7 Aumento dos ácidos graxos livres

As diversas espécies lipídicas que podem estar aumentadas por causa da dieta e/ou obesidade podem contribuir de maneira significativa para a inflamação, pois esta pode aumentar na medida que NF- κ B e JNK1 são ativados devido a ligação indireta dos ácidos graxos livres a TLR4 e TLR2 através da proteína adaptadora fetuína A. Esse mecanismo aumenta a produção e secreção da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP1) de adipócitos e hepatócitos, uma quimiocina que favorece a infiltração de macrófagos pró-inflamatórios^{35,36}.

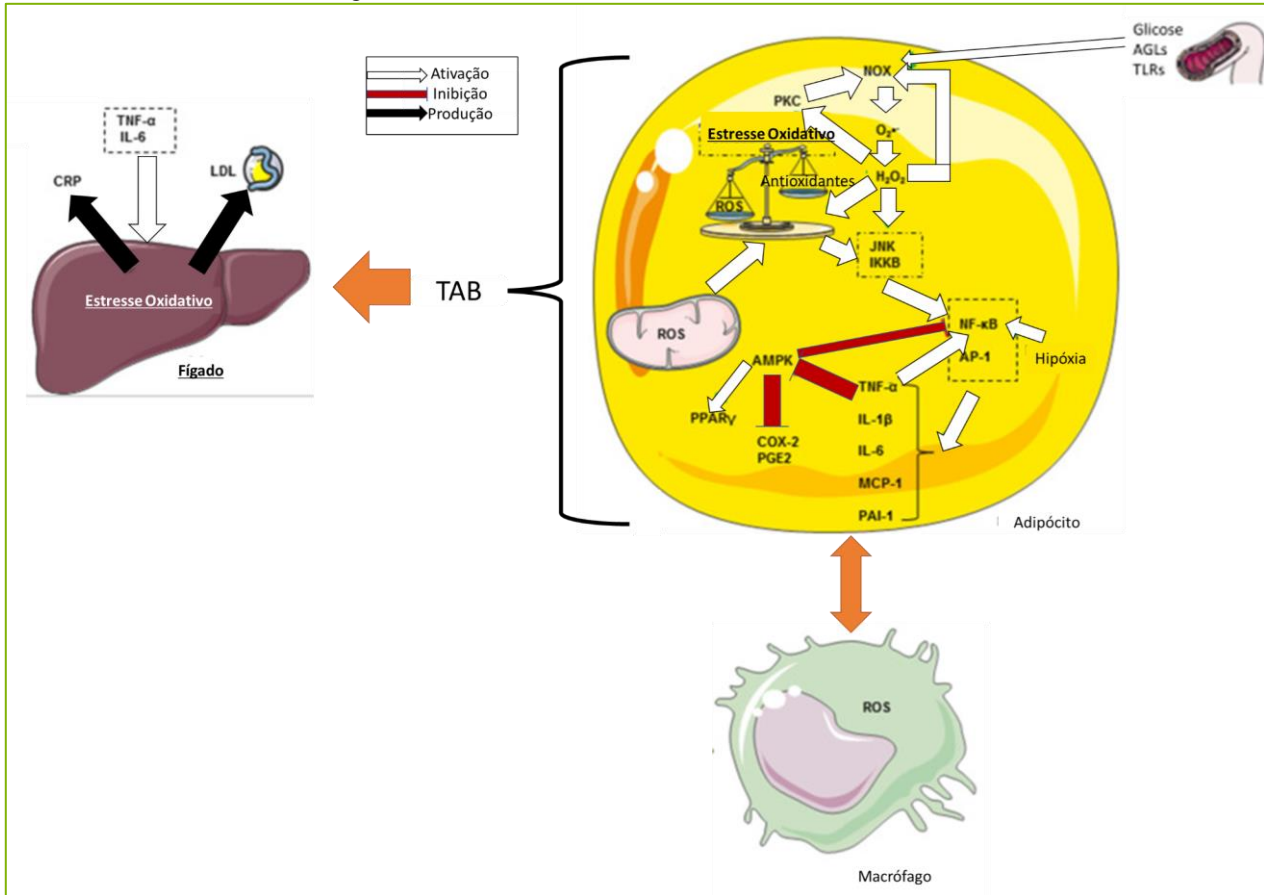
3.2.8 Estresse oxidativo (EO)

Esse quadro está relacionado a um aumento transitório ou de longo prazo dos níveis de ROS em estado estacionário, perturbando as vias metabólicas e de sinalização celulares, particularmente as baseadas em ROS, e levando a modificações oxidativas de macromoléculas do organismo que, se não contrabalançadas, podem culminar em morte celular por necrose ou apoptose. Na obesidade, a principal fonte de ROS celulares que resulta em EO elevado e inflamação é a cadeia transportadora de elétrons. Proteínas quinases responsivas ao estresse (SAPKs, também conhecidas como quinases N-terminais c-Jun, JNKs), bem como I κ B quinase β (IKK β) são ativadas por ROS e EO. A ativação dessas quinases levam a translocação nuclear dos fatores de transcrição NF- κ B e AP-1 nas células do tecido adiposo, e conseqüentemente a produção de citocinas pró-inflamatórias. A expressão gênica de diversas adipocinas que respondem a oxidantes, como TNF- α , IL-6, proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), são reguladas por essas proteínas^{37,38,39}.

Além disso, a ativação da TNF- α dependente de IKK regula negativamente proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), proteína essa que controla a homeostase energética e a inflamação metabólica. Visto que existe uma correlação entre aumento da fosforilação de AMPK e aumento da produção de PPAR γ anti-inflamatório, dependente de adiponectina e a diminuição de ciclooxigenase 2 (COX-2) e prostaglandina E2 (PGE2), sugere-se que ativação da sinalização de COX-2 e PGE2 e hipóxia associada à diminuição da expressão de anti-inflamatórios, adiponectina e PPAR γ estão envolvidas na inflamação mediada por NF- κ B^{40,41,42} (**Figura 7**).

Apesar de todos esses eventos, sabemos hoje que essa inflamação também pode desempenhar uma função importante nas respostas adaptativas à supernutrição, pois podem estimular a angiogênese para neutralizar a hipóxia e promover a resistência à insulina, esses dois fatores protegem o adipócito de uma acumulação elevada de lipídios. O aumento do tecido adiposo previne a deposição anormal de lipídios em outros tecidos, como fígado e músculo, onde tem efeitos lipotóxicos.

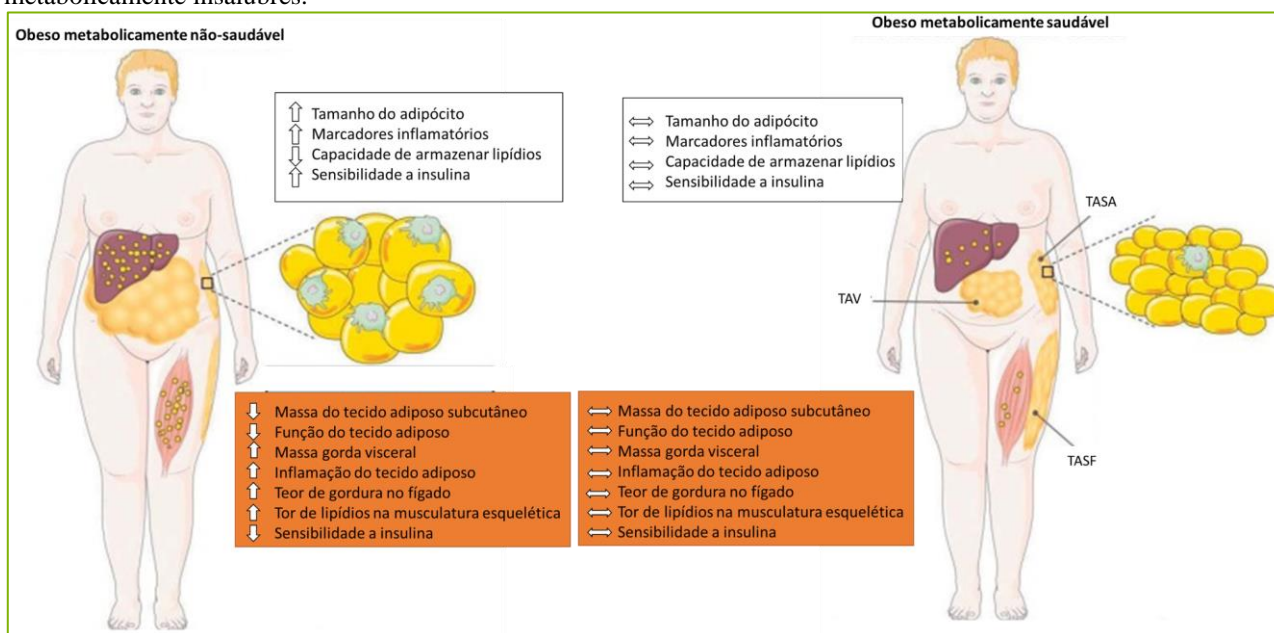
Figura 7. Vias inflamatórias e oxidativas relacionadas à obesidade.



Legenda: Alta ingestão de glicose e a ativação de TLR4 dependente de AGLs levam à ativação de NOX, que também pode ser ativado por PKC nos adipócitos. NOX medeia a geração de ROS intracelular, principalmente O_2^- , tanto em pré-adipócitos quanto em macrófagos. Da mesma forma, as EROs mitocondriais exacerbam o estresse oxidativo e os processos inflamatórios na obesidade. JNK medeia ROS e a ativação dependente de estresse oxidativo de NF- κ B e AP-1. Estes últimos regulam a expressão gênica de TNF- α , IL-6, MCP-1 e PAI-1. A via NF- κ B pode ser regulada positivamente no tecido adiposo hipóxico e em resposta ao TNF- α . Além disso, o TNF- α inibe as vias da AMPK, resultando em aumento de COX-2 e PGE2 e diminuição de PPAR γ . TNF- α e IL-6 secretados pelo WAT aumentam a liberação de PCR e lipoproteína de baixa densidade (LDL) do fígado em resposta ao estresse oxidativo hepático. Uma conversa cruzada entre adipócitos e macrófagos residentes reforça o estresse oxidativo através da geração de ROS mediada por TNF- α dentro das células do TAB de maneira autócrina e parácrina.

A expansão saudável do tecido adiposo requer tanto adipogênese quanto angiogênese para criar espaço e sustentar as necessidades nutricionais dos adipócitos recém-formados. As células endoteliais suportam a expansão, permitindo a troca de nutrientes entre o sangue/linfa e o tecido. A angiogênese medeia a entrega de nutrientes e oxigênio para apoiar o armazenamento de lipídios nos adipócitos, bem como a mobilização e distribuição de lipídios liberados dos adipócitos durante a lipólise. Nesse sentido, alguns indivíduos obesos são considerados metabolicamente saudáveis (MHO), e há evidências que sugerem que a falta da elevação típica do perfil inflamatório associado à obesidade pode estar subjacente a esse fenótipo MHO 'protegido'^{43, 44} (Figura 8).

Figura 8. Diferenças na função do tecido adiposo e distribuição de gordura corporal entre MHO e indivíduos obesos metabolicamente insalubres.



Legenda: TASA= Tecido adiposo abdominal subcutâneo; TASF= Tecido adiposo femoral subcutâneo; TAV= Tecido adiposo visceral. A expansão do tecido adiposo não necessariamente se traduz em anormalidades metabólicas. Um subgrupo de indivíduos com obesidade, denominados indivíduos MHO, é relativamente protegido contra o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas em comparação com indivíduos obesos metabolicamente não saudáveis. Evidências emergentes sugerem que alterações na função do tecido adiposo e na distribuição de gordura corporal são fatores-chave subjacentes ao fenótipo obeso metabolicamente insalubre. Indivíduos obesos metabolicamente insalubres são caracterizados por menor massa de gordura subcutânea, hipertrofia de adipócitos, um fenótipo pró-inflamatório do tecido adiposo e uma capacidade de armazenamento de gordura prejudicada do tecido adiposo, o que pode resultar em deposição ectópica de gordura (ou seja, mais gordura visceral, acúmulo de lipídios no fígado e músculo esquelético) e inflamação no tecido adiposo visceral, contribuindo assim para o desenvolvimento de resistência à insulina e doenças cardiometabólicas crônicas.

4 EFEITOS DA INFLAMAÇÃO INDUZIDA PELA OBESIDADE

No tecido adiposo, a sinalização pró-inflamatória induz a lipólise e liberação de ácidos graxos livres, e isso acaba resultando em resistência à insulina. No fígado, a obesidade induz a produção de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de macrófagos, o que resulta em resistência à insulina e esteatose. No músculo esquelético, o acúmulo de lipídios e macrófagos pró-inflamatórios inibem a sinalização da insulina na obesidade. No pâncreas, a obesidade está associada à infiltração de macrófagos, secreção de IL-1 β e diminuição da secreção de insulina. No intestino, a disbiose ocorre à medida que a composição da população microbiana muda. A obesidade diminui o número de eosinófilos e células linfóides inatas no intestino, correlacionando-se com o aumento da permeabilidade da barreira e com o aumento dos níveis sistêmicos de lipopolissacarídeos. A obesidade induz acúmulo de macrófagos e inflamação crônica no tecido adiposo, fígado, músculo esquelético e ilhotas pancreáticas⁴⁵. O tecido adiposo foi alvo de diversos estudos que nos fizeram compreender melhor o funcionamento da resposta imunológica à obesidade, contudo está bem estabelecido na literatura científica que a inflamação ocorre também em outros órgãos. Pois, além de

um papel direto em eventos dentro da parede arterial, a inflamação é um importante determinante da disfunção cardiometabólica multiorgânica e do aumento do risco de DCV, DM2, DHGNA e associados à obesidade.

4.1 INFLAMAÇÃO E DOENÇA CARDIOVASCULAR

O papel da inflamação na fisiopatologia em estágio inicial de eventos aterotrombóticos é reconhecido há mais de 20 anos. O recrutamento de leucócitos para o compartimento subendotelial das artérias danificadas inicia uma cascata de eventos mediados por mediadores inflamatórios derivados de leucócitos. Em particular, quimiocinas e citocinas propagam a aterosclerose via (1) aumento da produção de quimiocinas e expressão de moléculas de adesão endotelial, estimulando ainda mais o recrutamento de leucócitos, (2) promovendo a formação de células espumosas carregadas de lipídios, (3) iniciando a proliferação de células musculares lisas e (4) induzindo instabilidade da placa e eventual ruptura^{46,47}.

4.2 INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA

A inflamação está diretamente relacionada à resistência à insulina. O adipócito libera um produto derivado do ácido araquidônico, o leucotrieno B4 (LTB4), que além de atrair macrófagos para a região pode diminuir a sinalização da insulina em células hepáticas e musculares. De maneira semelhante, a ação dos receptores de insulina pode ficar prejudicada em adipócitos, miócitos e hepatócitos pela atuação direta galectina-3, uma lectina produzida e secretada por macrófagos e que estimula a inflamação, podendo causar também resistência a insulina⁴⁸.

Existem também vias pró-inflamatórias envolvendo NF- κ B e JNK que são iniciadas no tecido adiposo M1 por citocinas como TNF- α que são secretadas pelos macrófagos. Além disso, a família NLR de PRRs ativa o inflamassoma criopirina/NLRP3 para induzir a produção de IL-1 β e IL-18 via caspase-1 em macrófagos⁴⁹. Os efeitos depois da ativação do PRR também podem incluir a regulação de espécies lipídicas intracelulares inflamatórias, como ceramidas e esfingolipídeos. Por outro lado, a inibição da produção de ceramida bloqueia a capacidade dos ácidos graxos saturados de induzir a resistência à insulina⁵⁰.

Muitos desses sinais inflamatórios gerados pela obesidade convergem para ativar as serina quinases que bloqueiam diretamente a ação da insulina. JNK e talvez outras quinases ativadas por estresse podem inibir a sinalização do receptor de insulina induzindo a fosforilação de serina/treonina dos substratos do receptor de insulina. Isso causa redução da fosforilação da tirosina, que atenua os sinais que vêm adiante. Além disso, o estresse do retículo endoplasmático e a ativação das vias moleculares que governam a resposta da proteína desdobrada-UPR estão intimamente ligados às vias

JNK1 e NF- κ B. A ativação generalizada dos componentes de sinalização do estresse do retículo endoplasmático e das cascatas de sinalização adiante ocorre na obesidade, e a inibição farmacológica desses fatores pode reverter a disfunção metabólica em diferentes tecidos, incluindo fígado, tecido adiposo e cérebro^{39, 41, 50}.

4.3 INFLAMAÇÃO E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)

O fígado é um órgão fundamental para o controle da homeostase e da inflamação em pessoas obesas, pois nele é formada grande parte da glicose durante o jejum. Em pessoas magras, os macrófagos que residem em células hepáticas (células de Kupffer) vigiam o tecido, enquanto que em indivíduos obesos essas células podem ativar vias inflamatórias. Por outro lado, na obesidade os hepatócitos podem ficar resistentes à insulina devido ao crescimento na produção de quimiocinas e citocinas inflamatórias locais que acontece ao mesmo tempo que a infiltração de macrófagos recrutados está aumentada. Do mesmo modo, componentes do sistema imunológico como neutrófilos e células T também estão presentes no fígado de pessoas obesas⁵¹. Dessa maneira, fica exposta uma relação entre obesidade, diabetes e inflamação hepática que pode levar ao desenvolvimento de DHGNA.

A inflamação desempenha um papel direto na progressão da DHGNA, a doença hepática mais comum nos países ocidentais. A DHGNA compreende um espectro de condições que vão desde a esteatose benigna até a esteato-hepatite não alcoólica caracterizada por lesão de hepatócitos (balão de hepatócitos e corpos de Mallory) e necroinflamação, e potencialmente à fibrose progressiva que pode levar à cirrose. A progressão patológica da DHGNA ocorre por duas vias, no primeiro há acúmulo de gordura no hepatócito que leva a um aumento da entrega de ácidos graxos ao hepatócito, um aumento na síntese de ácidos graxos e triacilgliceróis no hepatócito e diminuição da oxidação de ácidos graxos. O excesso de gordura resultante pode resultar em lipotoxicidade e um estado pró-inflamatório e pró-oxidativo (a segunda via), o que acaba induzindo a senescência celular, que, se não controlada, leva à fibrose e à cirrose. A inflamação hepática é mediada pela ativação de macrófagos locais chamados células de Kupffer. Atualmente, nenhum medicamento ou procedimento cirúrgico foi aprovado para tratar DHGNA ou esteato-hepatite não alcoólica com confiança⁵².

4.4 NEUROINFLAMAÇÃO

A comunicação entre o sistema imunológico sistêmico e o sistema nervoso central (SNC) é um componente crítico, mas muitas vezes esquecido, da resposta inflamatória. A ativação de vias de comunicação neuronais e hormonais conduz diversos componentes regulados pelo SNC da resposta inflamatória. A ativação da micróglia, dos macrófagos do SNC, bem como da vasculatura cerebral induz mediadores pró-inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α e PGE 2 no SNC⁵³.

Respostas adaptativas à inflamação de baixo grau nem sempre são inofensivas. A micróglia tem um turnover muito baixo, e tem sido sugerido que essas células de vida longa tenham uma memória inata, resultando em uma resposta prolongada e aumentada em condições neuroinflamatórias. Uma parte normal da sinalização homeostática da periferia para o cérebro, portanto, tem o potencial de ter um impacto profundo no início ou na progressão da doença cerebral⁵³.

5 EFEITOS DA ALIMENTAÇÃO NA INFLAMAÇÃO

Diversos alimentos, nutrientes e componentes alimentares que não são nutrientes podem modular a inflamação de forma aguda ou crônica. A seguir discutiremos alguns exemplos específicos.

5.1 GORDURAS

Os processos inflamatórios podem ser afetados pelos ácidos graxos presentes na dieta, na medida que estes influenciam a massa do tecido adiposo, o peso corporal e geram um impacto no funcionamento e composição da membrana e da balsa lipídica da célula. Na célula, os ácidos graxos servem como precursores de vários produtos de oxidação, e também como mediadores das vias do fator de transcrição PPAR- α/γ e NF- κ B. Nesse sentido, algumas classes de ácidos graxos que estão na dieta podem atuar na resolução da inflamação, e outros de forma pró-inflamatória ou anti-inflamatória^{54, 55}.

Ácidos graxos saturados (AGS) podem ativar o inflamassoma NLRP3, um importante complexo proteico para o processo inflamatório, e responsável pela maturação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. Essa ativação é descrita como um dos principais fatores relacionados ao estresse metabólico induzido por AGS na obesidade⁵⁶.

Por outro lado, alguns ácidos graxos podem realizar funções anti-inflamatórias, como ômega 3 (ω -3). Os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos graxos ω -3 parecem inibir a atividade do inflamassoma NLRP3 e mediar a ligação ao receptor acoplado à proteína G 120, que estimula compostos lipídicos como resolvinas e protectinas, os quais reduzem a inflamação⁵⁷. Resolvinas e protectinas são mediadores lipídicos com características anti-inflamatórias e imunomoduladoras derivados do ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA). EPA e DHA fazem

parte da família ω -3, e a suplementação dietética destes pode atenuar a resistência à insulina e a inflamação adiposa, melhorando ativamente um estado pró-inflamatório⁵⁸. Além disso, os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) podem estimular a secreção de eicosanóides anti-inflamatórios e atenuar uma resposta pró-inflamatória, assim como os ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs) podem modular inflamação mediada por NF- κ B e o estresse oxidativo no estado pós-prandial⁵⁹.

5.2 CARBOIDRATOS

Carboidratos de alto índice glicêmico aumentam a ativação do NF- κ B e a ligação do NF- κ B em células mononucleares. Dessa maneira, o aumento agudo da glicose pós-prandial pode contribuir para a glicação excessiva de proteínas, ativação do estresse oxidativo e da inflamação. Por outro lado, dietas com baixa carga glicêmica e ricas em grãos integrais podem ter um efeito protetor contra a inflamação sistêmica. Sendo assim, para reduzir a concentração de marcadores inflamatórios é necessário ter padrões alimentares saudáveis caracterizados por glicemia pós-prandial e lipemia reduzidas^{58, 60}.

5.3 FRUTAS E VEGETAIS

Os processos inflamatórios podem ser influenciados pelo aumento da ingestão de frutas e vegetais, particularmente de alguns flavonoides específicos. A fonte dietética mais significativa desses compostos são algumas frutas macias, e eles tem um efeito anti-inflamatório importante, sendo capazes de modular a produção de alguns biomarcadores inflamatórios com TNF- α e proteína C reativa (PCR). Além disso, os flavonoides podem controlar a sobrevivência, diferenciação e morte neuronal a partir da modulação de cascatas de sinalização intracelular, bem como interagir com as mitocôndrias e impactar na expressão gênica. Suas características anti-inflamatórias mais importantes são regulares de forma negativa a atividade do NF- κ B e da NADPH oxidase, assim como inibir a produção de óxido nítrico e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α . Isso faz com que os flavonoides da dieta possam exercer efeitos neuroprotetores importantes relacionados aos os processos inflamatórios no SNC, pois conseguem suprimir ativação da microglia⁶¹.

A função imunológica pode ser influenciada por dietas ricas em alimentos vegetais integrais ou fibras fermentáveis. Por exemplo, a maturação das células dendríticas é controlada pelo butirato, um produto derivado da fibra e produzido pela fermentação na microbiota intestinal que tem a capacidade de potencializar a geração de células Treg anti-inflamatórias e atenuar a inflamação gerada pela interação de adipócitos e macrófagos. Além do butirato, outros compostos derivados da fibra e produzidos pela fermentação também tem um papel importante na resposta inflamatória, como

acetato afetando a quimiotaxia dos neutrófilos e a explosão oxidativa e o propionato reduzindo a produção inflamatória do tecido adiposo⁶².

5.4 DIETA MEDITERRÂNEA

A dieta mediterrânea (DM) é caracterizada por um consumo moderado de álcool, ingestão baixa de carne e alta de gordura monoinsaturada, óleos, peixes, nozes, frutas, vegetais, feijão e cereais integrais. Além disso, é muito rica em minerais, vitaminas, antioxidantes, folato natural e fitoquímicos (flavonoides). A DM parece ter um efeito benéfico contra doenças cardíacas coronarianas, principalmente diminuindo o risco de desenvolver placas ateroscleróticas, pois os antioxidantes presentes na dieta reduzem a oxidação das lipoproteínas, diminuindo os níveis de LDL oxidado circulante, um marcador prognóstico para aterosclerose. Na medida que os danos oxidativos e inflamatórios estão diretamente ligados, a DM tem um papel importante tanto na diminuição da oxidação quanto na redução dos marcadores inflamatórios⁶³.

O azeite de oliva extravirgem e os grãos integrais presentes na DM contêm diversos fitoquímicos com efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, como a camada de aleurona do farelo de trigo, a espermidina presente no gérmen de grãos integrais, e o α -tocoferol, carotenoides e polifenóis encontrados no azeite. Os polifenóis são os antioxidantes em maior quantidade no DM, entretanto eles também possuem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, sugerindo assim que eles podem melhorar os estados inflamatórios crônicos. Essa melhora ocorre devido a capacidade desses polifenóis de atenuar a ativação de NF- κ B induzida por TNF- α , aumentar a expressão de mRNA de PPAR γ , reduzir a expressão de mRNA de IL-1 β e COX-2 e neutralizar as enzimas pró-oxidantes NOX-2 e NOX-4⁶⁴.

Os flavonoides são o maior grupo dentro das classes de polifenóis, com aproximadamente 6.000 moléculas, e além do azeite extravirgem, vegetais, frutas e grãos, eles estão presentes em bebidas como vinho tinto, café e chá. Esse composto tem uma função importante como regulador da absorção de nutrientes e ingestão de alimentos, além disso eles reduzem a inflamação e danos oxidativos através do aumento da ativação de AMPK e adiponectina, bem como da neutralização das vias de sinalização de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e NF- κ B^{63, 64}.

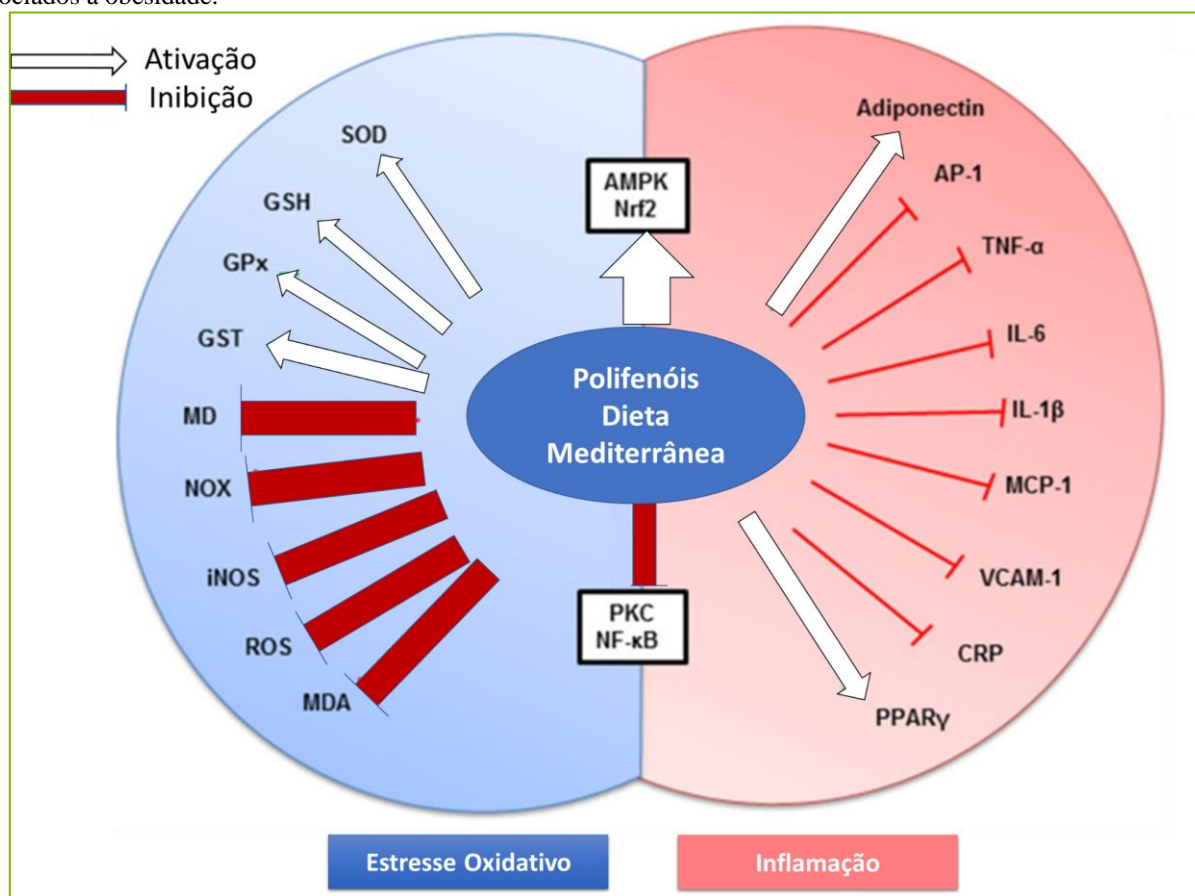
Outro grupo importante de polifenóis são os estilbenos, encontrados em sementes de uva e vinho tinto, e que contêm principalmente o resveratrol, um composto bem absorvido pelo trato gastrointestinal de pessoas obesas. Esse composto tem a capacidade de modular a produção de várias moléculas anti-inflamatória e aumentar a atividade e a expressão gênica de diversos componentes antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPS). Além disso, eles podem reduzir a inflamação e o estresse oxidativo competindo com a ativação do NF- κ B através da

ativação de PPAR γ e inibição da ativação do NOX. Esses mecanismos resultam em uma menor produção de IL-6, PGE2, COX2, TNF- α e IL-1 β nas células do tecido adiposo⁶⁵.

Outro composto presente na DM que tem um papel na redução da inflamação é a catequina principal do chá verde, a epigallocatequina-3-O-galato (EGCG). Ela regula negativamente NF- κ B e PKC, isso reduz a inflamação de células endoteliais pois inibi a produção de citocinas pró inflamatórias, como MCP-1 e IL-1 β . Além desse, a quercetina-3-glicosídeo é outro flavonoide que também está presente no chá, cebolas e maçãs, e diminui a expressão de mRNA de IL-1 β e MCP-1 em adipócitos. Também nos adipócitos, a geração de PAI-1, ROS e MCP-1 induzida por TNF- α é reduzida pela ação da quercetina junto com ácido p-cumárico e resveratrol. A quercetina é uma das moléculas principais do subgrupo flavonol, e tem sido descrita como uma substância que ativa o fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) em macrófagos, fator esse que regula o PPAR γ e elementos de respostas antioxidantes no tecido adiposo branco e no fígado. Junto dessa ativação, existe também a inibição da produção de substância pró-inflamatórias como a proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP1 α), IL-6, IL-1 β , iNOS e TNF- α . Grande parte desses mecanismos anti-inflamatórios também são ativados pela luteolina, outro componente presente de forma abundante na DM^{63, 64, 66}.

Em grãos integrais é encontrado em grandes quantidades o ácido ferúlico, essa substância tem a capacidade de diminuir a inflamação e o estresse oxidativo regulando positivamente a fosforilação da AMPK. Isso é extremamente importante pois a AMPK regula o metabolismo de todo o corpo, incluindo a inflamação metabólica relacionada à obesidade. Até por isso, a AMPK tem sido avaliada como um potencial alvo terapêutico para o controle da obesidade. Neste contexto, o hidroxitirosol encontrado no azeite e relatado como o componente mais bioativo, aumenta a produção de adiponectina e a ativação e expressão de AMPK, PPAR γ e Nrf2 nos adipócitos, e diminui a produção da proteína de adesão vascular (VCAM-1), modulando o estresse oxidativo e a inflamação associada à obesidade⁶⁷ (**Figura 9**).

Figura 9. Mecanismos potenciais pelos quais os polifenóis MedDiet modulam o estresse oxidativo e a inflamação associados à obesidade.



Legenda: Os polifenóis da MedDiet potencializam as vias anti-inflamatórias e antioxidantes mediadas por AMPK e Nrf2, refletidas pela regulação positiva de adiponectina anti-inflamatória, PPAR γ e antioxidantes endógenos (SOD, GSH, GPx e GST). Por outro lado, a inflamação e o estresse oxidativo dependentes de PKC e NF- κ B são neutralizados pelos polifenóis MedDiet, refletidos pela regulação negativa de moléculas pró-inflamatórias (AP-1, TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1, VCAM-1 e CRP) e mediadores e operadores de estresse oxidativo (MD, NOX, iNOS, ROS, MDA).

Dessa maneira, as substâncias presentes na DM que utilizam de diversos mecanismo gerenciados pela sinalização de Nrf2, PKC, NOX, AMPK e NF- κ B, podem ser utilizadas para gerenciar a inflamação e o estresse oxidativo, oferecendo uma oportunidade de prevenção e tratamento da obesidade^{63,64,66,67}.

6 EFEITO DE OUTRAS ESTRATÉGIAS NA INFLAMAÇÃO

Como abordado anteriormente, a obesidade perturba o balanço energético normal, transformando tecidos adiposos em tecidos inflamados e aumentando ainda mais a inflamação crônica relacionada ao metabolismo. A inflamação crônica contínua causa a ocorrência de regulação disfuncional em órgãos ou tecidos metabólicos, podendo levar a uma série de doenças crônicas. Assim, algumas estratégias têm surgido como um componente importante para atenuar a inflamação e prevenir ou reverter doenças relacionadas ao metabolismo. Dessa maneira, apresentaremos algumas dessas estratégias nessa seção.

6.1 CIRURGIA BARIÁTRICA

Estudos de longo prazo provaram que a cirurgia bariátrica é eficaz para a perda de peso e que pode curar várias doenças. Contudo, por ser uma cirurgia agressiva, podem surgir alguns efeitos adversos como: doença óssea metabólica, desenvolvimento de cálculos biliares, hiperoxalúria e deficiência de ferro, vitamina B12, vitaminas lipossolúveis, tiamina e folatos. Muitos pesquisadores também investigaram o impacto da rápida perda de peso com cirurgia bariátrica na inflamação do TAB, mas os resultados não são consistentes. Alguns estudos relataram a redução da inflamação do TAB com melhora da sensibilidade à insulina após cirurgia bariátrica. Por outro lado, outros estudos mostram nenhuma ou apenas pequenas alterações na inflamação do TAB após a cirurgia. Alguns estudos relataram que a melhora da inflamação e da ação da insulina no fígado pode melhorar a homeostase sistêmica da glicose, como a sensibilidade à insulina após cirurgias bariátricas, mesmo que os parâmetros de inflamação do TAB, incluindo o número de macrófagos, não tenham sido significativamente afetados. Outros relataram aumento da infiltração de neutrófilos no TAB após cirurgia bariátrica⁶⁸.

6.2 ANTICITOCINAS

As terapias com anticitocinas revolucionaram o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, particularmente doenças autoimunes, como a artrite reumatoide. Como no primeiro princípio de bloqueio de citocinas introduzido na década de 1990, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) ainda representam a principal terapia anticitocina. O uso da imunoterapia ativa com anticitocinas é uma alternativa promissora para a infusão passiva de anticorpos monoclonais ou receptores solúveis de citocinas. Apesar de seu sucesso médico e comercial, eles apresentam vários inconvenientes: dificuldades de produção, custos excessivos e alguns efeitos colaterais. E os estudos que avaliaram o uso de anti-TNF α e anti-IL-1 β em pessoas obesas apresentaram resultados contraditórios até o momento, onde alguns encontraram resultados positivos e outros não observaram alterações significativas⁶⁹.

6.3 RESTRIÇÃO CALÓRICA OU RÁPIDA PERDA DE PESO

A mudança na dieta ou no estilo de vida também afeta a relação entre a inflamação e o metabolismo do tecido adiposo branco (TAB). Embora esteja bem estabelecido que a obesidade causa infiltração de macrófagos no TAB, a restrição calórica ou rápida perda de peso melhoram a sensibilidade à insulina, e paradoxalmente aumenta o número de macrófagos ou citocinas pró-inflamatórias. Assim, apesar da melhora das funções metabólicas sistêmicas, a inflamação do TAB ou a infiltração de macrófagos residentes não são alteradas após a perda de peso. Da mesma forma, a

expressão de genes pró-inflamatórios no TAB permanece inalterada na fase inicial de uma dieta de muito baixa caloria, mas aumenta na fase posterior⁷⁰.

6.4 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício regular pode modificar vários hormônios e as vias de sinalização mencionadas, independentemente de seus efeitos na adiposidade, e isso pode ser importante para o tratamento da inflamação crônica e condições relacionadas à obesidade, como a síndrome metabólica.

O tratamento da inflamação crônica por meio de exercícios aeróbicos e/ou resistidos têm se mostrado bastante eficazes. Embora muitos estudos tenham relatado que o treinamento físico sem perda de peso tem efeitos mínimos na redução da inflamação, existem vários fatores que podem influenciar como o treinamento físico afeta a inflamação crônica, como o estado inicial da obesidade e a saúde, tipo de doença, duração do treinamento físico e adesão ao exercício. Estudos recentes apontaram que o treinamento físico reduz a inflamação do tecido adiposo, possivelmente devido a uma melhora na hipóxia do tecido adiposo, que é independente de seu efeito na perda de peso. Além disso, o treinamento físico pode reduzir a inflamação crônica, afetando a liberação de citocinas musculares e reduzindo a produção de citocinas inflamatórias por células endoteliais e células imunes inatas. Mais especificamente, o exercício de alta intensidade melhora a polarização dos macrófagos em direção aos fenótipos anti-inflamatórios. A restrição calórica acompanhada de exercício excêntrico também é relatada como reguladora positiva dos macrófagos anti-inflamatórios e da regulação negativa dos macrófagos pró-inflamatórios⁷¹.

6.5 MELATONINA

A melatonina pode ser encontrada em alimentos altamente consumidos pelo homem, como sementes comestíveis (arroz e milho doce), porém, esses alimentos não são considerados fontes primárias de melatonina, devido à sua instabilidade nos métodos de cozimento, que podem destruir o composto. A melatonina também foi encontrada em frutas como morangos, kiwis, maçãs, abacaxis e bananas, e embora seja encontrado em concentrações mais baixas nessas frutas do que em sementes comestíveis, o fato de serem geralmente consumidos crus sem tratamento térmico, bem como seu conteúdo antioxidante (ou seja, ácido ascórbico e carotenóides), pode proteger a melatonina da degradação. Consequentemente, essas frutas são uma boa fonte de melatonina, capaz de contribuir positivamente para sua ingestão como parte de uma dieta normal. A melatonina também foi encontrada em quantidades variadas em uvas e vinho.

Nesse contexto, a melatonina, um potente antioxidante que melhora as respostas inflamatórias e o metabolismo energético, demonstrou atenuar as complicações associadas à obesidade por meio

da diminuição das adipocinas inflamatórias, incluindo IL-6, MCP-1, leptina e TNF α . A inibição da glicogênio sintase quinase-3 (GSK3), uma proteína-serina quinase que participa de múltiplas vias de sinalização celular, também reduz a inflamação do TAB, suprimindo a migração de monócitos, favorecendo a apoptose de macrófagos, inativando STAT3 e reduzindo os níveis de AGL ou quimiocinas secretadas pelo tecido adiposo visceral⁷².

6.6 SONO

Evidências epidemiológicas sugerem potencial relação causal entre sono ruim e maiores taxas de ganho de peso que podem estar relacionadas aos efeitos do sono na ingestão alimentar ou na atividade física. No entanto, também há potencial para causa reversa, pois, a obesidade leva a muitas comorbidades, incluindo apneia do sono e síndrome de obesidade-hipoventilação (SOH), que pode atrapalhar o sono⁷³.

Além da saúde do cérebro, há um interesse crescente no papel que o sono pode desempenhar na saúde geral. A secreção do hormônio do crescimento durante o sono pode fornecer um mecanismo para a restauração da periferia e a regulação da função do sistema imunológico. Há dados que sugerem que o sono também é importante para outras funções homeostáticas inflamatórias⁷⁴.

Os efeitos da perda de sono na função imunológica são o aumento de IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa, bem como de leucócitos, principalmente neutrófilos e monócitos, um sinal de ativação do sistema de defesa. Por outro lado, não há alteração dos linfócitos em resposta à perda de sono. Neste sentido, há vários fatores a serem considerados ao associar sono insuficiente ou perturbado à inflamação. Entre eles estão: estresse, nível de atividade, ingestão de refeições, tabagismo, adiposidade e outros fatores metabólicos. Embora os monócitos não sejam a única fonte de IL-6 e TNF-alfa, eles são produtores poderosos, e sugere-se que esta é uma via mecanicista que é ativada pela perda de sono^{73, 74}.

A privação aguda do sono leva a alterações fisiológicas consistentes com o metabolismo lento da glicose. Dentre essas alterações temos a diminuição da tolerância à glicose, redução da sensibilidade à insulina, aumento da produção de glicose e diminuição da sensibilidade periférica à insulina, compatível com efeitos hepáticos e periféricos no metabolismo da glicose^{73, 74}.

Cada hora de sono reduzido obtido pode aumentar em até 12% hsCRP e TNF-alfa circulantes e 9% IL-6. Em obesos, especificamente, o aumento de TNF-alfa pode ser de até 8% para cada hora de sono reduzido. Com isso, parece que o sistema inflamatório é influenciado agudamente pela duração real do sono e, conseqüentemente, a longo prazo também^{73, 74}.

Dessa maneira, fica exposta a relação entre a adiposidade e a inflamação que está ao longo do caminho causal entre os comportamentos do sono e os resultados de saúde.

REFERÊNCIA

- Lobstein T, Brinsden H, Neveux M. World Obesity Atlas 2022. World Obesity Federation. 2022.
- Lee YS, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes & Development*. 2021 Mar 1;35(5-6):307–28.
- Abbas AK, Lichtman AH, Shiv Pillai, Baker DL. *Basic immunology : functions and disorders of the immune system*. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2020.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai SHIV. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2019.
- Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell* [Internet]. 2010 Mar;140(6):771–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410002424>
- Nathan C, Ding A. Nonresolving Inflammation. *Cell*. 2010 Mar;140(6):871–82.
- Alberts B, Al E. *Biologia molecular da celula*. Porto Alegre: Artes Medicas; 2017.
- Dee Unglaub Silverthorn. *Fisiologia humana : uma abordagem integrada*. Porto Alegre, Rs: Artmed; 2017.
- Hajishengallis G, Li X, Chavakis T. Immunometabolic control of hematopoiesis. *Molecular Aspects of Medicine*. 2021 Feb;77:100923.
- Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* [Internet]. 2008;132(4):631–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295580>
- O’Shea JJ, Murray PJ. Cytokine Signaling Modules in Inflammatory Responses. *Immunity*. 2008 Apr;28(4):477–87.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. 2010 Mar;140(6):805–20.
- Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*. 2021 Jun 10;8(15):2004433.
- Farber DL, Netea MG, Radbruch A, Rajewsky K, Zinkernagel RM. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 May 16];16(2):124–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri.2016.13>
- Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, Cominelli F, Donath MY, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. A guiding map for inflammation. *Nature immunology* [Internet]. 2017 Jul 19;18(8):826–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5939996/>
- Kim J, Na H, Kim J-A, Nam J-H. What we know and what we need to know about adenovirus 36-induced obesity. *International Journal of Obesity*. 2020 Jan 15.
- Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2021 May 2];28(4):585–97. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691814000833?via%3Dihub>

Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: An Immunometabolic Perspective. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2016 Dec 12 [cited 2019 Jun 2];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149556/>

Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*. 2014 Dec 23;15(1):57–65.

Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *Journal of Clinical Investigation*. 2007 Jan 2;117(1):175–84.

Deng T, Lyon Christopher J, Minze Laurie J, Lin J, Zou J, Liu Joey Z, et al. Class II Major Histocompatibility Complex Plays an Essential Role in Obesity-Induced Adipose Inflammation. *Cell Metabolism* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2020 Jun 15];17(3):411–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413113000570>

Engin A. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Preadipocytes and Macrophages: Hypoxia Hypothesis. *Obesity and Lipotoxicity*. 2017;305–26.

Murphy AM, Thomas A, Crinion SJ, Kent BD, Tambuwala MM, Fabre A, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation. *European Respiratory Journal*. 2017 Apr;49(4):1601731.

Lee Y, Kim J, Osborne O, Oh D, Sasik R, Schenk S, et al. Increased Adipocyte O₂ Consumption Triggers HIF-1 α , Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Cell* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Apr 9];157(6):1339–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114226/#R9>

Trayhurn P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. *Physiological Reviews*. 2013 Jan;93(1):1–21.

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2011 Jun 1;121(6):2094–101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104761/>

Chun T-H, Hotary KB, Sabeh F, Saltiel AR, Allen ED, Weiss SJ. A Pericellular Collagenase Directs the 3-Dimensional Development of White Adipose Tissue. *Cell*. 2006 May;125(3):577–91.

Hu P, Han Z, Couvillon AD, Kaufman RJ, Exton JH. Autocrine Tumor Necrosis Factor Alpha Links Endoplasmic Reticulum Stress to the Membrane Death Receptor Pathway through IRE1 α -Mediated NF- κ B Activation and Down-Regulation of TRAF2 Expression. *Molecular and Cellular Biology*. 2006 Apr 15;26(8):3071–84.

Urano F, Wang X, Bertolotti A, Zhang Y, Chung P, Harding HP, et al. Coupling of Stress in the ER to Activation of JNK Protein Kinases by Transmembrane Protein Kinase IRE1. *Science*. 2000 Jan 28;287(5453):664–6.

Jais A, Brüning JC. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Jan 3;127(1):24–32.

Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2006 Jun 2;312(5778):1355–9.

Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *British Journal of Nutrition*. 2013 Aug 12;111(3):387–402.

Miller SI, Ernst RK, Bader MW. LPS, TLR4 and infectious disease diversity. *Nature Reviews Microbiology*. 2005 Jan;3(1):36–46.

Winer DA, Winer S, Dranse HJ, Lam TKT. Immunologic impact of the intestine in metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Jan 3;127(1):33–42.

Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 Nov 1;116(11):3015–25.

Oh D, Olefsky J. Omega 3 Fatty Acids and GPR120. *Cell Metabolism*. 2012 May;15(5):564–5.

Han CY, Umemoto T, Omer M, Den Hartigh LJ, Chiba T, LeBoeuf R, et al. NADPH Oxidase-derived Reactive Oxygen Species Increases Expression of Monocyte Chemotactic Factor Genes in Cultured Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Mar;287(13):10379–93.

de Mello AH, Costa AB, Engel JDG, Rezin GT. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Oct 26];192:26–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320517305970>

Nandipati KC, Subramanian S, Agrawal DK. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016 Nov 21;426(1-2):27–45.

Lyons C, Kennedy E, Roche H. Metabolic Inflammation-Differential Modulation by Dietary Constituents. *Nutrients*. 2016 Apr 27;8(5):247.

Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2013 Jul 1;123(7):2764–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696539/>

Lyons C, Roche H. Nutritional Modulation of AMPK-Impact upon Metabolic-Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Oct 9;19(10):3092.

Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *Journal of Clinical Investigation*. 2019 Sep 16;129(10):3978–89.

Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2017 Jan 3;127(1):74–82.

Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022 Jan;55(1):31–55.

Hallenbeck J, Hansson G, Becker K. Immunology of ischemic vascular disease: plaque to attack. *Trends in Immunology*. 2005 Oct;26(10):550–6.

Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005 Apr 21;352(16):1685–95.

Li P, Oh DY, Bandyopadhyay G, Lagakos WS, Talukdar S, Osborn O, et al. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes. *Nature Medicine*. 2015 Feb 23;21(3):239–47.

Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, Zaki MdH, van de Veerdonk FL, Perera D, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Aug 29;108(37):15324–9.

Summers SA. Sphingolipids and insulin resistance: the five Ws. *Current Opinion in Lipidology*. 2010 Apr;21(2):128–35.

Lanthier N, Molendi-Coste O, Horsmans Y, van Rooijen N, Cani PD, Leclercq IA. Kupffer cell activation is a causal factor for hepatic insulin resistance. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2020 Mar 31];298(1):G107-116. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875703>

Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2020 Dec 17;9(1):59–73.

Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007 Feb;21(2):153–60.

Aires MDM. *Fisiologia*. Rio de Janeiro, Rj: Guanabara Koogan; 2018.

Calder PC. Long chain fatty acids and gene expression in inflammation and immunity. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2013 Jul;16(4):425–33.

Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Medicine*. 2011 Jan 9;17(2):179–88.

Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 Is an Omega-3 Fatty Acid Receptor Mediating Potent Anti-inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects. *Cell*. 2010 Sep;142(5):687–98.

Yang CS, Landau JM, Huang M-T, Newmark HL. inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annual Review of Nutrition*. 2001 Jul;21(1):381–406.

Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: An update. *Ageing Research Reviews*. 2017 Oct;39:36–45.

Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, Ruckenstein C, Lee BC, Brace L, et al. Endogenous Hydrogen Sulfide Production Is Essential for Dietary Restriction Benefits. *Cell* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2021 Oct 17];160(1):132–44. Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(14\)01525-6](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(14)01525-6)

Ginwala R, Bhavsar R, Chigbu DI, Jain P, Khan ZK. Potential Role of Flavonoids in Treating Chronic Inflammatory Diseases with a Special Focus on the Anti-Inflammatory Activity of Apigenin. *Antioxidants*. 2019 Feb 5;8(2):35.

AlZaim I, Hammoud SH, Al-Koussa H, Ghazi A, Eid AH, El-Yazbi AF. Adipose Tissue Immunomodulation: A Novel Therapeutic Approach in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020 Nov 17;7.

Hernández Á, Castañer O, Goday A, Ros E, Pintó X, Estruch R, et al. The Mediterranean Diet decreases LDL atherogenicity in high cardiovascular risk individuals: a randomized controlled trial. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017 May 2;61(9):1601015.

Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós R, Doménech M, Estruch R. Relationship between Mediterranean Dietary Polyphenol Intake and Obesity. *Nutrients*. 2018 Oct 17;10(10):1523.

Omidian M, Abdolahi M, Daneshzad E, Sedighiyan M, Aghasi M, Abdollahi H, et al. The Effects of Resveratrol on Oxidative Stress Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*. 2020 May 31;20(5):718–27.

Li T, Li F, Liu X, Liu J, Li D. Synergistic anti-inflammatory effects of quercetin and catechin via inhibiting activation of TLR4-MyD88-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Phytotherapy Research*. 2019 Jan 14;33(3):756–67.

Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Feb 11;22(4):1786.

Askarpour M, Khani D, Sheikhi A, Ghaedi E, Alizadeh S. Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*. 2019 May 16;29(8):2631–47.

Ratsimandresy R, Rappaport J, Zagury J-F. Anti-Cytokine Therapeutics: History and Update. *Current Pharmaceutical Design*. 2009 Jun 1;15(17):1998–2025.

Capel F, Klimcakova E, Viguerie N, Roussel B, Vitkova M, Kovacicova M, et al. Macrophages and Adipocytes in Human Obesity: Adipose Tissue Gene Expression and Insulin Sensitivity During Calorie Restriction and Weight Stabilization. *Diabetes*. 2009 Apr 28;58(7):1558–67.



Gonzalo-Encabo P, Maldonado G, Valadés D, Ferragut C, Pérez-López A. The Role of Exercise Training on Low-Grade Systemic Inflammation in Adults with Overweight and Obesity: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Dec 16;18(24):13258.

Cho JH, Bhutani S, Kim CH, Irwin MR. Anti-inflammatory effects of melatonin: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Dec 26];93:245–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581247/>

Ding C, Lim LL, Xu L, Kong APS. Sleep and Obesity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* [Internet]. 2018 Mar 30;27(1):4–24. Available from: <https://dx.doi.org/10.7570%2Fjomes.2018.27.1.4>

Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2019 Jul 9; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-019-0190-z>

METABOLISMO ÓSSEO NA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-008

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Amanda Ribamar

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)

Adryana Cordeiro

Pós-doutora em Nutrição Humana pelo Programa PPNG/Instituto de Nutrição Josué de Castro da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Ciências pelo Programa de Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Mariana Luna

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(NPqM/UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

RESUMO

É clara a relação entre obesidade e doenças crônicas não transmissíveis. Contudo, há um outro perigo à saúde de indivíduos que, muitas das vezes, não recebe a devida atenção: o desenvolvimento de doenças ósseas. A relação entre obesidade e metabolismo ósseo é complexa, havendo inúmeras interrogantes acerca do assunto. O hábito alimentar, por exemplo, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades, pode também contribuir para elevação da ocorrência de doenças ósseas, como a osteoporose. A expansão do tecido adiposo, que ocorre durante o desenvolvimento e agravamento da obesidade, também pode, por si só, exercer efeitos sistêmicos e locais no que se refere ao metabolismo ósseo, expondo o indivíduo ao desenvolvimento de doenças ósseo-metabólicas. Assim, o presente capítulo irá descrever os principais fatores nutricionais e metabólicos relacionados com essas alterações.

Palavras-chave: Obesidade, Metabolismo ósseo, Tecido ósseo.

1 INTRODUÇÃO

A relação entre obesidade e metabolismo ósseo é complexa e há inúmeras interrogantes acerca do assunto. Especialmente, quando se considera não somente o estágio da vida, mas também se há alguma doença associada, alterações hormonais, alimentação e até mesmo a realização de tratamento médico e/ou cirúrgico para diminuição da prevalência do excesso de peso (SAVVIDIS et al, 2018).

Nesse aspecto, é reconhecido que a inadequação do hábito alimentar, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades, pode também contribuir para elevação da ocorrência de doenças ósseas, como a osteoporose. Sendo assim, alimentação com adequado consumo de nutrientes pode desempenhar função primária no metabolismo e saúde óssea, especialmente no que se refere à proteção. A ingestão em excesso de gordura ou açúcar (frutose, glicose, sacarose), pode repercutir em impacto significativo na integridade óssea (LIAN TIAN et al, 2017) por prejudicar parâmetros ósseo esponjosos, (LIAN TIAN et al, 2017).

Além disso, a expansão do tecido adiposo, que ocorre durante o desenvolvimento e agravamento da obesidade, também pode, por si só, exercer efeitos sistêmicos e locais no que se refere ao metabolismo ósseo. Inúmeros fatores estão associados com tal relação. Consequentemente, expondo o indivíduo ao desenvolvimento de doenças ósseo metabólicas. Assim, o presente capítulo irá descrever os principais fatores nutricionais e metabólicos relacionados com essas alterações.

2 METABOLISMO ÓSSEO

O osso é um tecido considerado dinâmico e apresenta não só funções estruturais, mas também exerce papel de tecido endócrino (STAGI *et al.* 2013; FLORENCIO- SILVA *et al.*, 2015). Por isso, há tamanha importância em conhecer as questões estruturais, moleculares e funcionais desse tecido (FLORENCIO-SILVA *et al.*, 2015). Dentre suas principais funções estão o suporte mecânico para a atividade muscular, a proteção física para os outros tecidos do corpo, assim como atuar como repositores de homeostase mineral sistêmica e controle do balanço ácido-base (KINI; NADEESH, 2012; STAGI *et al.*, 2013).

O tecido ósseo se caracteriza por apresentar um constante *turnover*, que envolve a formação óssea pelos osteoblastos e a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Sendo assim, a homeostase do sistema esquelético é determinada por esse balanço entre a formação e a reabsorção (ANDIA *et al.*, 2006).

Esse *turnover* pode ser influenciado por diversos fatores tanto sistêmicos quanto locais. Com relação aos fatores sistêmicos, podemos citar o estado hormonal, o estado de nutrição, a exposição ao cigarro, ao álcool ou outras drogas, e a inatividade física. Já quanto aos fatores locais podemos citar os fatores de crescimento e as citocinas (ANDIA *et al.*, 2006; STAGI *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2015). Um desbalanço nesse processo de formação e reabsorção pode levar a diversas doenças ósseas como a osteoporose (SILVA *et al.*, 2015).

Sabe-se ainda que esse tecido é formado por uma parte orgânica e outra inorgânica. O colágeno, principalmente o tipo I, as proteoglicanas e as glicoproteínas adesivas são os constituintes

da matriz orgânica, enquanto isso, íons fosfato, cálcio, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato formam a matriz inorgânica (ANDIA et al., 2006; KINI U; NADEESH, 2012).

O processo de osteogênese é composto por três passos básicos, a síntese extracelular de matriz orgânica, a mineralização da matriz, levando à formação óssea e o remodelamento do osso pelo processo de reabsorção e reformação (KINI U. e NADEESH B. N. 2012). Participam destes eventos quatro diferentes tipos celulares que são derivados de duas linhagens. Uma linhagem está relacionada à formação e manutenção óssea, e nela estão os osteoblastos, células de revestimento ósseo e osteócitos. A outra linhagem está relacionada à reabsorção óssea, estando nela os osteoclastos (ANDIA *et al.*, 2006).

Os osteoblastos são células de origem mesenquimal e são responsáveis pela síntese da matriz óssea e sua posterior mineralização. Essas células são também responsáveis pela regulação de osteoclastos e deposição de matriz óssea. Osteoblastos são responsáveis pela síntese da matriz orgânica, que é formada por várias proteínas colágenas e não colágenas, dentre elas, colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina, proteoglicanas, fosfoproteínas e citocinas. A fosfatase alcalina presente em níveis elevados na superfície das membranas citoplasmáticas de osteoblastos e pré-osteoblastos parece, quando liberada, contribuir para o início da mineralização e o progressivo crescimento dos cristais de hidroxiapatita (KINI; NADEESH, 2012).

Essas células passam ainda por transformações morfológicas, que levam à redução da secreção de proteínas, o que significa que os osteoblastos transformaram-se em células de revestimento ósseo, que têm papel essencial na manutenção da matriz óssea, assim como influencia no metabolismo de cálcio e fosfato, troca de substâncias. Podem ainda ser responsáveis pelos eventos que culminam na remodelação óssea (ANDIA *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2015).

Osteoblastos podem terminalmente se diferenciar em osteócitos, ao qual é o tipo celular mais abundante do tecido ósseo. São caracterizados por apresentarem baixa atividade metabólica, já que apresentam queda na quantidade de organelas de síntese e de secreção. Apresentam prolongamentos citoplasmáticos que forma canalículos ósseos, fazendo com que formem uma rede de ligação entre estas células (ANDIA D.C. et al 2006; KINI; NADEESH, 2012).

Os osteoclastos são células formadas pela união de células mononucleadas da linhagem hematopoiética. São as células responsáveis pelo processo de reabsorção óssea (ANDIA et al., 2006; KINI; NADEESH, 2012; SILVA et al. 2015). O fator de crescimento tumoral (TGF- β) e o estrógeno promovem a apoptose dessas células, inibindo a reabsorção óssea. Por outro lado, o paratormônio (PTH) e a interleucina-1 (IL-1), suprimem a apoptose dessas células, o que provoca o prolongamento da reabsorção óssea pelos osteoclastos (ANDIA *et al* 2006).

Durante a desmineralização óssea, algumas proteínas não colágenas são liberadas do tecido ósseo. Dentre essas proteínas estão a osteocalcina, a sialoproteína óssea, a osteonectina/SPARK e a osteopontina (ANDIA *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2015).

3 METABOLISMO ÓSSEO NAS FASES DA VIDA

A massa óssea sofre alterações ao longo de toda a vida, já que o processo de remodelação desse tecido é contínuo. O equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea altera-se nas diferentes fases da vida, com predomínio da formação óssea durante a infância e adolescência e equilíbrio desses processos na vida adulta, com posterior predomínio de reabsorção desse tecido com o passar da idade adulta (STAGI *et al.*, 2013).

O estudo de TANDON *et al.* (2012) demonstra que o crescimento intrauterino e os crescimentos durante a infância e adolescência têm total influência sobre o tamanho do esqueleto, sobre o conteúdo mineral e sobre o desfecho da densidade mineral óssea na vida adulta.

Sabe-se que há ganho de tecido ósseo durante a infância, mas uma grande aceleração desse processo ocorre na fase da adolescência, onde a formação supera a reabsorção óssea. Sendo assim, a infância e a adolescência são períodos essenciais para que se eleve ao máximo a massa óssea (MOSCA *et al.*, 2013)

O estudo de BAXTER-JONES *et al.* (2011) afirma que a adolescência é um período essencial de aquisição de massa óssea, já que nesse período ganha-se uma quantidade desse tecido que equivale ao dobro do que se perderá no período entre os 50 e os 80 anos de idade. Conseqüentemente, um ganho de massa óssea adequado desde o nascimento, mas em especial no período da adolescência, representa uma maior garantia de saúde óssea na vida adulta (TANDON *et al.*, 2012).

Sabe-se que o pico de massa óssea é o máximo desse tecido a qual podemos alcançar. Ao otimizarmos esse pico, ou seja, garantindo um ganho ósseo máximo no período de crescimento, conseguimos reduzir os riscos de fraturas na idade adulta, assim como evitamos o desenvolvimento de osteoporose (WEAVER *et al.*, 2016). Dentre os fatores determinantes para o atingimento ~~de~~ desse ganho máximo de massa óssea podemos citar fatores genéticos, nutrição, status endócrino, atividade física e o estado de saúde durante o crescimento (COSMAN *et al.*, 2014).

Estudos demonstram que o pico de massa óssea é atingido por volta dos 25 e 30 anos de idade, o que demonstra que o ganho de massa óssea permanece independentemente do atingimento do pico de crescimento que ocorre durante a adolescência (MOSCA *et al.*, 2013; GOLDEN *et al.*, 2014). Também é de conhecimento que maior parte desse pico, cerca de 90%, é atingido no período da adolescência, até os 18 anos de idade (BONJOUR *et al.*, 2009; SAWYER; BACHRACH, 2010).

As concentrações de marcadores do metabolismo ósseo variam ao longo da vida e o crescimento ao longo da puberdade é marcado por elevações desses marcadores (THUCMAN *et al.*, 2008). Vale ainda ressaltar que o crescimento ósseo depende não só de hormônio e fatores de crescimento, mas também de hormônios tireoideanos e de esteroides sexuais. (STAGI *et al.*, 2013). Nesse sentido, destaca-se a influência que a maturação sexual tem sobre o metabolismo desse tecido.

4 ADIPOSIDADE CORPORAL: EFEITOS SOBRE O METABOLISMO ÓSSEO

Existem várias vias moleculares, locais e sistêmicas, propostas para confirmar a relação entre tecido adiposo e microambiente ósseo. A ação local envolve, principalmente, a atividade da gordura no microambiente da medula óssea e na interação com outras células ósseas. Já em relação aos fatores sistêmicos tem-se, por exemplo, o envolvimento da leptina e citocinas pró-inflamatórias (BERMEO *et al.*, 2014).

O efeito do tecido adiposo sobre o metabolismo ósseo varia de acordo com sua distribuição. Têm sido evidenciados possíveis efeitos benéficos quando avalia-se o tecido subcutâneo, enquanto o visceral parece resultar em efeitos adversos. Essa diferença da funcionalidade pode ser mediada pelos menores níveis de leptina e maiores de adiponectina e citocinas pró-inflamatórias no tecido visceral (GILSANZ *et al.*, 2009; RUSSELL *et al.*, 2010).

A principal integração molecular, central e periférica, entre tecido adiposo e osso ocorre por ação da leptina sobre o hipotálamo, com efeitos diretos e indiretos sobre atividade dos osteoblastos e osteoclastos, que alteram o metabolismo ósseo (SAVVIDIS *et al.*, 2018).

Nesse contexto, estudo *in vitro* destaca que a leptina estimula a diferenciação de células estromais em osteoblastos, aumentando sua produção, e inibe a osteoclastogênese, sem afetar os osteoblastos maduros (Cornish *et al.*, 1999; Thomas *et al.*, 2002). É reconhecido que a leptina é um hormônio semelhante a citocina, produzido principalmente por adipócitos e, assim, apresenta seu aumento na mesma proporção da elevação das células gordurosas. No entanto, indivíduos com obesidade, apesar de ter aumento de suas concentrações, podem desenvolver menor sensibilidade à ação desse hormônio (SAVVIDIS *et al.*, 2018).

Além disso, é sugerido que o aumento da gordura visceral está associado com resistência à insulina, que também pode exercer efeitos adversos sobre o metabolismo ósseo (Fulzele *et al.*, 2010). É reconhecido que a insulina pode promover diferenciação dos osteoblastos, através do seu receptor e também a produção de osteocalcina, proteína da matriz óssea não colágena que regula o metabolismo do cálcio, energético e glicêmico (SAVVIDIS *et al.*, 2018).

O próprio processo inflamatório, comum nos indivíduos com obesidade, pode aumentar a resposta do cortisol ao tecido adiposo e às citocinas inflamatórias, como TNF-alfa, aumentando a

ação do hormônio sobre o osso, através do aumento da expressão de 11 β -HSD1, enzima que converte a cortisona, glicocorticóide inativo, a cortisol, glicocorticóide ativo (Tomlinson et al, 2000). O local de expressão de 11 β -HSD1 nos osteoblastos é regulado por citocinas inflamatórias (IL-1 β e TNF- α).

Além da distribuição visceral ou subcutânea, as células adiposas também podem ser encontradas na medula óssea. O tecido adiposo da medula óssea pode ser um depósito de gordura distinto, cuja importância foi comprovada na interação osso-gordura. A adipogênese nesse local pode ocorrer durante o curso da vida, e após expansão, torna-se um depósito heterogêneo, com adipócitos que divergem em seu fenótipo e em sua resposta a estímulos, de acordo com a localização.

Os adipócitos na medula óssea parecem ser prejudiciais aos fatores parácrinos que modulam a formação e função de osteoblastos e osteoclastos. Quando comparado com outros depósitos de gordura, pode apresentar maiores impactos negativos sobre alterações ósseas. Portanto, está associado à perda de densidade mineral óssea (DMO), em especial durante o envelhecimento, menopausa e outras condições metabólicas (HARDOUIN et al, 2016). No entanto, a anatomia e as dificuldades de acesso aos adipócitos da medula óssea ainda dificultam o entendimento sobre a contribuição relativa das secreções do tecido adiposo da medula, em comparação com tecido adiposo periférico (HARDOUIN et al, 2016).

De forma geral, é bem reconhecido que as adipocinas e ácidos graxos livres (AGL), liberados por adipócitos, podem interferir na remodelação óssea ou [hematopoiese](#) [hematopoese](#). A importância fisiopatológica do tecido adiposo sobre a integridade óssea refere-se principalmente à participação das adipocinas sobre os processos de deposição e reabsorção (Gómez-Ambrosi et al, 2008).

Sendo assim, um fator que também deve-se ter atenção refere-se especialmente à redução do peso corporal resultante da cirurgia bariátrica, pois pode haver alteração no padrão de secreção dessas adipocinas (Gómez-Ambrosi et al, 2008). Ademais, o tecido esquelético pode ser considerado um órgão endócrino com efeitos não somente no controle do peso, mas também na homeostase da glicose, por meio de ações de fatores derivados do osso, como osteocalcina e osteopontina (Gómez-Ambrosi et al, 2008).

Em face às inúmeras ferramentas para avaliação da obesidade, a literatura refere que em elevado índice de massa corporal (IMC), o excesso de adiposidade pode ter efeitos protetores sobre estrutura óssea (SAVVIDIS et al, 2018). Nesse sentido, destaca-se que o IMC é utilizado como uma maneira de analisar o risco de fratura. Inclusive, sugere-se que sua elevação pode estar associada com menor risco de fratura futura (SAVVIDIS et al, 2018). Uma meta-análise evidencia que, possivelmente, quanto menor o IMC, maior o risco de todas as fraturas, independentemente da idade e do sexo, e que depende da DMO (DE LAET et al, 2005). No entanto, em seguimentos específicos,

como em mulheres pós-menopausa, esse maior IMC não reduz o risco de todos os tipos de fraturas (COMPSTON et al, 2011).

A literatura evidencia que indivíduos com obesidade podem ter maior DMO quando comparado àqueles com peso adequado (KNAPP et al, 2012). Tanto a massa magra quanto a massa gorda podem contribuir para esse resultado, tendo em vista que estudos encontram correlação positiva com DMO e parâmetros da microarquitetura óssea, quando avaliado por tomografia computadorizada quantitativa (MADEIRA et al, 2014; EDWARDS et al, 2015). Diante desse resultado, é possível que a massa gorda não seja o principal fator que contribui para aumento da força óssea, e sim a massa magra, tendo em vista sua associação com adaptação osteogênica (KIM et al, 2014; MOSCA et al, 2014).

A massa magra parece ser determinante para microarquitetura, geometria e metabolismo ósseo, quando comparada à massa gorda (SORNAY-RENDU et al, 2013). O tecido adiposo, por sua vez, pode ter características diferentes a depender de sua localização: subcutânea ou visceral, como observado anteriormente. Este último tem característica mais pró-inflamatória, portanto, pode ter correlação inversa com DMO (ZHANG et al, 2015). No entanto, achado contrário também tem sido relatado em que o aumento da DMO pode ser acompanhado pela elevação da gordura visceral (LIU et al, 2017).

Em adolescentes, o tecido visceral tem sido inversamente associado com força óssea na tíbia e rádio quando avaliada por tomografia computadorizada quantitativa, apenas nas meninas; sendo mais pronunciado nas mais jovens (GLASS et al, 2017). Além de alterações no que concerne à composição corporal, aspectos como idade, e portanto, inerente ao crescimento, podem ter um efeito negativo mais pronunciado sobre o osso (POLLOCK et al, 2011).

Além disso, as alterações dos hormônios gastrointestinais em razão desse processo de aumento da adiposidade corporal, como o polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP-1) também merecem destaque. Ambos são liberados a partir de diferentes células enteroendócrinas, após a ingestão de nutrientes. Tais hormônios podem ter efeitos que vão além da fisiopatologia da obesidade. Estudos destacam possíveis funções no armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo e metabolismo ósseo. Revisão recente conclui que as incretinas desempenham um papel significativo, porém complexo, na fisiopatologia do metabolismo ósseo, afetando tanto a formação quanto a reabsorção (GRAMMA TIKI et al, 2019).

5 DISTÚRBIOS ÓSSEOS NA OBESIDADE

5.1 ALTERAÇÕES DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, OSTEOPOROSE E OSTEOPENIA

A osteoporose é a doença óssea mais comum em humanos, representando um grande problema de saúde pública. Sua prevalência aumenta conforme há aumento da idade média da população, e o processo de remodelação óssea tem papel essencial em seu desenvolvimento (COSMAN *et al.*, 2014).

Conforme anteriormente citado, é sugerido na literatura que o aumento do IMC está correlacionado à maior DMO (Qiao *et al.*, 2020). Esta, por sua vez, é utilizada como critério para identificação de condições como osteopenia e osteoporose, segundo a WHO (2004). Para isso, é utilizado o score-T, que expressa a DMO do indivíduo na forma de desvio padrão, comparado com o valor médio de um indivíduo jovem saudável (Quadro 1).

A associação entre IMC e DMO indica possível papel protetor da obesidade sobre o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Uma das hipóteses para tal explicação seria de que o maior peso corporal exerce maior estímulo mecânico sobre a estrutura óssea, ativando osteoblastos e, conseqüentemente, a formação óssea. É importante ressaltar que esse efeito existe principalmente em ossos responsáveis pela sustentação do peso.

Quadro 1. Utilização do T-score da densidade mineral óssea para identificação de osteopenia e osteoporose

T-score para Densidade Mineral Óssea	Classificação
$\leq -1,0$	Adequada
$-1,0 < T < 2,5$	Osteopenia
$\geq 2,5$	Osteoporose

Fonte: WHO, 2004

Contudo, de forma semelhante à maioria dos prejuízos à saúde associados à obesidade, a adiposidade e sua distribuição corporal parecem ter papel essencial nos desfechos, independentemente do peso em si. Enquanto sugere-se que a gordura subcutânea tem efeito protetor sobre a estrutura óssea, a visceral parece estar associada inversamente com a DMO. Assim, tem sido observado aumento do risco de osteoporose em indivíduos com maior acúmulo de gordura na região abdominal (Kawai *et al.*, 2012; Pahk *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2011).

Tal associação pode ser explicada pela atuação do tecido adiposo visceral disfuncional, que aumenta estímulos pró-inflamatórios, conforme já citado anteriormente. Estes, por sua vez, influenciam no metabolismo ósseo, favorecendo o processo de reabsorção e, conseqüentemente, redução da DMO (Liu *et al.*, 2020; Pahk *et al.*, 2020).

No que se refere à temática de osteoporose, osteopenia e gordura corporal, a maioria dos estudos disponíveis são realizados com mulheres pós menopausa. Tal fato se deve ao maior risco de desenvolvimento da doença nesse grupo, que apresenta um conjunto específico de características

endócrinas, como a redução do estrogênio, e corporais, como o aumento do acúmulo de gordura abdominal, associado ao prejuízo ósseo (Milisic et al., 2019).

Em estudo que avaliou mulheres pós menopausa com e sem osteoporose, foi observado que aquelas com diagnóstico da condição apresentavam maior atividade metabólica do tecido adiposo visceral e maior circunferência de cintura, se comparadas com as não diagnosticadas. Além disso, a elevação da razão entre a atividade metabólica do tecido adiposo visceral para a do subcutâneo se mostrou um importante fator preditivo do desenvolvimento da condição, e foi associado ao aumento de marcadores de inflamação sistêmica, como a Proteína C Reativa. Isso sugere papel protetor da gordura subcutânea, e deletério da visceral, em tal população, através das vias inflamatórias anteriormente discutidas nesse capítulo (Pahk et al., 2020).

Cabe destacar também que, nessas mulheres, devido à queda da produção ovariana de estrogênio, o tecido adiposo, pela ação da aromatase, se torna a principal fonte de estrogênio no organismo. Tal mecanismo pode estar envolvido no efeito protetor da gordura subcutânea sobre o desenvolvimento da osteoporose, já que, além disso, esta tem caráter menos pró-inflamatório que a visceral (Pahk et al., 2020).

Em um grande estudo que avaliou aproximadamente 3000 indivíduos, de ambos os sexos, com idade acima de 40 anos, resultados semelhantes também foram observados. O acúmulo de gordura abdominal, avaliado pela circunferência de cintura, foi associado à redução do Conteúdo Mineral Ósseo, não só em mulheres pós menopausa, mas também em mulheres pré-menopausa e homens (Kim et al., 2011). De forma semelhante, em mulheres jovens (15 a 25 anos), o acúmulo de gordura visceral também foi identificado como prejudicial à força e estrutura ósseas (Gilsanz et al., 2009)

Além do risco para alterações da DMO, a distribuição de gordura corporal também parece estar associada à gravidade do acometimento da saúde, uma vez que os distúrbios ósseos já se encontram instalados. Já foi sugerido que indivíduos com obesidade osteosarcopênica (sarcopenia + osteopenia/osteoporose) e acúmulo de gordura predominantemente visceral, apresentavam maior risco de fraturas e pior perfil inflamatório e metabólico, se comparados àqueles na mesma condição, porém com acúmulo predominantemente subcutâneo. Novamente, a hipótese levantada para explicar tal relação se baseia no caráter pró-inflamatório e estimulador da reabsorção óssea atribuído ao tecido adiposo visceral (Perna, 2018).

5.2 OSTEOARTRITE

A osteoartrite, doença articular mais prevalente na população geral, se caracteriza pelo desgaste da cartilagem articular, juntamente com alterações ósseas. Está associada à redução da qualidade de vida do paciente e comprometimento funcional (Haq et al., 2003; Rezende et al., 2013).

Ao contrário da osteoporose, essa condição tem sua prevalência aumentada conforme há elevação no IMC. Acomete 2 a cada 3 indivíduos com obesidade e uma vez já instalada, o aumento do IMC está associado com o agravamento das suas consequências clínicas (Murphy et al., 2008; Raud et al., 2020).

O excesso de peso é um dos principais fatores de risco para osteoartrite. Isso ocorre devido à elevada carga mecânica sobre as articulações, principalmente aquelas responsáveis por suportar o peso corporal, como as dos joelhos. Esse estresse mecânico está relacionado a danos à cartilagem, ao osso subcondral e à sinóvia, três principais alvos acometidos pelos mecanismos patológicos da condição (Rezende et al., 2013).

A excessiva carga mecânica sobre as articulações inicia o desenvolvimento da osteoartrite e contribui para seu agravamento, comprometendo integridade e funcionalidade das estruturas que a compõem. Estão envolvidos em tal processo danos superficiais à cartilagem da articulação, que evoluem para manifestações mais profundas, com perda da proteção e exposição tanto da porção não calcificada de cartilagem e quanto do osso subcondral. Além disso, a sobrecarga biomecânica também está associada a outros prejuízos sobre o osso subcondral, como o estímulo ao processo de remodelação e redução do volume ósseo e da DMO (Chen et al., 2020).

Alterações na membrana sinovial, fina camada de células que reveste internamente as articulações, têm sido referidas como principais causas de dor na artrite reumatoide, e estão envolvidas em sua fisiopatologia. O líquido sinovial de indivíduos com obesidade parece apresentar maior concentração de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8 e TNF-alfa, se comparados àqueles em eutrofia. E, no desenvolvimento da doença, processo inflamatório na membrana e líquidos sinoviais, já foram associados a dores articulares, degradação da cartilagem e reabsorção do osso subcondral, contribuindo para seu agravamento (Chen et al., 2020).

Embora ainda não esteja clara a relação, há a sugestão, na literatura, de que a distribuição de gordura corporal também influencie no desenvolvimento da osteoartrite. Aumento da circunferência de cintura, indicativa de acúmulo central de gordura, por exemplo, tem sido positivamente associado ao risco e agravamento de osteoartrite e suas manifestações clínicas, em indivíduos com obesidade. Os mecanismos propostos para tal efeito, até então, se baseiam no caráter pró-inflamatório desse padrão de distribuição de gordura corporal, contribuindo para os mecanismos fisiopatológicos envolvidos (Gill et al., 2017; Vasilic-Brasnjevic et al., 2016).

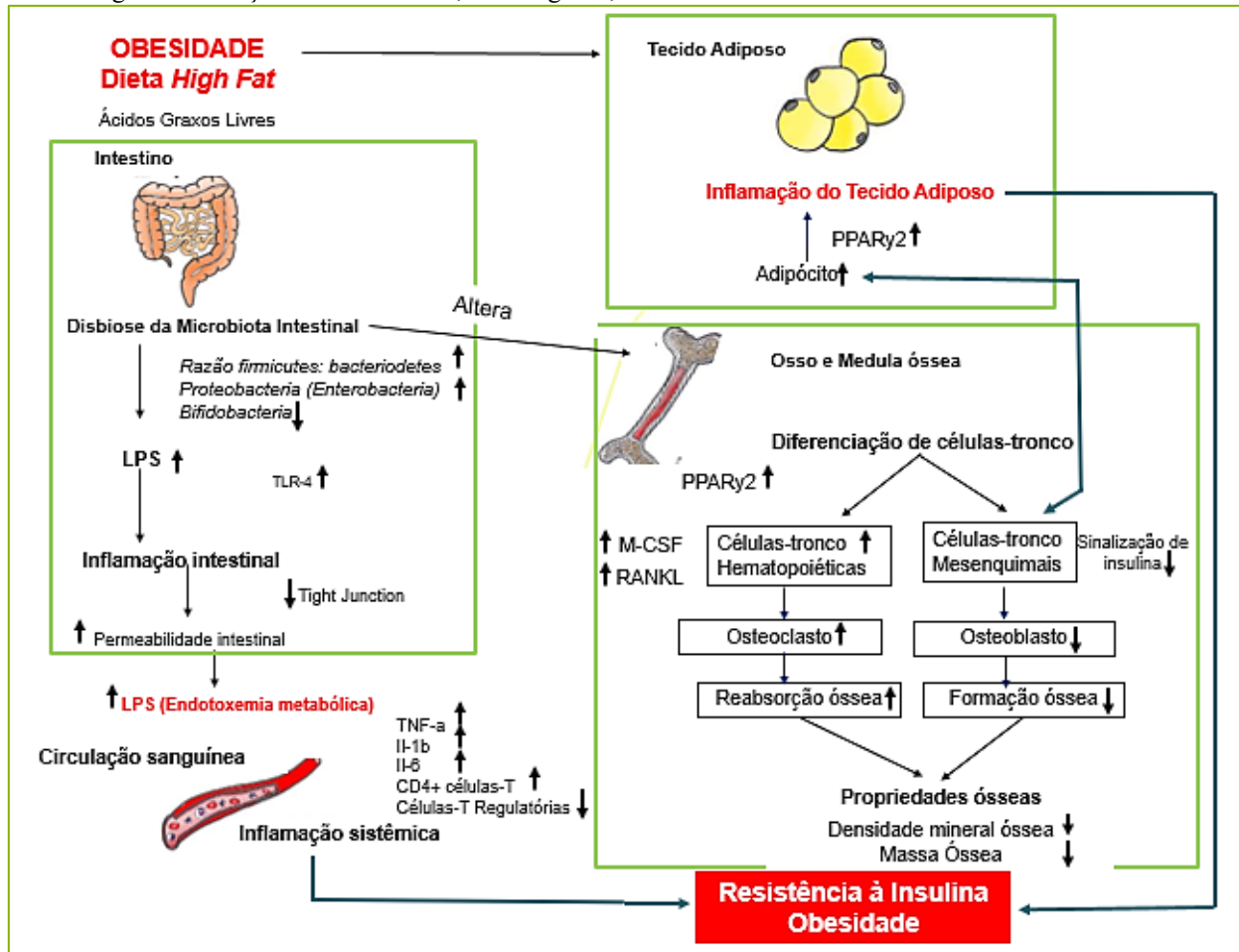
6 MICROBIOTA INTESTINAL NA OBESIDADE E SEUS IMPACTOS NA SAÚDE ÓSSEA

Sabe-se que a presença da obesidade afeta negativamente a saúde óssea e nesse contexto cada vez mais se debate o papel da microbiota intestinal. Nesses indivíduos observa-se o quadro de disbiose intestinal, caracterizado pelo desbalanço do seu microbioma, com aumento da concentração de firmicutes e redução de bacteroidetes, comparado aos eutróficos, principalmente quando há padrão dietético hiperlipídico (*high fat*) (Eaimworawuthikul et al., 2017).

Similar a composição da microbiota intestinal do indivíduo com a obesidade, os indivíduos com osteoporose apresentaram maior concentração de firmicutes e menor concentração de bacteroidetes comparado aos indivíduos controle (sem osteoporose) (Wang et al., 2017), desse modo a disbiose intestinal tem sido correlacionada a menor saúde óssea e presença de osteoporose (fig. 1) (Eaimworawuthikul et al., 2017).

Outro fator associado é a integridade da mucosa e a função de barreira intestinal, que na obesidade se encontram reduzidas, resultado da menor expressão das proteínas intestinais denominadas *tight junctions* (Eaimworawuthikul et al., 2017). Uma permeabilidade intestinal comprometida pode contribuir para menor saúde óssea e para osteoporose, por aumento da absorção de toxinas, redução da disponibilidade de nutrientes, translocação de lipopolissacarídeos (LPS), endotoxemia metabólica, resistência à insulina e maior inflamação sistêmica (Figura 1.) (Rizzoli & Biver, 2020).

Figura. 1. Relação entre obesidade, dieta high fat, microbiota intestinal e saúde e metabolismo ósseo.



Fonte: Eaimworawuthikul et al. (1) Adaptado por Ribamar (2020).

Legenda: TNF-α= Fator de Necrose Tumoral Alfa; IL-1β= Interleucina 1 beta; IL-6= Interleucina 6; LPS= Lipopolissacarídeo; TLR-4= Toll-Like Receptor 4; PPARγ2= Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama 2; M-CSF= Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos; RANKL= Ligante Receptor Ativador do Fator Nuclear-κβ.

A influência da microbiota intestinal sob o metabolismo ósseo e de como tais fatores são modulados via dieta, ainda não foram completamente elucidados e estabelecidos. Tal relação começou a ser observada por meio de estudos experimentais com camundongos *germ free* (GF), onde os mesmos apresentaram aumento da massa óssea, redução de osteoclastos e células precursoras, CD4 (+) e citocinas inflamatórias no osso e na medula óssea em comparação aos camundongos criados convencionalmente (Wang et al., 2017). Camundongos GF também apresentaram melhor microestrutura com maior volume ósseo relativo, área cortical e número trabecular e após transplante de microbiota houve redução da DMO trabecular e da área cortical, trazendo a possível atuação da microbiota intestinal na saúde óssea (Rizzoli & Biver, 2020). Corroborando com tais achados, estudo aponta que a utilização de prebióticos e probióticos associaram-se a aumento da massa óssea e a utilização isolada de probióticos específicos poderiam regular IGF-1, TNF-α e IL-1β, o que resultaria em alterações na formação e crescimento ósseo (Wang et al., 2017).

Os principais mecanismos apontados nessa relação vão além do aumento da absorção de minerais envolvidos na saúde óssea (Ca, Mg, P, vitamina K, Vitamina B), e envolvem manejo do pH intestinal, barreira intestinal (LPS), sistema imunológico (Il-6, TNF-a e osteoclastogênese), eixo cérebro-intestino, com liberação de hormônios como a serotonina, e metabólitos microbianos, que são os produtos derivados da microbiota, dentre eles o estrogênio e os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como butirato.

Para melhor compreensão dos mecanismos interligados, iniciaremos abordando sobre os mecanismos associados a utilização dos prebióticos e posteriormente falaremos sobre os probióticos.

Os prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que beneficiam a saúde do hospedeiro, ao modificar a composição e atividade da microbiota intestinal (Chen et al., 2017). Dados disponíveis sugerem eficácia dos frutooligossacarídeos (FOS), inulina, galactooligossacarídeos (GOS), derivados de lactose e fibra de milho solúvel sob a saúde óssea, e dentre eles, os GOS, a inulina e amido resistente associaram-se a maior absorção de minerais como zinco, cálcio e magnésio, processo importante na regulação da DMO e prevenção da perda óssea (Chen et al., 2017,5).

O primeiro mecanismo (Fig. 2) associado a utilização de prebióticos, relaciona-se ao aumento do crescimento das bactérias benéficas após o consumo, onde a utilização de 20 g/dia associou-se à aumento da Bifidobacteria e dos Lactobacillus e redução dos coliformes (Rizzoli & Biver, 2020,5). Além dessa alteração na composição do microbioma intestinal, ocorrerá a formação dos metabólitos microbianos, com produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) via fermentação e hidrólise, que por sua vez, se associaram a inibição do número e da atividade de osteoclastos, com prevenção da reabsorção óssea, e estímulo a formação óssea via promoção da sinalização em células estromais, levando à proliferação e diferenciação em osteoblastos, ambos mecanismos envolvem a interação dos AGCC com as células Treg (Rizzoli & Biver, 2020). Outro mecanismo subjacente é a redução do pH intestinal e tal acidificação evitaria a ligação do cálcio com metabólitos como fitatos e oxalatos, o que aumentará a sua disponibilidade para absorção e posterior mineralização óssea (Wishner & Castillo, 2018).

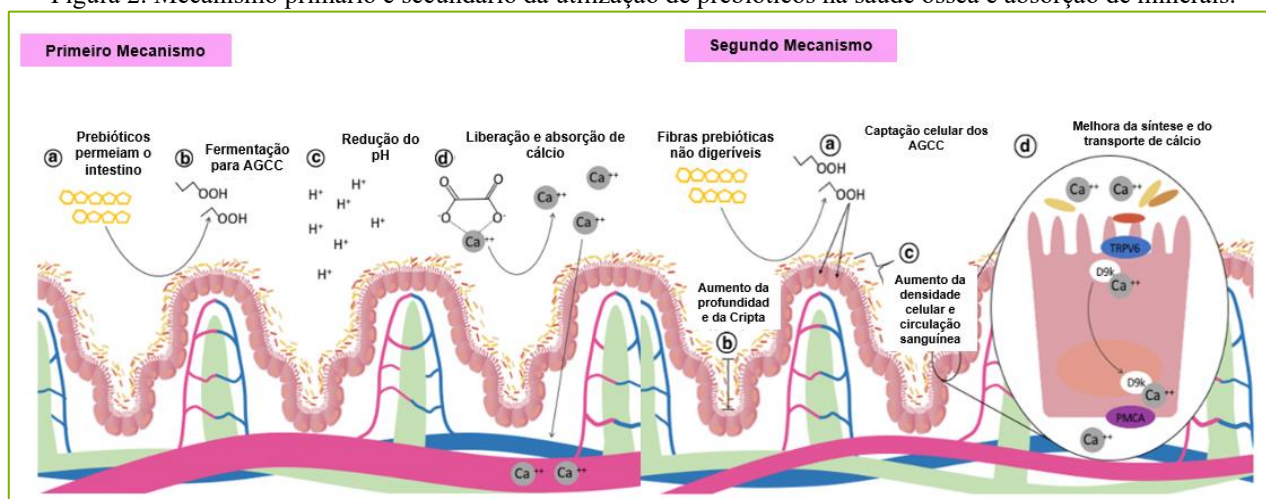
O segundo mecanismo (Fig.2) se dá por aumento da densidade celular, da profundidade da cripta intestinal e do fluxo sanguíneo após consumo de prebióticos e se acredita que esse processo aumentará a área de superfície intestinal e favorecerá a absorção de minerais. Essa alteração morfológica, pode ser decorrente a maior produção dos AGCC, já que o butirato é a fonte de energia mais utilizada pelos colonócitos. E essa maior produção associada ao aumento da superfície intestinal correlacionaram-se a maior expressão da calbindina D9K, proteína transportadora de cálcio, cecal e no cólon, ou seja, ocorrerá aumento do transporte de cálcio pela via de sinalização (Wishner & Castillo, 2018). E nesse contexto, quando há maior absorção de cálcio poderá ocorrer redução da

produção do hormônio paratireoide (PTH), reduzindo o processo de reabsorção óssea (Rizzoli & Biver, 2020).

Os metabólitos microbianos como os AGCC, também podem afetar indiretamente a DMO, por influenciar na função de fatores endócrinos relacionados ao metabolismo ósseo, como o peptídeo YY e o peptídeo 1 semelhante ao glucagon, ambos secretados pelas células L endócrinas, sendo o primeiro um hormônio gastrointestinal associado negativamente à DMO total e do quadril em mulheres na pré-menopausa (Chen et al., 2017).

Dentre os AGCC, o butirato ganha destaque por sua atuação na redução da osteoclastogênese via supressão da via de sinalização do ligante receptor ativador do fator nuclear-kB RANKL, além de desempenhar papel importante na formação e mineralização óssea por influenciar as vias de sinalização de Runx e osteoprotegerina, também conhecida como fator inibidor da osteoclastogênese (Chen et al., 2017).

Figura 2. Mecanismo primário e secundário da utilização de prebióticos na saúde óssea e absorção de minerais.



Fonte: Whisner et al. Adaptado por Ribamar (2020).

Legenda: AGCC= Ácido graxo de cadeia curta; Ca^{+2} = Cálcio.

O terceiro mecanismo, se dá pelo eixo intestino-cérebro, no qual cepas microbianas intestinais foram relacionadas à produção de serotonina periférica, de modo que, é descrito que a serotonina derivada do intestino (g5HT) influenciada pela microbiota, seria reguladora da massa óssea e os AGCC aumentariam sua síntese, o que resultaria em interação com células ósseas com redução da proliferação de osteoblastos, via ativação de receptor acoplado à proteína G da serotonina 6 (5-HT6R), em pré-osteoblastos, o que traz como possível estratégia terapêutica para melhora da saúde óssea a regulação de g5HT (Wishner & Castillo, 2018). Contudo, tal relação ainda é controversa e precisa ser melhor elucidada visto que estudos experimentais com ratos ovariectomizados

demonstraram que a inibição de g5HT por inibição da enzima triptofano-hydroxilase-1 preveniu a perda óssea (Villa et al., 2017).

O estrogênio é um hormônio fortemente relacionado ao metabolismo ósseo, de modo que quando há a redução de seus níveis séricos, ocorre aumento da inflamação por maior liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1) via células T e reabsorção óssea por ativação de células imunológicas que promovem a diferenciação e atividade dos osteoclastos (Quach & Britton, 2017, D'Amelio & Sassi, 2018).

A relação entre a utilização de prebióticos e os AGCC com a sinalização hormonal e imunológica ainda não está completamente estabelecida, todavia, é descrito na literatura que os AGCC podem estar envolvidos na sinalização hormonal relacionada à saúde óssea e nesse cenário os flavonoides regulados pela microbiota intestinal, alterariam os níveis de estrogênio não-ovarianos, propiciando melhora da saúde e metabolismo ósseo, visto que, a redução do estrogênio é um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento de osteoporose na menopausa (D'Amelio & Sassi, 2018). Na tabela 1. é apresentado as principais evidências quanto ao uso de prebióticos na modulação da saúde óssea em estudos experimentais em ratos e em humanos.

Tabela 1. Principais evidências quanto ao uso de prebióticos na saúde óssea

Estudos Experimentais em Animais			
Estudo	Participantes	Intervenção	Desfecho
Weaver et al. (9)	75 ratos Sprague-Dawley machos de 4 semanas de idade.	Suplementação 0, 2, 4, 6 ou 8% de GOS por peso por 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do pH cecal • Aumento de bifidobactérias; • Aumento da absorção e retenção de cálcio e magnésio; • Aumento da resistência do fêmur e da tíbia; • Maior densidade total do osso distal e trabecular; • Maior DMO volumétrica da área e da tíbia proximal;
Estudos em Humanos			
Abrams et al.(10)	100 adolescentes de ambos os sexos o sexo feminino (50 em cada grupo) Saúde óssea avaliada por DEXA.	8g de inulina mais oligossacarídeo (intervenção) ou maltodextrina (placebo) por um ano.	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção de cálcio significativamente maior no grupo intervenção (p=0,001) comparado ao placebo. • Após um ano aumento da DMO (p=0,01) do e conteúdo mineral ósseo
Whisner et al. (11)	31 adolescentes do sexo feminino	Suplementação de GOS (0, 2,5, 5 g/dia) por 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 10% na absorção fracionada de cálcio na fase tardia (24-36 horas) • Aumento das bifidobactérias.

Whisner et al. (12)	24 adolescentes de ambos os sexos	Suplementação de fibra de milho solúvel 0 g/dia (grupo controle) ou 12g/dia (intervenção) por 2-3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 12% na absorção fracionada de Cálcio. • Estendendo a suplementação por período de um ano: Adicional de 15,1g de cálcio ósseo ou 1,8% do cálcio total ou conteúdo mineral ósseo
---------------------	-----------------------------------	---	--

No que se refere a utilização dos probióticos na saúde óssea, os mecanismos associados não foram completamente compreendidos, mas parecem envolver alteração no microbioma intestinal, modificações na função de barreira intestinal e impacto no sistema e nas células imunológicas.

Nesse sentido, é descrito que *Lactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium longum* podem aumentar a DMO via elevação da absorção de minerais como cálcio, magnésio e fosfato, além de desempenharem essencial papel na síntese de vitamina B e K que atuam na regulação da saúde óssea, e de atuar no metabolismo de ácidos biliares, que desempenham papel importante no controle da absorção de cálcio (Chen et al., 2017).

A composição do microbioma intestinal também influencia o nível do pH, no qual, um pH mais baixo é necessário para melhor absorção de minerais, especialmente do cálcio (Chen et al., 2017). Desse modo, em estudo experimental com camundongos ao utilizar o probiótico *Lactobacillus reuteri* houve redução significativa da osteoclastogênese e da reabsorção óssea, com prevenção da perda óssea. Resultados semelhantes foram observados com outras cepas como *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus paracasei* (Chen et al., 2017,8).

Em relação a permeabilidade intestinal, estudo experimental observou que a permeabilidade induzida por utilização de antibióticos foi prevenida pela administração de *Lactobacillus reuteri*, mas não com *Lactobacillus rhamnosus* e *Escherichia coli* não patogênica, maior integridade de barreira intestinal associa-se a inflamação sistêmica reduzida e melhor saúde óssea (Schepper et al., 2019).

Em humanos, a administração oral do *Lactobacillus reuteri* elevou a concentração de 25(OH)D, sem efeito em outras vitaminas lipossolúveis e melhorou o perfil lipídico de adultos hipercolesterolêmicos. Os mecanismos associados ainda não foram completamente compreendidos, mas parecem ser explicados pela elevação da produção do ácido láctico de 7-desidrocolesterol e maior expressão dos receptores de vitamina D (Rizzoli & Biver, 2020). Do mesmo modo, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus plantarum*, aumentaram a expressão do receptor de vitamina D em células epiteliais intestinais de camundongo e humanas (Rizzoli & Biver, 2020).

Diante desse cenário, a modulação da microbiota do paciente com obesidade parece ser um dos pilares para manejo e manutenção da saúde óssea, padrões dietéticos do tipo mediterrâneo, rico em fibras, laticínios fermentados e polifenóis, estiveram associados a mudanças na microbiota e benefícios a saúde, dentre eles, redução do risco de fraturas (Rizzoli & Biver, 2020), a utilização de

20 g/dia de prebióticos também associou-se à modulação do microbioma da microbiota intestinal com aumento de lactobacillus e bifidobacteria (Wishner & Castillo, 2018) e cepas como *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, e *Lactobacillus praeacasei* parecem ser promissores na modulação da microbiota intestinal e maior absorção de micronutrientes envolvidos na saúde óssea (Rizzoli & Biver, 2020).

7 MICRONUTRIENTES E METABOLISMO ÓSSEO

7.1 VITAMINAS

7.1.1 Vitamina D

A vitamina D é considerada um pré-hormônio obtido em menor parte via dieta, já que as fontes são escassas, e em maior parte via pele. Encontra-se no organismo majoritariamente na forma de 25(OH)D (calcidiol), mas também pode estar sob a forma de ergocalciferol (vitamina D₂) (FULEIHAN *et al.*, 2015). É originada na pele a partir de moléculas de 7-deidrocolesterol via radiação ultravioleta do tipo B, seguida por isomerização dependente de temperatura, havendo formação de colecalciferol. Após esta conversão, o colecalciferol é transportado até o fígado pela proteína ligadora de vitamina D (*vitamin D binding protein* - DBP), e lá é convertido em 25(OH)D. Esta é transportada agora até os túbulos proximais renais via DBP onde é finalmente convertida em 1,25(OH)₂D, que equivale a forma ativa dessa vitamina. (BIKLE, 2012; ALSHAHRANI; ALJOHANI, 2013; MAEDA *et al.*, 2014).

O tempo de exposição solar necessário para a síntese cutânea ideal da vitamina D pode variar de acordo com a hora do dia, a estação do ano, a latitude, a altitude, as condições climáticas, a poluição atmosférica, por diminuir a absorção de fótons UVB, a cor da pele, a idade, o IMC, a área do corpo exposta e uso de medidas de proteção solar (WACKER; HOLICK, 2013).

Indivíduos de pele negra possuem maior pigmentação de melanina e por isso são 90% menos eficientes na produção de vitamina D cutânea em comparação com os indivíduos de pele branca. A utilização de filtro solar com fator de proteção 30, aplicado adequadamente, também pode reduzir de 95% a 99% a síntese cutânea da vitamina D (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). Diante da influência de tantos fatores, é difícil estabelecer um tempo padrão de exposição solar diária necessário para atingir um adequado estado dessa vitamina (WACKER; HOLICK, 2013).

Linos *et al.* (2012) ao analisarem dados do estudo transversal *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) quanto a diferente associação entre roupas com proteção solar, uso de sombra e uso de protetor solar com relação aos níveis de 25(OH)D, observaram que indivíduos de pele branca que se protegeram da luz solar ficando em locais com sombra, ou utilizando

roupas de manga longa podem apresentar menores níveis séricos de 25(OH)D e estar em risco de deficiência de vitamina D

Estudos demonstram que indivíduos com exposição solar limitada, como os idosos, têm maior dependência das fontes dietéticas para manter o estado ideal de vitamina D, seja por meio do aumento do consumo de alimentos ricos ou fortificados com vitamina D ou por meio de suplementação (SAMBROOK *et al.*, 2012; PITTAWAY *et al.*, 2013). Apesar disso, ainda não está clara qual dose de suplementação de vitamina D corresponde à quantidade de radiação UVB exposta, no que diz respeito à eficiência para aumentar as concentrações séricas de 25(OH)D (SCHUCH *et al.*, 2009).

A vitamina D tem papel essencial no metabolismo ósseo. O calcitriol, hormônio derivado desse micronutriente, é responsável por controlar a absorção e distribuição do cálcio em nosso organismo. Além disso, essa vitamina estimula o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo e a reabsorção renal de cálcio, assim como garante a manutenção da homeostase desse mineral. A vitamina D pode ainda estimular a maturação de precursores de osteoclastos, assim como influenciar na formação e reabsorção óssea. Sua forma ativa é ainda capaz de inibir os níveis séricos de PTH via mecanismo de feedback negativo e aumento dos níveis de cálcio sérico (BATES; HAMER; MISHRA, 2010; ALSHAHRANI; ALJOHANI, 2013; BRINGEL *et al.*, 2014).

A deficiência de vitamina D faz com que menos cálcio esteja disponível para o processo de mineralização óssea, o que leva à um aumento da produção de PTH, provocando um hiperparatireoidismo secundário, o que consequentemente provoca um elevado turnover ósseo, provocando a perda de massa óssea (LIPS; SCHOOR, 2011).

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) recomenda que o status de vitamina D seja determinado pelas concentrações séricas de sua forma 25(OH)D, a qual se trata de um indicador mais de suprimento do que um indicador de função, além de ser um metabólito de boa estabilidade e longa meia vida. Dentre os fatores que tem influência sobre as concentrações séricas de 25(OH)D podemos citar a etnia, a ingestão de vitamina D, a exposição solar, a adiposidade, a idade e a atividade física (TACHER; CLARKE, 2011; MAEDA *et al.*, 2014).

Segundo o *Institute of Medicine* (IOM, 2011), a RDA para essa vitamina tanto para crianças e adolescentes, quanto para adultos é de 600 IU/d, o que corresponde a 20 ng/ml de 25(OH)D. A SBEM recomenda ainda que são desejáveis concentrações séricas acima de 30 ng/ml de 25(OH)D para que os benefícios dessas vitaminas sejam mais evidentes, sendo concentrações séricas abaixo desse valor já consideradas como deficiência. Nesses casos, recomenda-se a suplementação de valores superiores a 30 ng/ml da forma 25(OH)D, garantindo-se que não se desenvolva hiperparatireoidismo secundário (MAEDA *et al.*, 2014).

Em revisão sistemática realizada por Hilger *et al.* (2013), onde foram avaliados estudos em todo mundo em que os níveis séricos de 25(OH)D fossem medidos, observou-se uma grande variação no status dessa vitamina entre as diferentes populações do mundo, porém notou-se que mais de um terço dos estudos avaliados reportaram valores de 25(OH)D abaixo de 50nmol/l, o equivalente a 20ng/ml de 25(OH)D circulante.

Looker *et al.* (2011) analisaram dados dos anos de 2001 a 2006 do estudo transversal NHANES, a qual foi designado para monitorar a saúde e o estado nutricional da população norte americana não institucionalizada. O estudo demonstrou que um quarto da população norte americana estava em risco de inadequação para níveis séricos de 25(OH)D, e que 8% da população estava em risco para a deficiência dessa vitamina.

Estudo realizado por Brito *et al.* (2013), em que se buscou demonstrar indicações da magnitude da deficiência de vitamina D na América Latina e no Caribe, observou-se que a prevalência de deficiência de vitamina D ainda não é considerada um problema de saúde pública nessas regiões do mundo (prevalências entre 5% e 19,9%), porém as prevalências de insuficiência dessa vitamina foram consideradas em alguns países como problema suave (prevalências entre 20% e 39,9%) e moderado de saúde pública, e em outros como problema severo de saúde pública (prevalências superiores a 40%).

Estudos revelam ainda a existência de associação entre a obesidade e a deficiência de vitamina D, tanto em adultos quanto em adolescentes (SMOTKIN-TAGORRA *et al.*, 2007; GUASCH *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2013). Concentrações reduzidas dessa vitamina são frequentemente observadas em indivíduos obesos (BROCK *et al.*, 2010; GANJI *et al.*, 2012) e, esses apresentam o dobro do risco para o desenvolvimento da deficiência quando comparados a indivíduos eutróficos (FORREST; STUHL DREHER, 2011). Fish *et al.* (2010) demonstraram que a vitamina D está inversamente relacionada ao IMC, indicando que obesidade é fator de risco para sua deficiência.

Estudo realizado por Vimala *et al.* (2013) buscou explorar a causalidade e direção da relação entre IMC e 25(OH)D usando marcadores genéticos como variáveis instrumentais. Foram utilizadas informações de 21 coortes de adultos, com um total de 42.024 participantes. Observou-se que o aumento de 1 Kg/m² no IMC foi associada à redução de 1,15% da concentração de 25(OH)D. O estudo também sugere que o IMC maior leva à diminuição de 25(OH)D, enquanto os efeitos das baixas concentrações de 25(OH)D com o aumento do IMC são provavelmente pequenos.

Sugere-se que uma das causas da deficiência de 25(OH)D em indivíduos obesos possa estar relacionada à presença de receptores no tecido adiposo, o que causaria o aprisionamento da vitamina nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade para os tecidos alvo (FISH *et al.*, 2010). Adicionalmente, sua demanda pode estar aumentada devido ao componente inflamatório causado

pela própria obesidade. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo aumenta a capacidade de sintetizar moléculas com ação pró-inflamatória, as adipocinas, que têm como função a regulação do apetite e do balanço energético, imunidade, inflamação e resposta de fase aguda (BULLÓ *et al.*, 2003).

O conjunto de fatores que envolvem a hipertrofia dos adipócitos, a produção de adipocinas, a redução da oxigenação do tecido adiposo e a presença de endotoxinas no sangue levam ao aumento da infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Segundo Bulló *et al.*, (2003), a condição inflamatória responde de forma proporcional ao aumento da adiposidade corporal, ou seja, quanto maior o número e o tamanho dos adipócitos, maior a produção de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda, entre elas a leptina e a PCR. Parece existir forte relação positiva entre estas, sugerindo que desempenham importante papel de ligação entre mecanismos inflamatórios e metabólicos.

A composição corporal parece interferir na síntese e no metabolismo da vitamina D, motivo pelo qual indivíduos obesos tendem a ter concentrações séricas mais baixas que a população não obesa (FORREST; STUHLREHER, 2011). Campos *et al.* (2012) avaliaram a influência da gordura visceral e subcutânea na densidade mineral óssea (DMO) de adolescentes pós-puberes e, foi observado que a gordura visceral exerce efeito negativo sobre a massa óssea, enquanto que a subcutânea influencia de forma positiva nesta variável apenas em meninos e, sugere que essas formas opostas de interação do tecido adiposo com a massa óssea ocorram pelas diferenças na expressão e secreção das adipocinas. Estudo realizado por Carrillo *et al.*, (2013) mostraram relação inversa mais forte entre 25(OH)D e o perímetro abdominal em indivíduos obesos, do que quando relacionado à gordura corporal total.

As orientações da Sociedade de Endocrinologia Americana sugerem a necessidade de maior ingestão de vitamina D em adultos obesos (HOLLCK *et al.*, 2011), no entanto as diretrizes pediátricas não recomendam o ajuste de doses de vitamina D para a prevenção ou tratamento da DVD em crianças e adolescentes obesos.

É possível que a associação entre obesidade e baixas concentrações de vitamina D seja influenciada também por fatores comportamentais, pois indivíduos obesos, sobretudo com obesidade grave, parecem ter menor exposição ao sol por mobilidade limitada; redução da prática de atividade ao ar livre; maior uso de vestuário e, em alguns casos, uso de protetor solar (GEMMEL *et al.*, 2009). Mourão *et al.* (2005) observaram que indivíduos obesos apresentavam resposta atenuada à irradiação quando comparados aos eutróficos, com 57% a menos na taxa de conversão de 7-deidrocolesterol a colecalciferol (D3).

Além disso, a presença da esteatose hepática, frequente nos indivíduos obesos, pode contribuir para redução das concentrações séricas de 25(OH)D, principal forma de circulação da vitamina D, uma vez que a sua formação depende da hidroxilação do colecalciferol (vitamina D3) que ocorre no fígado (COMPHER *et al.*, 2008).

7.1.2 Vitaminas do Complexo B

Embora o cálcio e a vitamina D tenham sido amplamente estudados como nutrientes essenciais na fisiologia óssea, vários outros nutrientes também podem desempenhar papéis fisiológicos importantes na promoção da saúde óssea [4, 5] As vitaminas do complexo B são um grupo de nutrientes que foram investigados por seus possíveis papéis na saúde óssea e no risco de fraturas. As vitaminas B em geral são cofatores das enzimas envolvidas nas vias metabólicas produtoras de energia para carboidratos, gorduras e proteínas. As vitaminas B também desempenham um papel importante na manutenção das funções do sistema nervoso.

Existem vários estudos sobre vitaminas B e saúde óssea, com foco em B9 (folato) e B12 (cobalamina). No entanto, cada vitamina B específica também tem outros papéis na fisiologia óssea.

Já é bastante discutido o papel das vitaminas do complexo B no metabolismo ósseo. A deficiência de vitamina B6, B12 e ácido fólico pode gerar um aumento nas concentrações de homocisteína, já que esses micronutrientes funcionam como co-fatores nas reações de degradação desse aminoácido. Sabe-se que a homocisteína tem a capacidade de interferir negativamente na formação do tecido ósseo, estimulando a atividade osteoclástica. Ela pode ainda inibir a ação da enzima lisiloxidase, interferindo assim na ligação cruzada entre fibras de colágeno, o que pode levar à formação de um tecido frágil (COUSSIRAT *et al.*, 2012; FRATONI; BRANDI, 2015). Estudo sugere que uma dieta rica em vitamina B12, vitamina B6 e folato ou suplementação dessas vitaminas reduz de forma significativa os níveis plasmáticos de homocisteína, que atualmente tem sido apontada como um fator de risco para osteoporose e fraturas ósseas (Caroline *et al.*, 2012).

Estudo realizado por Gjesdal *et al.*¹¹ envolvendo 4.766 indivíduos observou que mulheres com baixas concentrações séricas de folato e elevadas concentrações de homocisteína tinham mais probabilidade de apresentar fratura de quadril. No mesmo estudo, a hiper-homocisteinemia foi considerada fator de risco para fraturas em ambos os sexos. Além dos achados citados, os autores verificaram que a presença do genótipo TT do gene MTHFR, em indivíduos com baixas concentrações de folato, aumentava em duas vezes as chances de fraturas, quando comparados com aqueles com genótipo VV, que tinham elevados níveis de folato. A presença de hiper-homocisteinemia promoveu redução na densidade mineral óssea do fêmur ao DXA e diminuição em 2% na

ultrassonometria de calcâneo. Dessa forma, constatou-se que a hiper-homocisteína está associada com o aumento do *turnover ósseo* e, conseqüentemente, com diminuição da DMO. (31)

Caroline Coussirat; Caroline Batista; Rodolfo Herberto Schneider; Thais de Lima Resende; Carla Helena Augustin Schwanke, Vitamins B12, B6, B9, and homocysteine and their relation with bone mass Rev. bras. geriatr. gerontol. vol.15 no.3 Rio de Janeiro July/Sept. 2012

Poucos estudos examinaram as associações entre a Riboflavina (B2) e os resultados na saúde óssea em humanos. Três estudos realizados entre populações caucasianas analisaram a ingestão dietética de vitaminas B e encontraram uma interação entre o *polimorfismo do gene C677T da metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR)* e a ingestão de B2 em relação à densidade mineral óssea (DMO) ou ao risco de fratura [23, 31, 41]. Embora a ingestão dietética de vitaminas B, DMO ou risco de fratura não tenha diferido entre os três genótipos (*CC*, *CT* e *TT*) do polimorfismo do gene *MTHFR*, houve uma interação entre o polimorfismo do gene *MTHFR* e B2 associado à DMO [23, 31] e risco de fratura em mulheres [41]. A DMO do colo do fêmur e da coluna lombar foi mais baixa entre as mulheres com menor ingestão de riboflavina e genótipo *TT* [23, 31]. No estudo de Roterdã, o maior risco de fratura também foi relatado entre as mulheres que estavam na menor ingestão de B2 e no genótipo *TT* [41]. O mecanismo proposto sobre a riboflavina e a saúde óssea está relacionado à forma coenzimática flavina adenina dinucleotídeo (FAD), que é um cofator para a enzima *MTHFR*. Estudos sugerem que a atividade reduzida da chamada enzima *MTHFR* termolábil observada no genótipo *TT* é devida à perda inadequada de seu cofator B2, e que indivíduos com o genótipo *TT*, por sua vez, têm atividade reduzida da enzima *MTHFR* apenas na presença de status B2 insuficiente [63]. Como o nível mais alto de homocisteína foi encontrado nesses participantes com o genótipo *TT* e com baixa ingestão de B2, essa vitamina pode interagir com o polimorfismo do gene *MTHFR* para afetar as células ósseas através dos efeitos da hiper-homocistinemia [64].

Um estudo transversal entre mulheres japonesas mostrou uma correlação significativa positiva entre a ingestão alimentar de Niacina (B3) e DMO em mulheres na pré-menopausa [68]. Outro estudo de caso-controle entre mulheres coreanas na pós-menopausa sugeriu que o menor risco de osteoporose foi encontrado em mulheres no quartil de menor consumo de niacina, mas não houve diferença significativa no risco entre mulheres nos dois quartis superiores [69]. No Estudo de Saúde Chinês de Cingapura, nenhuma associação aparente foi encontrada entre a ingestão de B3 e o risco de fratura de quadril.

Os estudos epidemiológicos que relacionam a Piridoxina (B6) à saúde óssea ou ao risco de fraturas são limitados. Um relatório inicial afirmou que os pacientes com fratura de quadril tinham piridoxina sérica significativamente menor em comparação com os pacientes ambulatoriais saudáveis [72]. Até agora, três estudos prospectivos de coorte encontraram papéis independentes de B6 na massa óssea e / ou risco de fratura [37, 39, 42]. O Estudo de Roterdã mostrou que uma menor ingestão alimentar de B6 estava associada a menor DMO e maior risco de fraturas [37], enquanto o Estudo de Osteoporose de Framingham relatou que um nível mais baixo de B6 no plasma estava associado a maior perda óssea e risco de fratura de quadril [39]. O papel da vitamina B6 no risco de fratura parecia ser independente da DMO e da homocisteína, porque um ajuste adicional para essas duas variáveis não afetou substancialmente as estimativas de risco [37, 39]. No Estudo de Saúde Chinês de Cingapura, a ingestão alimentar de B6 foi inversamente relacionada ao risco de fratura de quadril após o ajuste para outros fatores de risco [42]. Um estudo transversal realizado por Holstein e colegas [27] em uma pequena amostra de pacientes submetidos à artroplastia do quadril relataram que níveis mais baixos de folato sérico, vitamina B6 e B12 foram significativamente associados a níveis mais baixos de osteocalcina (marcador de formação óssea). Os níveis reduzidos de vitamina B6 e folato foram associados à estrutura óssea debilitada, indicada pelo número e espessura trabeculares reduzidos. No entanto, não foram encontradas associações entre vitaminas B e DMO ou homocisteína. Eles concluíram que a deficiência de B6 e folato pode estar relacionada a propriedades ósseas alteradas, independentemente da homocisteína [27].

No Estudo de Saúde Chinês de Cingapura, encontramos uma associação inversa dose-dependente entre a ingestão alimentar de B6 e o risco de fratura de quadril entre mulheres, mas não entre homens. Além disso, essa associação estava presente entre as mulheres sem histórico de diabetes, mas foi atenuada e não significativa entre as mulheres com diabetes. Esse achado indicou que gênero e diabetes podem modificar a influência de B6 no risco de fratura de quadril [42]. B6 pode atuar como um regulador dos hormônios esteróides, incluindo estrogênio, através da modulação da ativação transcricional para regular as ações fisiológicas dos receptores hormonais [73, 74]. Como o estrogênio desempenha um papel substancial na renovação óssea [75] e B6 podem potencialmente modular o estrogênio, isso pode explicar, pelo menos em parte, o efeito protetor de B6 no risco de fratura de quadril foi observado apenas em mulheres e não em homens. O diabetes mellitus é um fator de risco para fratura de quadril, alterando a integridade biomecânica do osso e levando à deterioração mecânica e diminuição da força óssea [76, 77]

7.1.3 Vitamina K

A vitamina K é uma vitamina lipossolúvel descoberta em 1929 por Henrik Dam. No tecido hepático desempenha papel fundamental na síntese de fatores de coagulação, de modo que sua atuação na coagulação sanguínea é bem estabelecida na literatura, enquanto no tecido ósseo, evidências de sua atuação começaram a surgir apenas nos últimos 20 anos (14).

Pode ser encontrada de formas distintas, de modo que a vitamina K1 (filoquinona) está presente predominantemente nos alimentos de origem vegetal como vegetais verdes e hortaliças, enquanto a vitamina K2 (menaquinona), é encontrada em alimentos de origem animal e fermentados (14,15).

A vitamina K2 possui vários subtipos que diferem no comprimento da cadeia lateral que pode variar de 1 a 13 resíduos de isopreno insaturado, desse modo são denotadas de MK-4 a MK-13, onde na sigla MK-n o n reflete o número de resíduos de isopreno na cadeia lateral. Com exceção da MK-4 todas as demais podem ser sintetizadas por ação das bactérias presentes no cólon (14,15). A vitamina k1 pode ser convertida em menaquinona-4 (MK-4) e armazenada em tecidos extra-hepáticos quando administrada em via oral ou enteral (14).

Quando existe função biliopancreática normal a vitamina K1 é absorvida no intestino delgado, e a K2 (MKs) no cólon. Ambas são transportadas por quilomícrons pelo sistema linfático. A maior parte da vitamina k1 será armazenada no fígado e o restante transportado a vias extra-hepáticas pelo VLDL, enquanto as MKs são transportadas pelo LDL, com exceção da MK-4 que sofre esse transporte por ambos (15).

Há um rápido *turnover* hepático, que em situações de ingestão restritiva de vitamina k ocasiona esgotamento das reservas hepáticas de vitamina k1, contudo, independentemente da dose consumida, 20% é excretada via urinária após três dias, e de 40 a 50% é excretada pelas fezes. Esse catabolismo demonstra a rápida depleção das reservas hepáticas principalmente entre os indivíduos com baixo consumo de vitamina K (16,17).

No cenário da obesidade, diversos nutrientes lipossolúveis como vitaminas A, D e E têm sido associados a redução de concentrações séricas por armazenamento no tecido adiposo, no entanto, no que diz respeito a vitamina K pouco se discutia sobre essa relação, desse modo, recentes estudos começaram a se debruçar em investigar essa relação.

Em estudo experimental com ratos, diferentes formas de vitamina K foram identificadas no tecido adiposo, sugerindo esse sequestro e armazenamento (19). Confirmando tais achados, Shea et al., (18), ao realizar biópsia do tecido adiposo subcutâneo e visceral de pacientes submetidos ao *bypass* gástrico, encontrou deposição de vitamina K1 no tecido adiposo visceral (1756112 nmol/kg) e subcutâneo (148,2671,8 nmol/kg), e associação inversa entre percentual de gordura corporal e

concentração plasmática de vitamina K1 em mulheres, independentemente da ingestão dietética de alimentos fonte. Além disso, maior percentual de gordura corporal associou-se à maiores concentrações circulantes de protrombina carboxilada em ambos os sexos, indicativo de menor utilização hepática de vitamina K. Desse modo, se observou altas concentrações de vitamina K no tecido adiposo dos participantes com obesidade e conforme o percentual de gordura se elevava, as concentrações séricas de vitamina K eram reduzidas (18).

A vitamina K2 parece exercer funções no processo de adipogênese, onde atuaria na supressão da expressão do gene *Pparg2*, regulador chave da promoção desse processo, desse modo, acredita-se que a vitamina K2 possa ser responsável pela regulação da adipogênese via proteína quinase A (PKA) (20).

Diante desse cenário, os indivíduos com elevada adiposidade corporal parecem fazer parte de um grupo de risco para desenvolvimento de menores concentrações séricas de vitamina K e maior comprometimento da saúde óssea.

De modo que, estudo experimental com ratos com obesidade induzida por dieta *high fat*, relatou que a deterioração óssea desencadeada pela obesidade, foi revertida pela suplementação de vitamina K via modulação das atividades dos osteoblastos e osteoclastos (21).

Em humanos, baixa concentração e baixo consumo de vitamina K1 e K2 (MK-7), acompanhado de altas concentrações de osteocalcina subcarboxilada associaram-se a aumento do risco de fraturas (22). Enquanto a suplementação de vitamina K2 por mulheres com osteoporose, aumentou a DMO da cintura e do quadril, via apoio à atividade osteogênica, inibição da atividade osteoclástica e da expressão da catepsina K (23).

Como visto, a vitamina K desempenha importante papel na manutenção da saúde óssea, e um dos principais mecanismos dessa relação encontram-se fundamentados na sua atuação como cofator da enzima gama carboxilase, que ativa proteínas óssea dependentes de vitamina K, como a osteocalcina, proteína Gla de matriz (proteína MGP), proteína S e *growth-arrest-specific gene 6* (gas 6) (14).

As proteínas Gla apresentam habilidade de ligação de cálcio, enquanto a osteocalcina é essencial na regulação da matriz óssea, por sua elevada afinidade pelo cálcio e hidroxiapatita, e por sua interação osteoclastos-osteoblastos, mineralização óssea e homeostase do cálcio (14,22).

A vitamina K além de atuar como cofator, parece apresentar função reguladora da transcrição, com regulação da osteoblastogênese e a osteoclastogênese por meio da via de transdução de sinal do fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Desse modo, por atuar na supressão de NF- $\kappa\beta$ de maneira independente de γ -carboxilação, a vitamina K auxilia na formação óssea, por estímulo a osteoblastogênese, e reduz a reabsorção, por inibição da osteoclastogênese (14).

É descrito na literatura que a ingestão adequada de vitamina K dietética é necessária para redução das taxas de perda óssea e que uma vez as necessidades alcançadas, não há benefício em ingestão ou suplementação adicional (22). Contudo, quando avaliou-se a concentração sérica de vitamina K, foi observado menores concentrações entre os indivíduos com maior percentual de gordura corporal independentemente do consumo dietético (18), o que levanta a hipótese de que nesses pacientes a necessidade de consumo dietético para alcançar a adequação sérica pode ser superior à dos indivíduos com menor percentual de gordura.

No que se refere a suplementação, são utilizadas diferentes formas de vitamina K e no geral, estudos japoneses utilizam MK-4, estudos europeus MK-2 e americanos vitamina K1, além das diferentes formas de vitamina K, alguns estudos realizam suplementação de vitamina K associada a outros micronutrientes, como vitamina D e cálcio (15), no que se refere a dosagem, observa-se em sua maioria a utilização de vitamina K1 em dose < 5 mg / dia, MK-4 (45 mg/dia) ou MK-7 (180-360 µg / d) (24). Entretanto, os resultados da suplementação sobre a saúde óssea ainda são conflitantes.

A suplementação de 5 mg de vitamina K1 por período de 2 a 4 anos em mulheres pós-menopáusicas com osteopenia associado a cálcio e vitamina D não demonstrou efeitos sob a DMO do quadril e da coluna comparado a suplementação isolada de cálcio e vitamina D (25). Em contrapartida, suplementação de 1 mg de vitamina K1 associado a vitamina D e cálcio em mulheres pós-menopáusicas, demonstrou redução da perda óssea no colo femoral comparado a suplementação de vitamina D e cálcio isolados (26). Similarmente, a suplementação de 200 mg de vitamina K1 por dois anos resultou em aumento da DMO no rádio ultra distal (27).

Outros estudos reforçam que a suplementação de vitamina D e cálcio parecem ser mais eficazes quando associados a vitamina K. De modo que a suplementação de 100 mcg de vitamina K1 ou k2 (MK-7), associado a 800 mg/dia de cálcio e 10 mcg de vitamina D3, resultou em melhora significativa da DMO da coluna lombar comparado a suplementação isolada de cálcio e vitamina D (28). Similarmente, Cheung et al. (25), observaram que no grupo com suplementação de 5 mg de Vitamina K1 (associado a vitamina D e cálcio) não houve nenhuma ocorrência de fratura de quadril enquanto no grupo suplementado apenas com vitamina D e cálcio ocorreu relato de fratura de quadril.

Em relação a vitamina K2 (MK-4), a suplementação associou-se a efeito benéfico na DMO da coluna vertebral, colo do fêmur, geometria óssea e incidência de fratura clínica (29,30), e em mulheres na pós-menopausa a suplementação de MK-7 reduziu a perda óssea na coluna e no colo do fêmur, com melhora da geometria óssea e redução da perda de altura das vértebras (31).

Todavia, os resultados também são conflitantes, já que dois ensaios clínicos que avaliaram a suplementação de MK-4 (32) e MK-7 (33) não observaram efeitos benéficos em relação a DMO total (33), do quadril (32,33), e da coluna, geometria ou marcadores de remodelação óssea (32).

Similarmente, a suplementação de 45 mg de vitamina K2 (MK-4) por três anos não se associou a prevenção de novas fraturas vertebrais (34).

São necessários mais estudos para elucidação das recomendações dietéticas necessárias para adequação entre os indivíduos com obesidade, todavia, uma dieta saudável rica em alimentos vegetais, deve ser encorajada nesses pacientes, visto que tal padrão dietético trará não apenas a vitamina K, mas outros nutrientes protetores a saúde óssea como o cálcio, magnésio, potássio e fitoquímicos.

7.2 MINERAIS

Sabe-se que a liberação e a deposição de minerais na matriz óssea são determinadas pela atividade de determinados hormônios. A liberação do PTH na corrente sanguínea ativa os osteoclastos, e conseqüentemente ocorre a liberação de minerais na corrente sanguínea. Já a liberação de calcitonina, provoca a ativação de osteoblastos, o que leva à deposição de minerais no tecido ósseo (BRINGEL *et al.*, 2014).

7.2.1 Cálcio

A matriz mineral óssea é composta em grande parte por cálcio e fósforo (BATES; HAMER; MISHRA, 2010). O cálcio é elemento essencial para o processo de mineralização óssea e 99% desse mineral encontra-se em nosso organismo na forma de cristais de hidroxiapatita, que são estruturas cristalinas formadas por fosfato de cálcio ao redor da matriz orgânica de colágeno, estando o outro 1% localizado nos espaços intra e intercelulares. Por isso, é responsável pela garantia da integridade estrutural, assim como regulação da função metabólica do tecido ósseo. Pode ainda estar envolvido em diversas outras funções como transmissão de impulsos nervosos, contração muscular, coagulação sanguínea, secreção hormonal, e adesão intercelular (COBAYASH, 2004; GÓMEZ; HENRÍQUEZ; 2011; BLAINE *et al.*, 2015; BRINGEL *et al.*, 2014).

Cerca de 45 a 50% do cálcio sanguíneo apresenta-se ligado a proteínas, sendo 80% deste ligado à albumina e 20% ligado à globulina. Mesma proporção de cálcio sanguíneo encontra-se na forma ionizada, e o restante apresenta-se sob forma complexada junto acitrato, fosfato e/ou sulfato (PAIXÃO; BRESSAN, 2010)

O cálcio obtido via dieta entra na circulação a partir de sua absorção intestinal, onde cerca de 70 a 80% ocorre no íleo. Esse micronutriente pode ser absorvido no intestino via transporte passivo ou ativo. A via paracelular (transporte passivo) é a principal via de absorção de cálcio, e ocorre ao longo de todo o intestino, mas em especial nas partes mais distais desse tecido. Essa via sofre influência indireta do calcitriol, já que este é capaz de alterar a estrutura de junções intracelulares a

partir da ativação da proteína quinase C, o que as torna mais permeáveis, facilitando a passagem desse mineral (KOPIC; CHRISTAKOS *et al.*, 2011; GEIBEL, 2013; BLAINE *et al.*, 2015).

A via transcelular de transporte de cálcio ocorre principalmente no duodeno e no jejuno, é dependente de energia e de transportador específico, a proteína calbindina, a qual é produzida pelo estímulo direto do calcitriol sobre as células intestinais. Quando a ingestão de cálcio é baixa, a calbindina contribui para sua absorção. À medida que o consumo aumenta, há saturação desse componente, aumentando a absorção por difusão passiva. A absorção ativa acontece de forma mais eficiente no duodeno e no jejuno proximal, locais onde há presença de calbindinae onde a acidez é maior (BUENO; CZEPILEWSKI, 2008; CRISTAKOS *et al.*, 2011; BLAINE *et al.*, 2015).

O metabolismo de cálcio é regulado, em grande parte, pelo sistema endócrino, onde a vitamina D e o PTH promovem equilíbrio constante de sua concentração sérica promovida pela rápida liberação da reserva óssea (SOUBERBIELLE *et al.*, 2010).

A secreção de PTH é determinada pela concentração sérica de cálcio iônico. Quando a concentração plasmática desse mineral diminui, há estímulo a produção de PTH e calcitriol. O PTH atua induzindo atividade enzimática no rim, para que haja aumento da reabsorção tubular de cálcio, ativação da reabsorção óssea e aumento do trabalho de osteoclastos. Além disso, atua ativando a vitamina D para que esta aumente a absorção de cálcio no intestino (WACKER; HOLICK, 2013).

O PTH e a vitamina D atuam sinergicamente na reabsorção tubular renal e na mobilização das reservas de cálcio ósseo. A vitamina D é um potente estimulador do transporte de cálcio pela atuação no receptor e na proteína transportadora de cálcio e a concentração sérica de PTH está diretamente relacionada ao consumo de cálcio, concentração sérica de vitamina D e idade. O PTH também possui papel importante na interação cálcio e fósforo (NAKANE *et al.*, 2007; ADAMI *et al.*, 2008; CRISTAKOS *et al.*, 2011).

Segundo o *Institute of Medicine* (IOM, 2011), a RDA para esse mineral possui variações segundo a faixa etária e segundo sexo. Dos 9 aos 18 anos as recomendações são de 1300 mg/dia para ambos os sexos. Dos 19 aos 70 anos recomenda-se a ingestão de 1000 mg/dia para homens. Para mulheres, as recomendações são de 1000 mg/dia dos 19 aos 50 anos, e de 1200 mg/dia a partir dos 51 anos.

Além da sua ingestão adequada, a absorção do cálcio da dieta depende de vários fatores para sua adequada utilização, entre eles o consumo de vitamina D e fósforo, a presença de ácido fítico e oxalato nos alimentos fonte, a ingestão elevada de proteína e sódio, consumo de cafeína e refrigerantes. Esses fatores podem interferir na absorção e excreção desse mineral, o que pode favorecer a redução da densidade mineral óssea (HOLICK, 2012).

7.2.2 Fósforo

O fósforo tem também papel essencial na manutenção da massa óssea. Pode ainda ter papel importante na estrutura celular, na regulação de processos celulares, e na manutenção da homeostase ácido-base. A manutenção da homeostase desse mineral é essencial para o funcionamento do organismo, no qual é encontrado na forma de ânion fosfato (PENIDO; ALON, 2012; LEE; CHO, 2015).

Cerca de 70% do fósforo no organismo encontra-se sob a forma de fosfato inorgânico. A maioria do fosfato é ultrafiltrável, e aproximadamente 85% é reabsorvido no túbulo proximal vinculado ao transporte de sódio/potássio e a um co-transporte sódio/fósforo. O PTH é o principal regulador da eliminação de fosfato, inibindo a reabsorção tubular. Já a vitamina D tem efeito similar, porém menos importante (MANGHAT *et al.*, 2014).

Os níveis séricos de fosfato inorgânico são essenciais para a atividade de osteoblastos e osteócitos no processo de mineralização óssea, já que trata-se de um dos componentes requeridos para a formação de cristais de hidroxiapatita da matriz extracelular. O fósforo, juntamente ao cálcio, participa da fase mineral do osso, onde 85% do fósforo total do organismo está depositado sobre as proteínas da matriz óssea, dando rigidez ao tecido e conferindo suas propriedades mecânicas de proteção e sustentação (PENIDO; ALON, 2012; SHOBEIRI *et al.*, 2013; MANGHAT *et al.*, 2014).

Os principais reguladores hormonais da homeostase do fosfato são a vitamina D, fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) e o PTH. Quando ocorre um desequilíbrio de fosfato tanto o FGF-23 quanto o PTH são liberados para que haja a correção do balanço desse mineral. O PTH provoca a reabsorção de fosfato do tecido ósseo e diminui sua reabsorção nos túbulos proximais renais, e indiretamente estimula a produção de calcitriol. Este tem efeito direto sobre o transporte de fosfato na parede intestinal, facilitando a absorção desse mineral. Em condições fisiológicas normais, a absorção líquida de fosfato é mais linear com teor de fósforo dietético. Sua absorção é prejudicada quando está sob a forma quelada com cátions, como cálcio ou alumínio (GUASCH *et al.*, 2012; WACKER; HOLICK, 2012; SHOBEIRI *et al.*, 2013).

Por seus mecanismos hormonais de regulação, a calcemia e a fosfatemia tendem a mover-se em sentido oposto, mantendo um produto constante, exceto quando existe déficit de vitamina D. Sendo assim, proporções semelhantes de cálcio e fosfato são necessárias para adequada mineralização óssea, estima-se que a otimização desses elementos acontece quando a relação cálcio/fósforo é igual a 1 (LEVINE *et al.*, 2014).

7.2.3 Magnésio

O tecido ósseo é também o principal local de estocagem de magnésio em nosso organismo, e por isso esse tecido tem papel essencial na regulação da disponibilidade desse micronutriente no ambiente celular. Cerca de 60% de todo magnésio presente no organismo está estocado no tecido ósseo. Além de ter papel essencial na constituição óssea pode estar relacionado ainda a diversas outras funções como formação de ATP, cofator de inúmeras enzimas do metabolismo lipídico, síntese de proteína e ácido nucleico, estabilização de membranas celulares. (CASTIGLIONI *et al.*, 2013; SEVERO *et al.*, 2015).

Esse mineral é essencial para o funcionamento adequado das glândulas paratireóides e está envolvido na homeostase de cálcio, pois funciona como um sensor nos receptores de PTH e da vitamina D ativa, o calcitriol, participando assim na regulação do cálcio. O componente celular é proporcional à quantidade desse nutriente e sua absorção é regulada pela vitamina D (CASTIGLIONI *et al.*, 2013).

Estudo realizado por ORCHARD *et al.* (2014), onde 73.684 mulheres no período pós-menopausa foram avaliadas, observou que a baixa ingestão de magnésio foi associada a uma menor densidade mineral óssea no quadril assim como em todo o corpo.

O magnésio é absorvido via transporte passivo ou ativo no intestino delgado distal. A forma como é absorvido dependerá de suas concentrações no lúmen intestinal. Quando em grandes quantidades, esse mineral é absorvido predominantemente via transporte passivo. No caso de baixa e adequada ingestão de magnésio, o mesmo é predominantemente absorvido via transporte ativo do íon sódio acompanhada de água. Alguns fatores podem prejudicar o processo de absorção desse micronutriente, dentre eles podemos citar a presença de alimentos na dieta que contenham fitatos, oxalatos, fosfatos e fibras alimentares e a ingestão proteica abaixo de 30g/dia. Além disso, o alto teor de sódio, cálcio, cafeína e álcool podem ser responsáveis por aumentar a excreção renal de magnésio (SEVERO *et al.*, 2015).

A homeostase de magnésio no organismo humano é regulada em especial pelos rins. Cerca de 2 gramas desse micronutriente são filtrados nesse órgão ao longo de um dia, e 95 % do que é filtrado é reabsorvido pelo organismo. O PTH tem papel importante no processo de manutenção da homeostase de magnésio. Quando as concentrações extracelulares desse mineral encontram-se baixas o PTH aumenta sua reabsorção. Contrariamente a hipercalcemia provoca efeito reverso, reduzindo a reabsorção do mineral. Outros hormônios também tem papel importante no processo de reabsorção do magnésio nos rins, dentre eles estão, calcitonina, glucagon e aldosterona. A hipomagnesemia é uma possível causa de hipocalcemia (CASTIGLIANI *et al.*, 2013; SEVERO *et al.*, 2015)

7.2.4 Zinco

O zinco é um elemento traço essencial para o funcionamento normal do organismo humano, onde encontram-se de 2 a 3 gramas desse micronutriente. Esse micronutriente está armazenado principalmente na musculatura esquelética (60%), mas também pode ser encontrado em menores quantidades no tecido ósseo (30%), no fígado e na pele (5%). Possui diversas funções como componente estrutural, fator catalítico e mediador de sinalização de diversas reações (KAMBE *et al.*, 2015).

Maior parte desse nutriente é absorvida no jejuno, via transporte ativo. O processo de absorção do zinco é regulado por um mecanismo homeostático, onde a metalotioneína é responsável pela regulação de sua absorção ou liberação. Quando em grandes concentrações no organismo, esse elemento traço permanece ligado a metalotioneína, e posteriormente é excretado via fezes. A absorção de zinco é ainda dependente do estado nutricional do indivíduo, da integridade do intestino, da presença de inibidores como fitatos, fibras, cobre e cádmio na dieta, e pode ser facilitada pela presença de glicose, lactose, proteína de sola e vinho na dieta (SANTOS; FONSECA, 2012).

Esse mineral é elemento traço essencial ao metabolismo ósseo, já que possui papel importante na preservação da massa óssea. Sabe-se que o zinco é capaz de aumentar as concentrações séricas de fosfatase alcalina óssea, e conseqüentemente estimular a síntese de colágeno nos osteoblastos, o que leva a formação e mineralização desse tecido. Além disso, o zinco estimula a produção de diversas proteínas envolvidas na formação óssea, como osteocalcina e albumina. A combinação desse mineral com a vitamina D3 é também considerada importante, já que o zinco potencializa a ligação dessa vitamina em seu receptor no DNA celular. Sabe-se ainda que esse micronutriente é capaz de inibir a reabsorção óssea, suprimindo a osteoclastogênese e inibindo a sinalização de Ca^{2+} nos pré-osteoclastos (YAMAGUCHI, 2007).

O estudo de LAUDERMILK *et al.* (2013), onde foram avaliadas 364 meninas quanto a ingestão de micronutrientes via questionário de frequência alimentar, demonstra que o zinco também se correlaciona positivamente com a geometria, o tamanho e o crescimento ósseo em meninas pré-adolescentes.

8 MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO

Marcadores do metabolismo ósseo são essenciais para identificação do turnover desse tecido. Os marcadores de formação medem na verdade a atividade de osteoblastos a partir da detecção de produtos provenientes da ação desse tipo celular ou produtos derivados do metabolismo de procolágeno. Enquanto isso, os marcadores de reabsorção óssea indicamos produtos da degradação de osteoclastos ou de colágeno (SEIBEL, 2006; HLAING; COMPSTON, 2014).

Dentre os principais marcadores da formação óssea encontram-se a fosfatase alcalina, fosfatase alcalina específica óssea, a osteocalcina e propeptídeosaminoterminal do prócolágeno do tipo 1. Com relação a marcadores de reabsorção desse tecido, podemos citar a hidroxiprolina, hidroxilisina, piridinolina, deoxipiridinolina, telopeptídeos de colágeno tipo 1, excreção urinária de cálcio (SEIBEL, 2006; COLEMAN *et al.*, 2008; BARCO *et al.*, 2012; STAGI *et al.*, 2013; BANDEIRA *et al.*, 2014).

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo são considerados ótimos parâmetros para o diagnóstico de desordens desse metabolismo, já que são uma forma barata, não invasiva e de fácil acesso em laboratórios de análises clínicas. Além disso, apresentam diversos potenciais usos como: predição de perda óssea, identificação de risco primário ou secundário para osteoporose e fraturas, predição de resposta a tratamentos, identificação de hiper-supressão do turnover ósseo em pacientes no tratamento a longo prazo da osteoporose (BURCH *et al.*, 2014; HLAING; COMPSTON, 2014).

Podemos destacar ainda a densidade mineral óssea (DMO) como marcador do metabolismo desse tecido, já que esse parâmetro é capaz de determinar a quantidade mineral, além de ser o principal determinante da resistência do tecido ósseo (PAULA, 2007). A avaliação da DMO é realizada via comparação com população de mesma etnia, peso, altura e idades. Os resultados são apresentados em gramas/cm², e os mesmos são comparados à média dos resultados das pessoas de 20 anos de idade (*T score*) e aos valores médios de DMO de pessoas da mesma idade (*Z score*). A partir desses dados, calculam-se os percentuais relativos e os desvios padrões (SOUZA, 2010).

O principal método utilizado para determinação da DMO é a densitometria de dupla energia baseada em raios X (DXA), já que apresenta excelente precisão, exposição mínima à radiação, trata-se de um método não invasivo, curto tempo de realização e por se mostrar excelente para predição de fraturas e para monitoramento do tratamento de desordens ósseas (KLING *et al.*, 2014; SHEU; DIAMOND, 2016). Além disso, trata-se do único método reconhecido pela Organização Mundial de Saúde que permite o diagnóstico de osteoporose (WHO, 2007).

REFERÊNCIAS

- Savvidis C, Tournis S, Dede A. Obesity and bone metabolism. *Hormones*. (17):205–217. (2018)
- De Laet C, Kanis JA, Oden A et al (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int England* 16:1330–1338
- Compston JE, Watts NB, Chapurlat R et al (2011) Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med United States* 124:1043–1050
- Knapp KM, Welsman JR, Hopkins SJ, Fogelman I, Blake GM (2012) Obesity increases precision errors in dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *J Clin Densitom United States* 15:315–319
- Madeira E, Mafort TT, Madeira M et al (2014) Lean mass as a predictor of bone density and microarchitecture in adult obese individuals with metabolic syndrome. *Bone United States* 59:89–92
- Edwards MH, Ward KA, Ntani G et al (2015) Lean mass and fat mass have differing associations with bone microarchitecture assessed by high resolution peripheral quantitative computed tomography in men and women from the Hertfordshire cohort study. *Bone United States* 81:145–151
- Kim W, Chung SG, Kim K et al (2014) The relationship between body fat and bone mineral density in Korean men and women. *J Bone Miner Metab Japan* 32:709–717
- Mosca LN, Goldberg TBL, da Silva VN et al (2014) Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents. *Nutrition United States* 30:847–852
- Sornay-Rendu E, Boutroy S, Vilayphiou N, Claustrat B, Chapurlat RD (2013) In obese postmenopausal women, bone microarchitecture and strength are not commensurate to greater body weight: the Os des femmes de Lyon (OFELY) study. *J Bone Miner Res* 28:1679–1687
- Zhang P, Peterson M, Su GL, Wang SC (2015) Visceral adiposity is negatively associated with bone density and muscle attenuation. *Am J Clin Nutr United States* 101:337–343
- Liu C-T, Broe KE, Zhou Y et al (2017) Visceral adipose tissue is associated with bone microarchitecture in the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res United States* 32:143–150
- Pollock NK, Laing EM, Hamrick MW, Baile CA, Hall DB, Lewis RD (2011) Bone and fat relationships in postadolescent black females: a pQCT study. *Osteoporos Int* 22:655–665
- Glass NA, Torner JC, Letuchy EM et al (2017) Do visceral or subcutaneous fat influence peripheral cortical bone strength during adolescence? A longitudinal study. *J Bone Miner Res*. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3325>.
- Fulzele K, Riddle RC, DiGirolamo DJ, et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell*. 2010;142:309–319. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3387–3393. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Russell M, Mendes N, Miller KK, et al. Visceral fat is a negative predictor of bone density measures in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1247–1255. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Tomlinson JW, Bujalska I, Stewart PM, Cooper MS (2000) The role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in central obesity and osteoporosis. *Endocr Res England* 26:711–722

J Gómez-Ambrosi¹, A Rodríguez, V Catalán, G Frühbeck. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obesity Surgery.* 2008 Sep;18(9):1134-43

Cornish J, Callon KE, Bava U et al (2002) Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 175:405–415

Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL (1999) Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes¹. *Endocrinology* 140:1630–1638

GRAMMATIKI M, ANTONOPOULOU V, KOTSA K. Fat, Sugar, and Bone Health: A Complex Relationship. *Minerva Endocrinologica* 2019 September;44(3):264-72

Li Tian¹, Xijie Yu² *Nutrients* 2017 May 17;9(5):506. doi: 10.3390/nu9050506.
Bermeo, S.; Gunaratnam, K.; Duque, G. Fat and bone interactions. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014, 12, 235–242. [CrossRef] [PubMed]

Hardouin, P.; Rharass, T.; Lucas, S. Bone Marrow Adipose Tissue: To Be or Not To Be a Typical Adipose Tissue? *Front. Endocrinol. Lausanne* 2016, 7, 85. [CrossRef] [PubMed]

Liu, L., Yang, X.-L., Zhang, H., Zhang, Z.-J., Wei, X.-T., Feng, G.-J., ... Zhang, L. (2020). Two novel pleiotropic loci associated with osteoporosis and abdominal obesity. *Human Genetics.* doi:10.1007/s00439-020-02155-1

Milisic, L., Vegar-Zubovic, S., Valjevac, A., & Hasanovic- Vučković, S. (2019). Bone Mineral Density Assessment By DXA Vs. QCT In Postmenopausal Females With Central Obesity. *Current Aging Science*, 12. doi:10.2174/1874609812666190912155525

Qiao, D., Li, Y., Liu, X., Zhang, X., Qian, X., Zhang, H., ... Wang, C. (2020). *Association of obesity with bone mineral density and osteoporosis in adults: a systematic review and meta-analysis. Public Health*, 180, 22–28. doi:10.1016/j.puhe.2019.11.001

Kim, J. H., Choi, H. J., Kim, M. J., Shin, C. S., & Cho, N. H. (2011). Fat mass is negatively associated with bone mineral content in Koreans. *Osteoporosis International*, 23(7), 2009–2016. doi:10.1007/s00198-011-1808-6

Pahk, K., Kwon, Y., Kim, M.-K., Park, S., & Kim, S. (2020). Visceral fat metabolic activity evaluated by 18F-FDG PET/CT is associated with osteoporosis in healthy postmenopausal Korean women. *Obesity Research & Clinical Practice.* doi:10.1016/j.orcp.2020.05.008

Perna S, Spadaccini D, Nichetti M, Avanzato I, Faliva MA, Rondanelli M. Osteosarcopenic Visceral Obesity and Osteosarcopenic Subcutaneous Obesity, Two New Phenotypes of Sarcopenia: Prevalence, Metabolic Profile, and Risk Factors. *J Aging Res.* 2018;2018:6147426. Published 2018 May 16. doi:10.1155/2018/6147426

Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3387–93.

Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone–fat connection. *J Intern Med* 2012;272:317–29.

Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(9):1207–13.

Chen L, Zheng JJY, Li G, et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J Orthop Translat.* 2020;24:66-75. Published 2020 May 15. doi:10.1016/j.jot.2020.05.001

Raud B, Gay C, Guiguet-Auclair C, et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):3601. Published 2020 Feb 27. doi:10.1038/s41598-020-60587-1

Vasilic-Brasnjevic S, Marinkovic J, Vlajinac H, et al. Association of body mass index and waist circumference with severity of knee osteoarthritis. Association of body mass index and waist circumference with severity of knee osteoarthritis. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(3):226-231.

Gill, S. V. et al. The association of waist circumference with walking difficulty among adults with or at risk of knee osteoarthritis: the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthr. Cartil.* 25, 60–66 (2017)

Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J*, 2003, 79:377–383.

Rezende M, Campos G, Pailo A. Conceitos atuais em osteoartrite. *Acta ortop. bras.* 2013; 21(2): 120-122.

Eaimworawuthikul S, Thiennimitr P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Diet-induced obesity, gut microbiota and bone, including alveolar bone loss. *Arch Oral Biol.* junho de 2017;78:65–81.

Wang J, Wang Y, Gao W, Wang B, Zhao H, Zeng Y, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ.* 2017;5:e3450.

Rizzoli R, Biver E. Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health? *Curr Osteoporos Rep.* junho de 2020;18(3):273–84.

Chen Y-C, Greenbaum J, Shen H, Deng H-W. Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective. *J Clin Endocrinol Metab.* 1o de outubro de 2017;102(10):3635–46. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):443–79.

Villa CR, Ward WE, Comelli EM. Gut microbiota-bone axis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 24 de maio de 2017;57(8):1664–72.

Quach D, Britton RA. Gut Microbiota and Bone Health. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1033:47–58.

D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(4):415–25.

Weaver CM, Martin BR, Nakatsu CH, Armstrong AP, Clavijo A, McCabe LD, et al. Galactooligosaccharides improve mineral absorption and bone properties in growing rats through gut fermentation. *J Agric Food Chem.* 22 de junho de 2011;59(12):6501–10.

Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, et al. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr.* agosto de 2005;82(2):471–6.

Whisner CM, Martin BR, Schoterman MHC, Nakatsu CH, McCabe LD, McCabe GP, et al. Galactooligosaccharides increase calcium absorption and gut bifidobacteria in young girls: a double-blind cross-over trial. *Br J Nutr.* outubro de 2013;110(7):1292–303.

Whisner CM, Martin BR, Nakatsu CH, McCabe GP, McCabe LD, Peacock M, et al. Soluble maize fibre affects short-term calcium absorption in adolescent boys and girls: a randomised controlled trial using dual stable isotopic tracers. *Br J Nutr.* 14 de agosto de 2014;112(3):446–56.

Schepper JD, Collins F, Rios-Arce ND, Raetz S, Schaefer L, Gardinier JD, et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* prevents post-antibiotic bone loss by reducing intestinal dysbiosis and preventing barrier disruption. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* abril de 2019;34(4):681–98.

REFERÊNCIAS VITAMINA K

Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism.* 2017;70:57–71.

Rodríguez-Olleros Rodríguez C, Díaz Curiel M. Vitamin K and Bone Health: A Review on the Effects of Vitamin K Deficiency and Supplementation and the Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Different Bone Parameters. *J Osteoporos.* 2019; 2019:2069176.

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements [Internet]. 2006 [citado 13 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.nap.edu/catalog/11537/dietary-reference-intakes-the-essential-guide-to-nutrient-requirements>

Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr.* maio de 1998;128(5):785–8.

Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, et al. Adulthood Obesity Is Positively Associated with Adipose Tissue Concentrations of Vitamin K and Inversely Associated with Circulating Indicators of Vitamin K Status in Men and Women. *J Nutr.* 1o de maio de 2010;140(5):1029–34.

Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, Nakagawa K. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem.* 2008; 283:11270–9

Al-Suhaimi EA, Al-Jafary MA. Endocrine roles of vitamin K-dependent- osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders. *Rev Endocr Metab Disord*. março de 2020;21(1):117–25.

M K, W N, C S. Vitamin K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone-4) supplementation improves bone formation in a high-fat diet-induced obese mice. *J Clin Biochem Nutr*. 24 de julho de 2013;53(2):108–13.

Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom*. dezembro de 2013;16(4):409–13.

Yuanyang G, Runlin X, Xu Bo, Fan Donghua, Mao Jun. Effect of vitamin K2 on bone mineral density and serum cathepsin K in female osteoporosis patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019;18.

Shah K, Gleason L, Villareal DT. Vitamin K and bone health in older adults. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2014;33(1):10–22.

Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med*. 14 de outubro de 2008;5(10):e196.

Braam L a. JLM, Knapen MHJ, Geusens P, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJW, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int*. julho de 2003;73(1):21–6.

Bolton-Smith C, McMurdo MET, Paterson CR, Mole PA, Harvey JM, Fenton ST, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. abril de 2007;22(4):509–19.

Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, Schaafsma A, van den Heuvel EGHM, Papaioannou N, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int*. abril de 2012;90(4):251–62.

Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. março de 2000;15(3):515–21.

Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. julho de 2007;18(7):963–72.



Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. setembro de 2013;24(9):2499–507.

Binkley N, Harke J, Krueger D, Engelke J, Vallarta-Ast N, Gemar D, et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. junho de 2009;24(6):983–91.

Emaus N, Gjesdal CG, Almås B, Christensen M, Grimsgaard AS, Berntsen GKR, et al. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. outubro de 2010;21(10):1731–40.

Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(1):66–75.

CÂNCER E OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-009**Cristiane D’Almeida**

Tecnologista Pleno em Nutrição Clínica do Instituto Nacional de Câncer - HCI/MS
Doutorado em Ciências Nutricionais e mestrado em Nutrição Humana pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Pós-graduação em Nutrição Oncológica pelo INCA/MS e Terapia Nutricional pela SCMRJ
Graduação em Nutrição pela Universidade Santa Úrsula

RESUMO

A relação entre câncer e obesidade tem recebido cada vez mais destaque na literatura científica. O índice de massa corporal (IMC) e, principalmente, a adiposidade corporal elevados, estão associados ao aumento do risco de câncer e mortalidade. A inflamação crônica, um conhecido mediador do câncer, é uma característica central da obesidade, interligando essas duas condições. Desse modo, o estado inflamatório crônico observado na obesidade pode favorecer o desenvolvimento e agravamento de tumores, dentre outros múltiplos mecanismos. Cabe ressaltar também que o tecido adiposo é um importante órgão endócrino, que secreta hormônios e quimiocinas reguladores da inflamação, do comportamento e do microambiente tumoral. A resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia frequentemente observadas na obesidade também podem impactar ainda mais o crescimento e o desenvolvimento do tumor. Assim, o número de casos de câncer no Brasil e no mundo tende a crescer, como consequência de hábitos alimentares que facilitam o acúmulo de gordura abdominal e propiciam um ambiente favorável para o processo de malignidade celular.

Palavras-chave: Câncer, Tumor maligno, Obesidade.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema crescente de saúde pública e afeta mais de 18% da população brasileira¹. Nos dias atuais, é reconhecida como uma epidemia mundial, e confere risco aumentado para várias doenças graves, incluindo o câncer, é cada vez mais reconhecida como uma causa crescente de risco de evitável de câncer e está associada a piores resultados. O manejo clínico de pacientes com câncer tem sido essencialmente o mesmo entre indivíduos com peso adequado e obesidade.

Fatores ambientais e de estilo de vida, podem ser responsáveis por 90 a 95% de todos os tipos de câncer², e sua relação com a obesidade vem ganhando destaque. Mudanças relacionadas ao estilo de vida, ao índice de massa corporal (IMC), e adiposidade corporal, estão associadas ao aumento do risco de câncer³. Assim, o excesso de peso corporal também está associado ao aumento da mortalidade por câncer e pode ser responsável por 14% e 20% das mortes por câncer em homens e mulheres com excesso de peso e ≥ 50 anos de idade. Os tipos de câncer mais associados a obesidade, incluem câncer de mama pós menopausa, câncer de cólon, esôfago, endométrio, vesícula biliar e renal^{4,5}.

A inflamação crônica, um conhecido mediador do câncer, é uma característica central da obesidade, levando a muitas de suas complicações, e a inflamação induzida pela obesidade confere risco adicional de câncer além da própria obesidade. Múltiplos mecanismos facilitam essa forte associação entre câncer e obesidade. O tecido adiposo é um importante órgão endócrino, que secreta vários hormônios, incluindo leptina e adiponectina, e quimiocinas que podem regular a inflamação, o comportamento e o microambiente tumoral. A expansão adiposa excessiva durante a obesidade causa disfunção adiposa e inflamação para aumentar os níveis sistêmicos de fatores pró-inflamatórios. As células do tecido adiposo, com os adipócitos associados ao câncer e as células-tronco derivadas do tecido adiposo, entram no microambiente do câncer para aumentar os efeitos antitumorais. O metabolismo desregulado decorrente da obesidade, incluindo resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia podem impactar ainda mais o crescimento e o desenvolvimento do tumor.

As alterações metabólicas que ocorrem na obesidade, como resistência a insulina, hiperglicemia, dislipidemia, podem impactar ainda mais o crescimento e desenvolvimento do tumor.

Compreender os mecanismos causais pelos quais a obesidade impulsiona o início e a progressão do câncer é essencial para o desenvolvimento de uma terapia de precisão para pacientes com obesidade e câncer. Uma ressalva é que vários mecanismos têm sido propostos para diferentes tipos de câncer para sua progressão sob obesidade. Uma vez que a obesidade é conhecida por ter impacto global sobre a inflamação, vamos discutir neste capítulo o potencial da inflamação e alterações hormonais e metabólicas como mecanismo causal para promoção do câncer.

2 OBESIDADE E CÂNCER

O tecido adiposo por muito tempo foi considerado inerte fisiologicamente, principalmente por armazenar energia na forma de lipídios. No entanto, nas últimas décadas, tem se estabelecido que o tecido adiposo também contribui substancialmente para a sinalização endócrina de todo o corpo, modulado pelo comportamento alimentar e o gasto total de energia, bem como hematopoiese, linfopoiese, função imunológica e reprodução^{6,7}.

À medida que a obesidade vem se tornando um problema mundial de saúde pública, o interesse pelo assunto e o link feito com o desenvolvimento do câncer também ganha espaço. O sobrepeso e obesidade, definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como adiposidade anormal ou excessiva, que representa um risco para a saúde, são frequentemente medidos a nível populacional, através do uso do IMC. No entanto, sabemos hoje, que quando avaliado na individualidade, a fórmula do IMC pode variar consideravelmente e diz pouco sobre a composição corporal, muitas vezes subestimando a adiposidade^{8,9}. Por este motivo, medidas adicionais como

circunferência da cintura ou o Índice de Adiposidade Corporal (IAC), às vezes são usados para correlacionar a adiposidade com o risco de doença¹⁰.

A obesidade é um estado de inflamação crônica subclínica, e sua associação com o câncer já está bem estabelecida^{11,12}. Devido à complexidade da obesidade e os muitos mecanismos possíveis, que podem diferir entre os locais de câncer, numerosos mecanismos fisiopatológicos foram hipotetizados e testados¹³. A relação câncer / inflamação também é apoiada pela observação de que infecções crônicas estão associadas a 18% dos casos de câncer em todo o mundo (como por exemplo, *Helicobacter Pylori* e câncer gástrico, Papiloma vírus humano e câncer de colo do útero, e vírus da hepatite B e C e câncer hepático). No entanto, nem todo processo de resposta inflamatória promove desenvolvimento de câncer. A inflamação aguda é caracterizada pelo acúmulo de células T CD8⁺ e células natural killer (NK) que são importantes para a imunidade do câncer¹⁴.

A inflamação associada à obesidade parece ser o preditor mais forte para risco de câncer do que a própria obesidade. A disfunção metabólica durante a obesidade é regulada pela inflamação crônica, e indivíduos com obesidade metabolicamente saudáveis têm menos inflamação adiposa, risco cardiovascular e risco de alguns tipos de câncer relacionados à obesidade do que indivíduos com obesidade metabolicamente não saudáveis¹⁵.

Fatores originários do tecido adiposo inflamado, implicam no aumento do risco de câncer associado à obesidade. O tecido adiposo é um órgão endócrino que produz e secreta peptídeos bioativos, conhecidos como adipocinas, citocinas, peptídeos e hormônios tais como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 6 (IL-6), resistina, adiponectina, angiotensinogenio, adipina entre outros, que agem tanto em nível local (efeito autócrino/parácrino) como sistemicamente (efeito endócrino). O desenvolvimento tumoral envolve um microambiente local que promova proliferação celular, em parte por meio da liberação de sinais mitogênicos, e induz mecanismos de sobrevivência celular, bem como a indução de tolerância em células T hospedeiras citotóxicas^{16,17}.

A leptina e adiponectina são as mais abundantes adipocinas e as principais envolvidas no desenvolvimento do câncer. A leptina está positivamente relacionada com os estoques de tecido adiposo e o estado nutricional com o equilíbrio energético de controle do apetite. Estudos relatam a importante relação entre a leptina como mediador da obesidade e aparecimento do câncer¹⁸.

A leptina induz a progressão do câncer pela ativação e sinalização das enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), proteino-quinases ativada por mitógenos (MAPK) e *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) que estimulam a expressão de genes alvo específicos¹⁹.

A adiponectina é uma proteína com 244 aminoácidos, também secretada principalmente no tecido adiposo e conhecida por AdipoQ ou Acrp30, ganhou relevância devido ao seu importante papel sobre o metabolismo lipídico e glicídico. Conhecida por ser antidiabética e anti-inflamatória. Estudos tem demonstrado que a adiponectina apresenta correlação inversa com a adiposidade, hiperinsulinemia e inflamação²⁰.

Além disso, a adiponectina, pode exercer um efeito anticâncer pela redução da relação insulina/fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) e pela inibição das vias de crescimento celular mTOR (proteína alvo da rapamicina em mamíferos) e AMPK (5'AMP-acrivação proteino-quinase) promovendo um efeito anti-inflamatório via inibição do fator de transcrição nuclear- $\kappa\beta$ (NFK β)²⁰. A adiponectina também suprime a proliferação de células do epitélio colônico colaborando para a apoptose. Evidências epidemiológica demonstraram baixos níveis de adiponectina em casos de pacientes com câncer colorretal em relação aos pacientes controles. E uma associação positiva da razão leptina/adiponectina e câncer colorretal^{21,22}.

3 INFLAMAÇÃO E CÂNCER

O tecido adiposo é o reservatório de energia primária de longo prazo do corpo, armazenando energia na forma de lipídios para manter a homeostase fisiológica. O tecido adiposo é cada vez mais reconhecido como maior órgão endócrino do corpo humano, capaz de secretar mais de 50 diferentes adipocinas, citocinas e quimiocinas, que estão na encruzilhada do metabolismo e da imunidade²³. A superalimentação, devido ao consumo excessivo de calorias ou ao gasto calórico reduzido, resulta na expansão do tecido adiposo para acomodar demandas aumentadas de armazenamento de energia; entretanto, a expansão excessiva durante a obesidade altera substancialmente a histologia e a função do tecido adiposo.

À medida que os adipócitos aumentam de tamanho, alguns tornam-se apoptóticos e rodeados por macrófagos para formar as estruturas em forma de coroa que se tornaram uma marca registrada da inflamação adiposa²⁴. As interações entre os adipócitos e as células imunes adiposo-residentes em diferentes estágios desse processo, aumentam a lipólise dos adipócitos e a secreção de lipídios, bem como a produção de adipócitos e células imunológicas de vários fatores inflamatórios da pró-proteína. Os efeitos negativos desses fatores nos tecidos-alvo periféricos podem, subsequentemente, induzir resistência à insulina e hiperinsulinemia, hiperlipidemia e lesão vascular, e estas estão associadas ao estresse oxidativo e ao desenvolvimento e/ou progressão do câncer.

O armazenamento anormal de energia e as atividades endócrinas dos adipócitos são profundamente alteradas durante a obesidade. A sobrecarga crônica de nutrientes leva a hipertrofia dos adipócitos, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e do retículo endoplasmático para

aumentar a sinalização pró-inflamatória, secreção de adipocina e morte celular²⁵. Em nível tecidual, essas alterações estão associadas a mudanças significativas na abundância e composição da fração estroma vascular adiposa, com quedas nos números de células regulatórias (Tregs), T helper type (TH₂) anti-inflamatórias, aumento no número de células T pro inflamatórias TH₁ e CD8 +. Paralelamente, há uma mudança na proporção de macrófagos M2 para M1, à medida que os macrófagos de tecido adiposo (ATMs) são ativados para adotar uma resposta de fenótipo M1 pró-inflamatório às mudanças das células T residentes (ART), ativação de lipídios e outros fatores ambientais que mudam com a obesidade²⁶.

Os adipócitos são fortes candidatos para iniciar a cascata de mudança celular que promovem a inflamação no tecido adiposo, uma vez que vinculam a capacidade de armazenamento e função endócrina. Os adipócitos são fonte predominante de adiponectina e leptina, duas adipocinas altamente expressas que apresentam efeitos opostos na função das células imunológicas. A leptina tem múltiplos efeitos pró-inflamatórios e aumenta logo após a exposição ao excesso de nutrientes, enquanto a adiponectina tem efeitos predominantemente anti-inflamatórios e diminui com o aumento da adiposidade em resposta à inflamação adiposa. A leptina estimula a produção das interleucinas (IL)-1, IL-6, IL-12 e TNF α pelas células imunes natas e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a secreção de leucotrieno B₄, ciclooxigenase 2 (COX2) e nitricóxido²⁷.

No entanto, nossa compreensão das mudanças na ATM em resposta ao ganho de peso, não foi bem definida por um estudo que indica que palmitato, hiperinsulinemia e hiperglicemia podem ativar metabolicamente as ATMs, mas não toda a extensão da ativação M1 clássica²⁸. Além disso, um modelo compreensivo de alterações de adiposidade associada à obesidade tem sido de difícil compreensão devido a resultados conflitantes sobre a redução e as contribuições relativas de mudanças nos tipos de células mais prováveis, que surgem na maioria dos tipos de células experimentais.

Inflamação é a resposta do corpo ao dano tecidual, causado por lesão física, lesão isquêmica, infecção, exposição a toxinas ou outros tipos de trauma. A resposta inflamatória causa mudanças celulares e respostas imunológicas que resultam na reparação do tecido danificado e na proliferação celular no local do tecido lesado. Pode se tornar crônica se a causa da inflamação persistir ou se alguns mecanismos de controle responsáveis por interromper o processo falhem. Quando essas respostas inflamatórias se tornam crônicas, podem ocorrer mutação e proliferação celular, geralmente criando um ambiente propício ao desenvolvimento do câncer.

A chamada “tempestade perfeita” é um desafio extremo que os pacientes com câncer enfrentam. Isso é verdade para o início do câncer, mas também é ainda mais importante para o avanço da doença. Várias vias de sinalização são contribuintes importantes na criação de mudanças

epigenéticas no exterior da célula, ativando essas mutações internas. Portanto, tratar as causas inflamatórias é sempre importante²⁹.

As células responsáveis pela inflamação associada ao câncer são geneticamente estáveis e, portanto, não estão sujeitas ao rápido surgimento de resistência aos medicamentos; desse modo, o direcionamento da inflamação representa uma estratégia atraente tanto para a prevenção do câncer quanto para a terapia do câncer. Uma rede multifatorial de sinais químicos inicia e mantém uma resposta do hospedeiro projetada para “curar” o tecido afetado. Isso envolve ativação e migração direcionada de leucócitos (neutrófilos, monócitos e eosinófilos) do sistema venoso para os locais de dano, e os mastócitos do tecido também tem um papel significativo²⁹.

A inflamação extrínseca do tumor é causada por muitos fatores, incluindo infecções bacterianas e virais, doenças autoimunes, obesidade, tabagismo, exposição ao amianto e consumo excessivo de álcool, todos os quais aumentam o risco de câncer e estimulam a progressão maligna. Em contraste, a inflamação intrínseca do câncer ou induzida pelo câncer pode ser desencadeada por mutações que iniciam o câncer e podem contribuir para a progressão maligna por meio do recrutamento e ativação de células inflamatórias. Tanto as inflamações extrínsecas quanto as intrínsecas podem resultar em imunossupressão, proporcionando assim uma base preferencial para o desenvolvimento do tumor. A inflamação crônica tem sido associada a várias etapas envolvidas na tumorigênese, incluindo transformação celular, promoção, sobrevivência, proliferação, invasão, angiogênese e metástase²⁹.

O microambiente tumoral é determinante na iniciação e progressão do câncer e é caracterizado por uma interação complexa entre células estromais, fibroblastos, vasos sanguíneos, adipócitos, células inflamatórias e imunes, citocinas e matriz extracelular. Em condições normais, esses componentes do estroma suprimem a carcinogênese, que se correlaciona com a sobrevivência do organismo³⁰; no entanto, ao redor do tumor, o estroma é transformado por uma variedade de estímulos que promovem progressão tumoral. As próprias células malignas podem modificar o estroma, sintetizar citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteínas. O tecido adiposo inflamado também pode impactar profundamente no microambiente tumoral, o que provavelmente explica a forte relação entre a adiposidade e uma variedade de tumores²⁹.

As células tumorais produzem várias citocinas e quimiocinas que “atraem” os leucócitos. O componente inflamatório de um neoplasma em desenvolvimento pode incluir uma população de leucócitos diversa (por exemplo: neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos e mastócitos), todos os quais são capazes de produzir uma variedade de citocinas, mediadores citotóxicos, incluindo ROS, proteases de serina e cisteína, Metaloproteínase (MMPs) e agentes perfurantes de membrana e mediadores solúveis de morte celular, como o TNF- α , interleucinas e

interferons (IFNs)^{31,32}. O estado pró-inflamatório do tecido adiposo na obesidade, bem como o excesso de lipólise, leva à resistência sistêmica à insulina, resultando na elevação da insulina circulante e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina que impactam no crescimento e progressão tumoral, e de seu ambiente.

4 SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição clínica caracterizada por uma tríade de pelo menos cinco alterações de saúde que predispõe às doenças cardiovasculares, descritas no Quadro 1³³.

Quadro 1: Condições clínicas associadas são suficientes para o diagnóstico da Síndrome Metabólica

Crítérios Para Diagnóstico da Síndrome Metabólica	
Obesidade Central	Circunferência Abdominal Homens: ≥ 102 cm Mulheres: ≥ 88 cm
Dislipidemias	1. HDL ≤ 40 mg/dl em homens e ≤ 50 mg/dl em mulheres e/ou; 2. Triglicerídeos Séricos >150 mg/dL
Hipertensão Arterial Sistêmica	Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg
Hiperglicemia	Glicemia ≥ 110 mg/dL

Fonte: Alexander CM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-1214³³.

Atualmente estima-se que a incidência da SM esteja entre 22 a 39% em países desenvolvidos e que acometa mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo^{34,35}. No Brasil, dados da última Pesquisa Nacional de Saúde (PNS – 2013) revelou que 8,9% dos brasileiros conviviam com a SM, sendo esta mais prevalente em indivíduos do sexo feminino. Apesar da fração atribuível da mortalidade causada pela SM não estar bem estabelecida, é indiscutível o fato de que os eventos cardiovasculares são a principal causa de morte globalmente. Dessa forma, podemos entender a importância desta tríade considerada um problema de saúde pública e de grande impacto na qualidade de vida da população³⁶.

Para além das doenças cardiovasculares, os componentes da SM com todas as suas repercussões clínicas, também estão relacionados com o desenvolvimento de neoplasias malignas. A obesidade é fator de risco para o câncer, da mesma maneira que a doença oncológica pode ser considerada uma enfermidade metabólica, já que a reprogramação do metabolismo das células neoplásicas está envolvida no processo de proliferação, invasão e metástase³⁷. Do mesmo modo, existem cada vez mais evidências relacionando as alterações metabólicas com neoplasias malignas e seu impacto na mortalidade de pacientes oncológicos^{37,38-41}. No Quadro 2 são apresentadas as principais associações da SM com alguns tipos de câncer.

Quadro 2: Dados epidemiológicos referentes a associação da SM e o desenvolvimento de diferentes tipos de câncer.

Síndrome Metabólica e Tipos de Câncer	
Órgão/Tecido	Observações
Mama⁷⁶	Pré - Menopausa: a SM aumenta em 55% o risco ($p < 0.0001$) Pós - Menopausa: Existe o dobro de risco em comparação a mulheres sem SM (RR = 2.01, 95% IC = 1.55-2.60, $p < 0.001$)
Endométrio⁷⁷	SM esteve associada com aumento de risco (OR = 1.62, 95% IC = 1.26-2.07)
Colorretal⁷⁸	A SM esteve associada ao aumento do risco tanto em homens (RR 1.27, 95% IC 1.21-1.33) quanto em mulheres (1.32, 95% IC 1.11-1.56)
Carcinoma Hepatocelular (CHC)⁷⁹	Existe risco aumentado em 81% em indivíduos com SM (95% IC 1.37-2.41)

Dentre os componentes da SM, a hiperglicemia e a inflamação crônica são observadas em pacientes com câncer aos quais podem constituir um “solo fértil” para as conhecidas fases de iniciação e progressão da doença, ao atuar em adição ou sinergismo, de maneira que, para cada condição clínica da SM, o risco para o estabelecimento do câncer é aumentado^{38,40,41}.

Apesar dos mecanismos da SM ainda não estarem totalmente esclarecidos no que se diz respeito ao desenvolvimento do câncer, as principais vias de sinalização intracelular em indivíduos com neoplasias são as mesmas que estão estimuladas durante o processo de carcinogênese. Dessa forma, a relação entre os componentes da SM e seu papel no processo patológico da doença se torna cada vez mais evidente.

5 COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E A SUA RELAÇÃO COM DESENVOLVIMENTO DE ALGUNS TIPOS DE CÂNCER

5.1 OBESIDADE CENTRAL

Durante muito tempo, o tecido adiposo era considerado apenas um local de reserva energética, de modo a fornecer na forma de triglicerídeos, substratos para a formação de ATP no processo de fosforilação oxidativa. Esta função do tecido adiposo até então, estava associada a benefícios em um estado de restrição energética, sem outras atribuições específicas. Atualmente, sabe-se que este tecido atua no organismo de maneira muito mais complexa, uma vez que existem vários componentes do tecido adiposo capazes de exercer outras funções. Uma descoberta recente evidenciou o papel das células adiposas como sendo um local de síntese de hormônios que controlam e influenciam uma gama de vias metabólicas de maneira autócrina ou em sítios à distância.

As adipocinas são moléculas produzidas pelo tecido adiposo que são consideradas sinalizadoras endócrinas. As mais estudadas na atualidade, quanto aos efeitos da sua influência no

câncer são: leptina, IL-6, o TNF- α e o estradiol^{12,42}. Cada uma destas moléculas pode atuar promovendo o processo de carcinogênese de diversas maneiras.

A leptina por exemplo, é uma proteína de 16KDa que está envolvida principalmente na regulação do apetite e também no balanço energético. Em pacientes com obesidade o excesso de tecido adiposo é responsável pelo aumento da produção deste hormônio, ocasionando resistência aos efeitos esperados desta molécula no processo de inibição da expressão do neuropeptídeo Y (NPY) - um hormônio orexígeno - nos neurônios do núcleo arqueado hipotalâmico⁴³.

Existem evidências convincentes do papel da leptina no processo de carcinogênese, uma vez que esta molécula atua como fator promotor da migração e invasão de células malignas por diversas vias de sinalização bioquímica intracelular⁴⁴. Os principais mecanismos propostos para este processo incluem a ativação das vias que regulam o crescimento e proliferação celular como a STAT3, MAPK, JAK/STAT e as vias que favorecem a angiogênese através da secreção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), do Fator Indutor de Hipóxia 1-alfa (Hif 1 α), do fator de transcrição pró inflamatório NFkB e aumento da expressão das metaloproteases de matriz (MMP 2 e MMP9), induzindo a metástase⁴⁴⁻⁴⁷. Em pacientes com câncer de próstata que também são acometidos pela SM, os níveis de leptina sérica estão aumentados, o que também acontece para o câncer de endométrio, mama e cólon, por exemplo⁴⁸⁻⁵⁰.

De outra maneira, o crescimento de tecido adiposo viabiliza um ambiente de hipóxia, estresse celular e conseqüentemente uma inflamação associada levando a liberação de citocinas envolvidas no processo regulatório do sistema imunológico. Tais moléculas pró inflamatórias favorecem a migração de macrófagos ativados (MØ) ao redor dos adipócitos proporcionando a formação de estruturas conhecidas como *crown-like* (CLS)¹¹. O resultado da interação de MØ ativados com os adipócitos centrais permite a fagocitose destas células e conseqüente liberação de ácidos graxos livres que interagem novamente com os receptores *toll-like* (TLR-4) na membrana plasmática dos MØ, ampliando o processo inflamatório através da ativação de genes codificadores de outras citocinas como a IL-6 e o TNF- α ^{12,51}. A IL-6 e o TNF- α estão envolvidos nas fases de iniciação, promoção e proliferação de diversos tipos histológicos de câncer, como de mama, fígado, ovário endométrio, próstata e cólon^{40,48,52,53}.

A IL-6 atua por mecanismos autócrinos e parácrinos estimulando o crescimento celular, angiogênese e inibindo a apoptose^{45,46}. No câncer de mama por exemplo, a IL-6 induz a metástase por alterar o microambiente tumoral, permitindo que as células possuam maior capacidade invasiva, através de uma modificação tecidual, fenômeno este conhecido como transição epitélio-mesenquimal⁵⁴.

Já o TNF- α - outra citocina pró-inflamatória, que apresenta atividade inibitória da apoptose nas células do sistema imunológico - possui os mesmos efeitos para as células malignas desfavorecendo sua morte⁵⁵. Vale ressaltar que um dos fatores decisivos para o estabelecimento do câncer é a ausência ou supressão dos mecanismos da apoptose. No câncer de ovário o TNF- α também está envolvido, favorecendo interações entre as células tumorais e os macrófagos, levando ao aumento do número de células malignas, invasão e a geração de um diferente fenótipo de macrófago associado ao tumor que está envolvido com a promoção do câncer e mau prognóstico destes pacientes^{56,57}.

As funções endócrinas do tecido adiposo, por outro lado, fornecem substratos para o processo de iniciação tumoral. Este aspecto do tecido adiposo central, permite a manutenção de níveis elevados de estradiol no período pós menopausa. Um dos mecanismos mais bem descritos na literatura sobre a influência da obesidade e o processo de carcinogênese. Tecidos de órgãos como Endométrio e Mama expressam na superfície de suas células Receptores de Estrógenos (ER α/β) que são sensíveis a ação de hormônios sexuais importantes para seu trofismo, crescimento e manutenção das suas funções fisiológicas preservadas durante o período reprodutivo. Após a menopausa, em condições normais, estes hormônios possuem seus níveis de produção ovariana diminuídos levando a redução dos níveis séricos de estrogênios e menor estímulo de crescimento⁵⁸.

Por outro lado, em pacientes com obesidade, o excesso de tecido adiposo mantém altos os níveis de produção de estrogênio resultante da conversão da androstenediona sérica disponível em estradiol pela atividade da enzima aromatase presente nos adipócitos. Este fenômeno favorece a manutenção da atuação do estradiol em seus tecidos- alvo, provocando um “super-estímulo” das vias de sinalização intracelulares envolvidas na multiplicação celular e resistência à apoptose. A elevação da atividade da aromatase também é influenciada pelas citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α ^{59,60}. Além disso, a adiposidade central permite um ambiente hiperglicêmico e hiperinsulinemia constante. A insulinemia resultante induz a diminuição da síntese da proteína ligadora de hormônios sexuais (SHBG) hepática, aumentando a biodisponibilidade do estradiol e sua ligação nos tecidos sensíveis, aumentando a chance de proliferação celular. No câncer de mama, por exemplo, o estrogênio promove a sobrevivência das células malignas por meio da regulação positiva do gene anti-apoptótico survivina e regulação negativa de genes pró-apoptóticos como caspase 9 e ciclina G2^{59,60}.

5.2 METABOLISMO DA GLICOSE X RESISTÊNCIA À INSULINA

Existe uma relação íntima entre a inflamação causada pelo tecido adiposo e a consequente hiperglicemia observada em indivíduos com obesidade. Ambas as citocinas IL-6 e o TNF- α , ativam vias de resistência à insulina pela fosforilação dos resíduos de serina do receptor de insulina (IRS) ou

pela redução de sua síntese^{61,62}. Esse processo estabelece um estado hiperglicêmico crônico que favorece a carcinogênese por diversos mecanismos:

5.2.1 Aumento da produção Produtos de Glicação Avançada (PGA)

Os PGA's são produtos de uma reação não dependente de enzimas entre açúcares redutores e os grupos amino de moléculas orgânicas como ácidos nucleicos, lipídios ou proteínas. Além disso, pacientes com SM geralmente apresentam maiores níveis de PGA e ROS do que pacientes saudáveis²⁹. O excesso de PGA's e de seus precursores podem levar danos no DNA ao reagir com bases de DNA e induzir a formação de ROS, ativação do NFkB, do receptor para AGE (RAGE) induzindo a inflamação, contribuindo assim para a carcinogênese. Tais mecanismos são descritos na patogênese, por exemplo, do câncer pancreático e carcinoma hepatocelular (CHC)⁶³⁻⁶⁵.

5.2.2 Hiperinsulinemia e Fator de Crescimento semelhante a Insulina (IGF - 1)

O estado hiperglicêmico observado na SM tem como componente fundamental a liberação de adipocinas provenientes do tecido adiposo que levam a resistência periférica a insulina⁶⁶. A insulina é um hormônio com atividade anabólica que favorece o crescimento e proliferação celular tumoral pelas vias intracelulares de sinalização ERK e PI3K, que estimulam a síntese de proteínas necessárias para a divisão celular; enzimas que favorecem a sobrevivência da célula neoplásica e reduzem a apoptose, aumentando as chances de crescimento do tumor, perda de integridade epitelial, migração e metástase.

De outra maneira, a hiperglicemia, induz a síntese de mais insulina nas células beta-pancreáticas e a síntese hepática de IGF-1 e sua biodisponibilidade²⁹. Vários autores já descreveram que durante a SM existe um estímulo contínuo tanto dos IRS quanto os receptores de IGF-1 (IGFR 1) assim como níveis elevados de IGF-1 e insulina encontrados em pacientes com SM estão associados com o desenvolvimento do câncer, entretanto, os mecanismos desse processo ainda precisam ser melhores descritos^{66,67}.

5.3 DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Existem poucos estudos que se propuseram a investigar a relação entre dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o risco para o desenvolvimento do câncer. Está bem estabelecido que as células neoplásicas possuem uma necessidade aumentada de lipídeos e colesterol para a formação e manutenção da bicamada lipídica celular³⁷. Dessa forma, a presença de dislipidemias (hipertrigliceridemia e baixos valores de HDL) e o aumento da biodisponibilidade de

ácidos graxos resultante, forneceriam componentes celulares importantes para o processo de rápida proliferação das células neoplásicas.

O consumo de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL), por exemplo, está aumentado em diversos tipos de câncer em comparação as células não-malignas⁶⁸. Da mesma maneira, existe uma expressão aumentada de diferentes tipos de receptores de LDL em alguns tipos histológicos malignos e estes estão associados a maior mortalidade em pacientes com câncer de bexiga, pulmão, fígado e pâncreas⁶⁹. Por outro lado, a via de síntese do colesterol também pode assumir a produção de alguns compostos tumorigênicos, como os oxisteróis, moléculas estas que demonstraram atuar como um modulador seletivo do receptor de estrogênio endógeno, capaz de aumentar o crescimento do tumor e metástase. O colesterol também age como precursor para a síntese de hormônios sexuais ligados ao aumento do risco de vários tipos de câncer hormônio-sensíveis⁷⁰.

No que se diz respeito a HAS, sabe-se que está principalmente associada ao desenvolvimento de carcinoma de células renais (câncer de rim), por mecanismos ainda a serem mais explorados. Entretanto, acredita-se que a HAS gere um estado de hipóxia do tecido renal, associada a peroxidação lipídica, desregulação do sistema renina-angiotensina e especificamente a demasiada expressão de receptores de angiotensina e a regulação negativa da enzima da conversão de angiotensina⁷¹⁻⁷⁴.

O risco de desenvolvimento de câncer renal aumenta em 54% para pacientes com HAS comparado aos indivíduos não hipertensos. Este efeito da HAS parece ser dose dependente, de modo que há um risco de 5% e 7% maior no câncer renal para cada aumento de 10 mmHg na Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), respectivamente⁷⁵. Outros tipos de neoplasias como o câncer colorretal também estão associados a maiores níveis pressóricos. Entretanto, os estudos que associam a risco do desenvolvimento do câncer e a HAS precisam ser interpretados com cautela, uma vez que existe uma relação causal ambígua no que se diz respeito aos fatores de risco como por exemplo a obesidade, uso de tabaco, padrão alimentar e etc.⁷⁵.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alimentação certamente constitui um fator decisivo para a proteção ou exposição a diversas doenças crônicas como diabetes, HAS e eventos cardiovasculares e isto não é diferente para o câncer. O número de casos da doença no Brasil e no mundo tende a crescer, na consequência de hábitos alimentares que facilitam o acúmulo de gordura abdominal e propiciam um ambiente favorável para o estabelecimento da SM e para o processo de malignidade celular.

Entende-se que o processo envolvido no hábito alimentar é inquestionavelmente multifatorial, da mesma forma que é imprescindível adoção de políticas públicas que favoreçam espaços e oportunidades para o estabelecimento da alimentação adequada da população. Dessa forma, é

necessário uma compreensão e comprometimento das autoridades públicas (desde a cadeia produtiva até a distribuição dos alimentos) no sentido de promoção de ambientes/alimentos saudáveis que permitirão a redução do número de casos das doenças crônicas e de custos hospitalares dispendiosos envolvidos nos seus respectivos tratamentos.

Partindo-se da premissa que os alimentos na sua forma *in natura* também são fontes de compostos bioativos protetores e que a alimentação adequada é capaz de prevenir os principais tipos de câncer, o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o Fundo Mundial de Pesquisa contra o Câncer/Instituto Americano para a Pesquisa do Câncer (WCRF/AICR) e o Guia Alimentar para a População Brasileira (GAPB) propõe juntos, algumas orientações a serem seguidas no sentido da promoção da alimentação saudável e proteção de doenças.

As recomendações propostas nestes documentos enfatizam em comum: 1) a necessidade da manutenção do peso adequado; 2) o maior consumo de frutas, verduras e legumes; 3) a redução do consumo de alimentos industrializados, *fast-food's* e ultraprocessados; 4) a limitação da ingestão de bebidas alcoólicas (Figura 1). A partir da adoção destes hábitos de vida, estima-se que cerca de um em cada quatro casos de câncer poderiam ser evitados, além de outras doenças ocasionadas por um padrão alimentar inadequado. Dessa forma, se tornam cada vez mais importantes ações e estratégias que visem reduzir o impacto da obesidade e suas consequências na saúde pública, para o indivíduo e toda a população.

Apesar do recente aumento nas pesquisas sobre a influência do tecido adiposo no desenvolvimento do câncer, muitas questões ainda permanecem. Embora as células imunológicas tanto no tecido adiposo quanto na biologia do câncer tenham sido caracterizadas individualmente, poucos estudos tentaram quantificar o recrutamento de células imunológicas originadas no tecido adiposo adjacente aos tumores.

A extensão em que as linhagens de células derivadas do tecido adiposo contribuam para o desenvolvimento e/ou progressão do tumor permanece inconclusiva. Em última análise, dada a crescente prevalência mundial da obesidade, uma melhor compreensão das interações moleculares entre os componentes do tecido adiposo e as células tumorais é fundamental para identificação de novos alvos para prevenção e/ou tratamento antineoplásico associado à obesidade.

Evidências crescentes, principalmente em estudos de cirurgia bariátrica, indicam que a perda de peso reduz o risco de câncer, provavelmente por atenuar os mecanismos inflamatórios relacionados à adiposidade e que podem regular o desenvolvimento e progressão tumoral. Infelizmente, nem todos esses fenótipos são passíveis de intervenção específica, e a natureza multifatorial da obesidade pode reduzir a possibilidade de conferir um benefício significativo ao atenuar qualquer fenótipo adverso.

A inflamação adiposa, no entanto, parece estar fortemente correlacionada com a maioria das mudanças relacionadas à obesidade, e conseqüentemente aumentam o risco de câncer.

Assim, abordagens que atenuam a inflamação adiposa são alvos mais prováveis para intervenção terapêutica. Esta atenuação da inflamação sistêmica pode estar associada a um risco reduzido de câncer, indicando que a inflamação desempenha um papel proeminente. São necessárias mais investigações para identificar os mecanismos inflamatórios essenciais e os alvos para a terapia antineoplásica mais eficaz. Um melhor entendimento dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes à inflamação induzida pela obesidade deve definir meios mais específicos e eficientes de controlar a inflamação crônica na obesidade para atenuar o risco de desenvolvimento da doença.

Figura 1: Recomendações para prevenção do câncer em relação a dieta, nutrição e atividade física⁸⁰.



Fonte: Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/dieta-nutricao-atividade-fisica-e-cancer-uma-perspectiva-global-um-resumo-do>

REFERÊNCIAS

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos. <<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos> acesso em 21/09/2020>. Acesso em 21/09/2020.
- Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin. Cancer. Res.* 2009; 15:425–30.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(17):1625–38
- Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H., dos-Santos-Silva I., Leon D.A., Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384:755–765.
- Price A.J., Allen N.E., Appleby P.N., Crowe F.L., Travis R.C., Tipper S.J. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2012;21:1531–1541.
- Trottier MD, Naaz A, Li Y, Fraker PJ. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109:7622–7629. [PubMed: 22538809]
- Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev.* 2006; 27:762–778. [PubMed: 17056740]
- Pasco JA, Holloway KL, Dobbins AG, Kotowicz MA, Williams LJ, Brennan SL. Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: A cross-sectional, population-based study. *BMC Obesity.* 2014; 1:9. [PubMed: 26217501]
- Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: The utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One.* 2012; 7:e33308. [PubMed: 22485140]
- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19:1083–1089.
- Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:289645.
- Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, Hudis CA. Obesity and cancer mechanisms: Tumor microenvironment and inflammation. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4270-4276.
- Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med.* 2010; 61:301–316.
- Kim S, Karin M. Role of TLR2-dependent inflammation in metastatic progression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1217:191–206
- Moore LL, Chadid S, Singer M R, Kreger B E, Denis G V. 2014. Metabolic health reduces risk of obesity related cancer in Framingham Study adults. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 23:2057–65
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144 (5):646-674.

- Parkin DM, Boyd L. 8. Cancers attributable to overweight and obesity in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011; 105(Suppl 2): S34-S37.
- Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, leptina, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metab*. 2016; 23(5): 770-784.
- Mullen MK & Gonzalez-Perez RR. Leptin-induced JAK/STAT signaling and câncer growth. *Vaccines (Basel)*. 2016; 4(3):26.
- Achari AE & Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6): 1321.
- An W, Bai Y, Deng S-X, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal câncer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2012; 21(2): 126-133.
- Otani K, Ishihara S, Yamaguchi H, et al. Adiponectin and colorectal câncer. *Surg Today*. 2017; 47(2): 151-158.
- MacDougald OA, Burant CF. The rapidly expanding family of adipokines. *Cell Metab*. 2007; 6:159-161.
- Martinez-Santibanez G, Cho KW, Lumeng CN. 2014. Imaging white adipose tissue with confocal microscopy. *Methods Enzymol*. 537:17-30.
- McNelis JC, Olefsky JM. 2014. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 41:36-48.
- Mathis D. 2013. Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metab*. 17:851-59.
- Carbone F, La Rocca C, Matarese G. 2012. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie* 94:2082-2088.
- Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, et al. 2014. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *CellMetab*. 20:614-625.
- Deng T, Lyon CJ, Bergin S, et al. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2016 May 23;11:421-449.
- Chen F, Zhuang X, Lin L, Yu P, Wang Y, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med*. 2015; 13:45.
- Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *J Intern Med* 2000; 248:171-183.
- Wahl LM, Kleinman HK. Tumor-associated macrophages as targets for cancer therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1583-1584.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes [Internet]*. 2003 May 1 2020;52(5):1210-4.
- Khunti K, Davies M. Metabolic syndrome. *BMJ* 2005; 331(7526): 1153-1154.

- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2):12.
- Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control.* 2017;28(2):127-136.
- Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. *Cell Metab.* 2016 Jan;23(1):27–47.
- Bitzur R, Brenner R, Maor E, et al. Metabolic syndrome, obesity, and the risk of cancer development. *Eur J Intern Med.* 2016;34:89-93.
- Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci.* 2011;7(7):1003-1015.
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012 Nov; 35(11):2402–2411.
- Lade A, Noon LA, Friedman SL. Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26(1):100107.
- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Nov;1212(1):E1-E19.
- Zhang Y, Chua Jr S. Leptin function and regulation. *Compr Physiol.* 2017;8(1):351369.
- Ghasemi A, Saeidi J, Azimi-Nejad M, Hashemy SI. Leptin-induced signaling pathways in cancer cell migration and invasion. *Cell Oncol.* 2019; 42(3):243-260.
- Aballay LR, Eynard AR, Díaz M del P, et al. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev.* 2013 Mar;71(3):168–179.
- Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The Link between the Metabolic Syndrome and Cancer. *Int J Biol Sci.* 2011;7(7):1003–1015.
- Vona-Davis L, Rose DP. Angiogenesis, adipokines and breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009 Jun;20(3):193–201.
- Yang X, Wang JL. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: a review. *Front Oncol.* 2019;9:744.
- Wang P-P, He X-Y, Wang R, et al. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2014;34(5):1477–1484.
- Li H, Stampfer MJ, Mucci L, et al. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem.* 2010 Jan;56(1):34–43.
- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through toll-like receptor 4. *J Biol Chem.* 2001 May 18;276(20):16683-16689.

Quagliariello V, Rossetti S, Cavaliere C, et al. Metabolic syndrome, endocrine disruptors and prostate cancer associations: biochemical and pathophysiological evidences. *Oncotarget*. 2017 May;8(18):30606-30616.

Guo Y, Xu F, Lu T, et al. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev*. 2012 Nov;38(7):904-910.

Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, et al. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene*. 2009 Aug 20;28(33):2940-2947.

Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2006;25(3):409-416.

Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009 May;9(5):361-371.

Hagemann T, Wilson J, Burke F, et al. Ovarian cancer cells polarize macrophages toward a tumor-associated phenotype. *J Immunol*. 2006 Apr 15;176(8):5023-5032.

Kumar A, Banerjee A, Singh D, et al. Estradiol: a steroid with multiple facets. *Horm Metab Res*. 2018 May 22;50(5):359-374.

Foster JS, Henley DC, Ahamed S, Wimalasena J. Estrogens and cell-cycle regulation in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(7):320-327.

Frasor J, Danes JM, Komm B, et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancer cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology*. 2003 Oct ;144(10):4562-4574.

Ramteke P, Deb A, Shepal V, Bhat MK. Hyperglycemia associated metabolic and molecular alterations in cancer risk, progression, treatment, and mortality. *Cancers*. 2019;11(9):1402.

Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med*. 2015;66:297-309.

Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog*. 2006;5:14.

Takino J-i, Nagamine K, Hori T et al. Contribution of the toxic advanced glycation end-products-receptor axis in nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015;7(23):2459-2469.

Schröter D, Höhn A. Role of advanced glycation end products in carcinogenesis and their therapeutic implications. *Curr Pharm Des*. 2018;24(44):5245-5251.

Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(11-12):741-751.

Bowers LW, Rossi EL, O'Flanagan CH, et al. The role of the insulin/IGF system in cancer: lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 May 15;6:77.

Sobot D, Mura S, Rouquette M, et al. Circulating lipoproteins: a trojan horse guiding squalenoylated drugs to ldl-accumulating cancer cells. *Mol Ther*. 2017 Jul 5;25(7):1596-1605.

Gonias SL, Karimi-Mostowfi N, Murray SS, et al. Expression of LDL receptor-related proteins (LRPs) in common solid malignancies correlates with patient survival. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186649.

Chimento A, Casaburi I, Avena P, et al. Cholesterol and its metabolites in tumor growth: therapeutic potential of statins in cancer treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 21;9:807.

Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):245–257.

Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan J, et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(3):287–293.

Sharifi N, Farrar WL. Perturbations in hypoxia detection: A shared link between hereditary and sporadic tumor formation? *Med Hypotheses*. 2006;66(4):732–735.

Sobczuk P, Szczylik C, Porta C, Czarnecka AM. Renin angiotensin system deregulation as renal cancer risk factor. *Oncol Lett*. 2017; 14(5):5059-5068.

Seretis A, Cividini S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2019;9(1):8565.

Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The metabolic syndrome is a risk factor for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Facts*. 2020; 13:384-396



Wang L, Du Z-H, Qiao J-M, Gao S. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):9825–9839.

Jinjuvadia R, Lohia P, Jinjuvadia C, et al. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan; 47(1):33-44.

Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Feb;48(2):172–7.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2020. 140 p.: il. color. Traduzido e adaptado de: Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the third expert report.

FENÓTIPOS DA OBESIDADE E ABORDAGEM NUTRICIONAL

  10.56238/livrosindi202436-010

Adryana Cordeiro

Pós-doutora em Nutrição Humana pelo Programa PPNG/Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Ciências pelo Programa de Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Mariana Luna

Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Pós-graduada em Fitoterapia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEFITO-UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

RESUMO

A relação entre obesidade e doenças crônicas não transmissíveis está bem estabelecida na literatura. Contudo, essa condição é altamente heterogênea, de modo que nem todos os indivíduos na mesma faixa de IMC apresentam o mesmo grau de comprometimento de saúde. Há indivíduos com obesidade que não apresentam as alterações metabólicas e comorbidades clássicas, condição conhecida como Obesidade Metabolicamente Saudável (OMS). Os mecanismos que explicam por que alguns indivíduos, mesmo com excesso de peso, não apresentam os prejuízos metabólicos esperados ainda não estão completamente elucidados, mas a literatura aponta a distribuição de gordura corporal como um dos principais. Indivíduos com Obesidade Metabolicamente não Saudável (OMNS) apresentam maior acúmulo de gordura visceral, em detrimento da subcutânea, enquanto aqueles com OMS, acumulam mais gordura subcutânea. Esse padrão de acúmulo de gordura parece ter menor impacto inflamatório e maior efeito protetor da saúde, favorecendo maior sensibilidade à insulina e menor estresse oxidativo. Contudo, a OMS parece ser uma condição transitória, com evolução para OMNS dentro de 5 a 10 anos. O presente capítulo aborda estratégias para identificação do fenótipo e condutas mais indicadas para cada um deles, diante de suas particularidades.

Palavras-chave: Obesidade, Adiposidade visceral, Obesidade metabolicamente saudável.

1 INTRODUÇÃO

Desde a década de 1970, a prevalência global da obesidade quase triplicou em adultos e aumentou ainda mais dramaticamente em crianças e adolescentes ^{1,2}. A obesidade contribui para a redução da expectativa de vida de até aproximadamente 20 anos devido ao aumento da mortalidade por doenças não transmissíveis, incluindo doenças cardiovasculares (DCV) ateroscleróticas, diabetes

mellitus tipo 2 (DM2) e certos tipos de câncer. Além das consequências da obesidade à nível individual, a pandemia da obesidade pode criar um enorme fardo para a saúde da sociedade, sendo responsável por mais de 70% das mortes precoces no mundo¹.

Embora considerada uma doença crônica, e não apenas um fator de risco para outras doenças, alguns pesquisadores lançaram o termo “fenótipo de obesidade benigna” ou “obesidade metabolicamente saudável (OMS)” para descrever a obesidade desenvolvida sem hipertensão arterial sistêmica (HAS), DCV, resistência à insulina (RI), DM2, dislipidemia ou síndrome metabólica (SM)³. Em contrapartida, indivíduos que apresentam algum grau de comprometimento metabólico são classificados com “obesidade metabolicamente não saudável” (OMNS).

Portanto, o conceito de OMS surgiu a partir das observações de Jean Vague, na década de 1950, de que indivíduos com obesidade têm uma predisposição diferente para DM2 e aterosclerose, o que pode estar relacionado à distribuição de gordura corporal. Desde então, a OMS tem sido descrita em observações clínicas e estudos epidemiológicos, de coorte prospectiva e de intervenção⁴. Já está bem estabelecido que existem pessoas com obesidade que não apresentam complicações metabólicas e cardiovasculares em um determinado momento⁵. No entanto, pode ser debatido se a OMS representa um fenótipo distinto e estável e se esse fenótipo tem relevância clínica para a previsão de DM2 e risco de DCV.

O conceito de OMS pode servir de modelo para melhor compreender os mecanismos que ligam a obesidade às doenças cardiometabólicas. No entanto, um dos maiores desafios no estudo da OMS é sua definição inconsistente e contraditória. Enquanto a Organização Mundial da Saúde define obesidade como acúmulo excessivo de gordura, diagnosticado por Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg / m}^2$, que pode prejudicar a saúde, como poderia existir um fenótipo de obesidade saudável? Além disso, considerando a ausência de um consenso final e único de definição, a OMS permanece cercada por diversos critérios que dificultam ainda mais a compreensão sobre seu real significado: é OMS um fenótipo realmente saudável ou apenas um período transitório na progressão de saúde para doença? E no decorrer desse capítulo os autores vão esclarecer algumas dessas questões.

2 DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DO FENÓTIPO DA OBESIDADE

É muito importante ressaltar que não existe uma definição unificada de OMS. Apesar do consenso geral de que um IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ é um pré-requisito para a definição de OMS, mais de trinta definições diferentes de saúde metabólica são usadas em estudos clínicos. A OMS tem sido frequentemente definida pela ausência de qualquer distúrbio metabólico e DCV, incluindo DM2, dislipidemia, HAS e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) em uma pessoa com obesidade⁶. No entanto, há uma grande variação entre os investigadores no que diz respeito aos critérios de

classificação da OMS e valores de corte específicos para cada parâmetro, conforme apresentado na Tabela 1.

As definições heterogêneas de OMS representam uma limitação importante para a interpretação de estudos que relatam uma ampla gama de associações entre esse fenótipo, DCV, mortalidade e o risco de doenças metabólicas^{4,7}. Além disso, as diferenças nos critérios diagnósticos podem definir subpopulações de OMS que têm apenas pouca sobreposição nos principais parâmetros cardiometabólicos. Por exemplo, mais de 40% dos participantes do programa *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III foram classificados com a OMS usando os critérios do Painel de Tratamento de Adultos do National Cholesterol Education Program (NCEP) (ATP III) para SM⁸, mas apenas 20% se enquadram na categoria OMS usando pontos de corte de parâmetros de sensibilidade à insulina. Essas incertezas na definição de OMS podem implicar que o fenótipo não representa biologicamente um subgrupo distinto de indivíduos com obesidade.

A necessidade de critérios padronizados de OMS foi abordada recentemente pelo projeto BioShare-EU e por Lavie e colaboradores⁶. De acordo com o *Healthy Obese Project*, que incluiu dados de 10 estudos de coorte de base populacional de sete países (Estônia, Finlândia, Alemanha, Itália, Holanda, Noruega e Reino Unido), 17% dos 163.000 indivíduos avaliados apresentavam obesidade (11.465 homens e 16.612 mulheres, com idade entre 18 a 80 anos). Ainda no referido estudo, foram avaliadas e comparadas as principais características clínicas e metabólicas comumente usadas para definir a OMS.

Mais recentemente, uma definição harmonizada de OMS em adultos foi proposta com base no diagnóstico de obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{kg/m}^2$) associado aos seguintes critérios:

- **Triglicerídeos séricos:** $\leq 1,7 \text{ mmol/L}$ ($\leq 150 \text{ mg/dL}$);
- **HDL-colesterol:** $> 1,0 \text{ mmol/L}$ ($> 40 \text{ mg/dL}$) (em homens) ou $> 1,3 \text{ mmol/L}$ ($> 50 \text{ mg/dL}$) (em mulheres);
- **Pressão arterial sistólica:** $\leq 130 \text{ mmHg}$, Pressão arterial diastólica $\leq 85 \text{ mmHg}$, sem tratamento anti-hipertensivo como indicador alternativo;
- **Glicemia de jejum:** $\leq 5,6 \text{ mmol/L}$ ($\leq 100 \text{ mg/dL}$), sem tratamento medicamentoso com hipoglicemiante⁶.

Essas definições de OMS parecem ser mais praticáveis em comparação com tentativas anteriores, usando parâmetros de sensibilidade à insulina (por exemplo, pinças euglicêmico-hiperinsulinêmicas, HOMA-IR, índice de Matsuda) ou inflamação sistêmica (por exemplo, proteína C reativa). Em contraste com as origens do conceito de OMS (que pode ter incluído pacientes com HAS ou DM2), definições mais recentes excluem indivíduos que atendem a apenas um dos critérios da SM. O Quadro 1 descreve os critérios mais utilizados na literatura científica para definir o fenótipo OMS.

É importante ressaltar que o conceito de OMS só pode ser aplicado a indivíduos que preenchem os critérios cardiometabólicos descritos acima e não deve ser mal interpretado como um subgrupo de pessoas com obesidade sem quaisquer problemas de saúde⁵. Além de doenças metabólicas (por exemplo, DM2, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica [DHGNA]) e DCV (por exemplo, HAS, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral), a obesidade está associada à osteoartrite, dor nas costas, asma, depressão, comprometimento cognitivo, alguns tipos de câncer (como por exemplo, mama, ovário, próstata, fígado, rim, cólon), todos os quais podem ter um impacto na redução da qualidade de vida, desemprego, menor produtividade e desvantagens sociais⁹. Portanto, o diagnóstico “obesidade” deve permanecer uma indicação para o início do tratamento - mesmo naqueles indivíduos sem qualquer alteração cardiometabólica no momento do diagnóstico.

Tabela 1. Características de diferentes critérios usados para definição do fenótipo Obesidade Metabolicamente saudável (OMS).

Estudo, Ano (Referencia)	Tamanho amostral e tipo de estudo	PA (mmHg)	Glicose em jejum (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	CC (cm)	Outros	Definição para OMS
Karelis et al., 2004 ¹⁰	19 OMS de 154 mulheres com obesidade em pós-menopausa; estudo transversal	-	-	<150	≥50	-	CT <200 mg/dL; LDL-c <100 mg/dL HOMA-IR <1.95	≥4 dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Meigs et al., 2006 ¹¹	236 OMS de 2902 participantes; estudo coorte prospectivo (1989-1992 to 2001-2004; tempo de <i>follow-up</i> de 11 anos)	≥130/85 ou tratamento com anti-hipertensivo	100-126	≥150	<40 (H) <50 (M)	≥102 (H) ≥88 (M)	HOMA-IR >75th percentil	<3 dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Aguilar-Salinas et al., 2008 ¹²	171 OMS de 716 participantes; estudo transversal	<140/90 e sem tratamento	<126 e sem tratamento	-	≥40	-	glicose <200 mg/dl;	Todos os critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Stefan et al., 2008 ¹³	31 OMS de 314 participantes; estudo transversal	-	-	-	-	-	ISI <75 percentil	Todos os critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Wildman et al., 2008 ¹⁴	527 OMS de 5440 participantes; estudo transversal	≥130/85 ou em tratamento	≥100 ou em tratamento	≥150	<40 (H) <50 (M) ou em tratamento	-	PCR-us >0.1 mg/L (90th percentil) HOMA-IR >5.13 (90th percentil)	<2 dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Hankinson et al., 2013 ¹⁵	149 OMS de 775 participantes; estudo transversal	≤120/80, sem tratamento ou dieta especial para HA	-	-	-	-	Sem diagnóstico médico, sem uso de medicação ou dieta especial para fatores de risco metabólico (ex.: diabetes e dislipidemias); sem prevalência de doença cardiovascular	Todos os critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Ortega et al., 2013 ¹⁶	1738 OMS (BMI-based obesity) de 43265 participantes; estudo de coorte prospectivo (1979-2003; tempo médio de seguimento de 14.3 anos)	≥130/85 ou diagnóstico de HA	≥100 ou diagnóstico de diabetes	≥150	<40 (H) <50 (M)	-	-	≤1 dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Cao et al., 2015 ¹⁷	204 OMS de 6852 participantes; estudo de coorte prospectivo (2007-2012; tempo médio de seguimento de 5 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M)	≥90 (H) ≥80 (M)	-	≤2 dos critérios e IMC ≥28 kg/m ² (padrão chinês)
Hashimoto et al., 2015 ¹⁸	302 OMS de 3136 participantes; estudo de coorte retrospectivo (2001-2009; tempo médio de seguimento de 8 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M)	-	-	≤1 dos critérios e IMC ≥25 kg/m ² (<i>cutoff</i> Asia Pacífico)

Rondanelli et al., 2015 ¹⁹	103 OMS (todos os indivíduos); estudo de intervenção	-	-	≤150 ou tratamento	≥50 ou tratamento	-	TC ≤200 mg/dL; LDL-c ≤100 mg/dL ou tratamento HOMA-IR ≤1.95	≥4 dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Jung et al., 2015 ²⁰	8587 OMS de 41194 participantes; estudo de coorte prospectivo (2007-2013; tempo médio de seguimento de 3.2 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150	<40 (H) <50 (M)	-	-	≤1 dos critérios e IMC ≥25 kg/m ² (cutoff Asia Pacífico)
Jamar et al., 2016 ²¹	64 OMS de 142 participantes; estudo transversal	≥130/85 ou história de tratamento de HA	≥100	≥150 ou história de tratamento de hiperlipidemia	<40 (H) <50 (M)	-	Diagnóstico, uso de medicamentos ou dieta específica para fatores de risco metabólicos (ex., diabetes, dislipidemia, DCV)	Nenhum dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Chang et al., 2016 ²²	8149 OMS de 62249 participantes; estudo de coorte prospectivo (2009-2013; tempo médio de seguimento de 5 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M)	-	HOMA-IR ≤2.5	Nenhum dos critérios e IMC ≥25 kg/m ² (cutoff Asia Pacífico)
Mottaghi et al., 2016 ²³	500 OMS de 5672 participantes; estudo de coorte prospectivo (1999-2009; tempo médio de seguimento de 9.4 anos)	≥135/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M) ou tratamento	≥95 (cutoff iranian o)	Diagnóstico de Diabetes (Glicemia em jejum ≥126 mg/dl or 2 h-GP ≥200 mg/dl ou uso de medicamentos para controle da glicemia)	Sem diagnóstico de diabetes, ≤2 de outros critérios e IMC ≥30 kg/m ²
Lin et al., 2017 ²⁴	441 OMS de 2491 participantes; estudo de coorte prospectivo (2009-2013 tempo médio de seguimento de 3.9 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M)	-	-	≤2 dos critérios e IMC ≥25 kg/m (cutoff Asia Pacífico)
Nam et al., 2018 ²⁵	1697 OMS de 8589 participantes; estudo de coorte prospectivo (2001-2014; tempo médio de seguimento de 9.3 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M)	-	-	≤1 dos critérios e IMC ≥25 kg/m ² (cutoff Asia Pacífico)
Echouffo-Tcheugui et al., 2019 ²⁶	187 OMS de 4291 participantes; estudo de coorte prospectivo (1998-2001 to 2014; tempo médio de seguimento de 14 anos)	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150 ou tratamento	<40 (H) <50 (M)	-	-	<2 dos critérios e IMC ≥30 kg/m ²

Abreviações: IMC: Índice de Massa Corporal; PA: pressão arterial; HDL-c: high-density lipoprotein colesterol; HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance index; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; LDL: low-density lipoprotein colesterol; OMS: obesidade metabolicamente saudável; CT: colesterol total; TG: triglicérides; CC: circunferência da cintura; ISI: índice de sensibilidade à insulina. Fonte: Am J Cardiovasc Dis 2020;10(2):48-61

3 EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL DO FENÓTIPO DA OBESIDADE

Dados sobre a prevalência de OMS tem se mostrado inconsistentes, com variações de 10 a 30% a depender dos critérios utilizados para classificação do fenótipo que, conforme já discutido no capítulo, são diversos e heterogêneos, devido à falta de definições padronizadas deste fenótipo, como explicado anteriormente^{5,27}. Dependendo de quais definições de OMS são usadas, a prevalência pode variar entre 10,2% e 30,1%.

Uma meta-análise recente de 12 estudos de coorte e 7 de intervenção encontrou prevalência de 35% de OMS com diferenças regionais significativas²⁸. Em geral, a OMS parece ser mais prevalente em mulheres que em homens, e diminui com a idade. Grande variação regional e relacionada ao gênero na prevalência de OMS foi encontrada no Projeto de Obesidade Saudável BioSHaRE-EU, que estimou a prevalência padronizada por idade de OMS em aproximadamente 12% em todas as coortes.

Em uma análise feita com 10 coortes independentes de distintos países europeus, foi observada variação de prevalência de OMS de 7 a 28% em mulheres, e de 2 a 19% em homens, a depender do país avaliado. A maior diferença de gênero foi encontrada em estudo do Reino Unido, com uma prevalência de OMS de 9% em homens em comparação a 28,4% em mulheres, enquanto a prevalência de OMS foi semelhante em homens (19%) e mulheres (21,1%) em uma coorte da Itália.

É importante ressaltar que as estimativas de prevalência de OMS só podem ser comparadas em diferentes coortes ou estudos se forem utilizados os mesmos critérios para defini-la. Por exemplo, a prevalência de 68% de OMS observada em um grande estudo recente, com 3,5 milhões de homens e mulheres da Rede de Melhoria da Saúde é provavelmente superestimada, devido à definição do fenótipo OMS que não considerou pontos de corte de parâmetros de glicose, pressão arterial ou lipídios²⁹.

A OMS também foi observada em populações asiáticas e africanas com uma prevalência (dependendo dos critérios de diagnóstico e com base em um $IMC \geq 25$ kg / m² de corte para obesidade) variando de 4,2%, em uma coorte chinesa (Liu C, 2019) a 13,3% entre os indianos asiáticos e 28,5% em afro-americanos. Entre 1.054 participantes hispano-americanos do Estudo sobre RI, 19% foram classificados com a OMS³⁰. Dados de o programa NHANES III sugere uma prevalência de MHO de aproximadamente 17% em americanos com ascendência europeia ou africana.

Com relação à população brasileira, em trabalho com indivíduos incluídos no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), foi observado que, dentre os 21,2% classificados com obesidade, 5,6% se enquadravam no fenótipo OMS. Além disso, mulheres e indivíduos mais jovens se destacaram por apresentarem maior prevalência do fenótipo³¹. Os critérios utilizados para tal classificação seguiram o preconizado por Ortega et al, sendo eles: $IMC \geq 30$ kg/m² e ausência de

quaisquer parâmetros dentre os quatro indicativos de síndrome metabólica, com exceção à circunferência de cintura alterada.

Em crianças e adolescentes, a OMS pode ser uma condição observada com mais frequência. Em um estudo transversal do Canadá, que incluiu meninas de 8-17 anos e meninos com IMC \geq 85º percentil, a prevalência de OMS foi de 21,5% quando os fatores de risco cardiometabólicos (pressão arterial, lipídios séricos, glicose) foram considerados e 31,5% quando os parâmetros de RI foram aplicados para definir OMS. Já em crianças e adolescentes da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia, a prevalência de OMS foi entre 36,8% (para uma definição baseada em fator de risco cardiometabólicos) e 68,8% (para critérios de RI) ³².

Em estudo com 418 adolescentes brasileiros com obesidade, a prevalência de OMS estimada variou de acordo com o critério utilizado, conforme esperado. Ao ser aplicado o critério proposto pelo *International Diabetes Federation* (IDF), que se baseia na ausência de quaisquer fatores de risco cardiometabólicos (com exceção à circunferência de cintura alterada), 43,1% foram identificados com o fenótipo. Para a segunda forma de classificação, os autores adicionaram a avaliação do HOMA-IR aos critérios propostos pelo IDF, e 12,7% dos adolescentes foram classificados com OMS, por não apresentarem alteração em nenhum destes parâmetros³³.

De acordo com os dados nacionais e internacionais apresentados, é possível perceber que independentemente das definições usadas e da notável variação regional e de gênero, a OMS não parece ser uma condição rara⁶.

4 CARACTERIZAÇÃO E DETERMINANTES PARA O FENÓTIPO OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL

Cada vez mais se consolida na literatura científica a origem multifatorial da obesidade. Ingestão alimentar, comportamento sedentário, desregulação da produção hormonal, aumento da produção de citocinas inflamatórias, alteração da função microcirculatória, estresse oxidativo, aspectos psicossociais e inúmeros outros fatores estão envolvidos em sua gênese e agravamento³⁴.

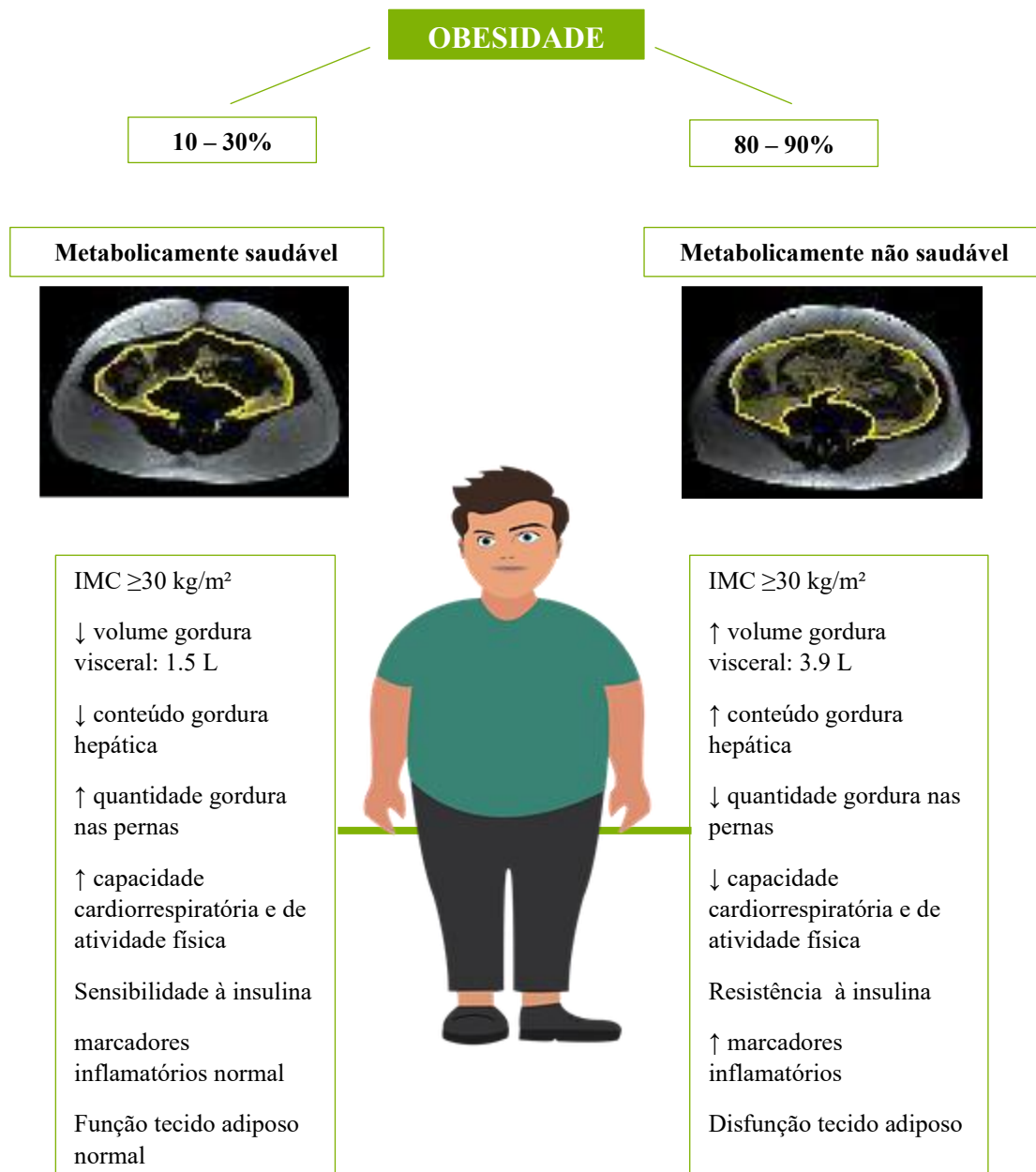
Alguns desses fatores já são bem conhecidos na obesidade e fazem parte da fisiopatologia relacionada ao acúmulo de tecido adiposo. No entanto, pouco se sabe sobre essas alterações na OMS ³⁵. Portanto, avalia-los de forma global na OMS pode ser a chave para identificar possíveis alterações relacionadas ao aumento do risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e pode ajudar a desvendar se esse fenótipo pode realmente ser considerado saudável ou não.

4.1 MECANISMOS BIOLÓGICOS SUBJACENTES À OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL

Apesar do debate sobre as implicações clínicas da OMS como "diagnóstico"^{5,36}, a obesidade sem anormalidades cardiometabólicas fornece um sistema de modelo humano único, sendo necessário estudar os mecanismos que ligam os fatores que promovem o ganho de peso e o acúmulo de gordura às complicações cardiometabólicas relacionadas à obesidade.

Nos últimos anos, foram identificados vários mecanismos biológicos e características fenotípicas que diferenciam os indivíduos com OMS daqueles com obesidade metabolicamente não saudável (OMNS) (Figura 1).

Figura 1. Características dos fenótipos da obesidade OMS e OMNS. OMS: Obesidade Metabolicamente Saudável; OMNS: Obesidade Metabolicamente não saudável.



Em uma grande coorte estratificada por IMC, Stefan e colaboradores³⁶ relacionaram alto teor de gordura hepática e adiposidade predominantemente abdominal (incluindo visceral) à OMNS, enquanto maior sensibilidade à insulina, melhor secreção de insulina, aptidão cardiorrespiratória e massa de gordura subcutânea inferior do corpo foram associadas com um fenótipo OMS. Reconhecidamente, essas associações não resolvem a questão sobre quais características são realmente protetoras contra anormalidades cardiometabólicas e quais são apenas consequência do fenótipo OMS. É importante ressaltar que os correlatos biológicos da OMS foram associados de forma semelhante à saúde metabólica em toda a faixa de IMC da eutrofia, passando pelo sobrepeso e até a obesidade³⁶.

Nesse contexto, foi recentemente demonstrado que a maior quantidade de gordura no tronco em mulheres em período pós-menopausa, com peso normal, está associada a um aumento na incidência de Doenças Cardiovasculares Aterosclerótica (DCVA), ao passo que uma maior quantidade de gordura nas pernas prediz um menor risco de DCVA³⁷. Estes dados apoiam ainda mais a noção de que a distribuição de gordura alterada e ectópica, como o acúmulo hepático ou no músculo esquelético, por exemplo, conforme discutido em capítulo sobre composição corporal tem maior poder de determinar a saúde metabólica, se comparado com o aumento total da massa de gordura corporal³⁶.

A distribuição alterada de gordura, com aumento da deposição visceral e hepática e baixa massa de gordura nas pernas pode ser o resultado de uma capacidade de expansão prejudicada das reservas de tecido adiposo subcutâneo saudável³⁸. Em analogia à lipodistrofia humana, a OMNS pode ser o resultado de uma incapacidade do tecido adiposo subcutâneo de se expandir ainda mais, após um balanço energético positivo crônico. A função prejudicada do tecido adiposo pode, de fato, vincular mecanicamente o desequilíbrio energético de longo prazo entre muitas calorias consumidas e muito poucas calorias gastas e os danos aos órgãos endógenos, provocando a instalação e desenvolvimento de esteatose hepática, DM2 e DCVA.

Para elucidar ainda mais o papel potencial da função do tecido adiposo na definição da saúde metabólica apesar da obesidade, foram realizados estudos com indivíduos que apresentavam o fenótipo OMS que foram pareados por idade, sexo e Índice de Massa Corporal (IMC), mas eram sensíveis à insulina ou resistentes em grampos euglicêmico-hiperinsulinêmicos. Além de maiores quantidades de gordura visceral e hepática na obesidade e presença da RI, foi demonstrado que os indivíduos com OMS com a sensibilidade à insulina preservada apresentavam menos infiltração de células imunes nos depósitos de gordura visceral, menor tamanho médio dos adipócitos e um padrão favorável de secreção de adipocinas.

Em contraste, um padrão de secreção pró-inflamatória, diabetogênica e aterogênica pode contribuir para o desenvolvimento do fenótipo OMNS. Portanto, os resultados apoiam a explicação de que a gordura ectópica e a função do tecido adiposo prejudicada podem levar à RI sistêmica, lipotoxicidade e um estado pró-inflamatório e, portanto, podem desempenhar um papel causal na transição de OMS para OMNS. Além disso, foi encontrado um padrão distinto de moléculas de sinalização circulantes associadas à OMS.

Os indivíduos com OMS e sensibilidade à insulina preservada são caracterizados por altas concentrações de adiponectina e neurorregulina 4 (Wang GX, 2014) e baixas concentrações de proteína C reativa (PCR), progranulina, fetuina-A, proteína de ligação ao retinol-4 (RBP4), dipeptidil peptidase-4 (DPP4)³⁹ em comparação com indivíduos com obesidade com RI. Curiosamente, a OMS pode ser melhor prevista com base na infiltração de macrófagos no tecido adiposo visceral e nas concentrações séricas de adiponectina. Os sinais do tecido adiposo podem incluir hormônios peptídicos (adipocinas), células imunes e metabólitos, que, especificamente ou como um padrão, contribuem para o desenvolvimento de DM2, DHGNA, disfunção endotelial e DCV.

Em uma recente análise de agrupamento imparcial de 12 moléculas de sinalização, adiponectina, proteína de ligação de ácido graxo de adipócitos (AFABP), chemerina e fator de crescimento de fibroblastos (FGF) 21 mostraram as associações mais fortes com parâmetros de saúde metabólica⁴⁰. No entanto, permanece uma questão em aberto para estudos epidemiológicos prospectivos se os parâmetros circulantes podem prever conversões de OMS para OMNS. Alterações na sinalização das assinaturas moleculares podem afetar diretamente o tecido alvo por meio de mecanismos mediados por receptor (por exemplo, efeitos da leptina na regulação da saciedade no cérebro) ou contribuir indiretamente (por exemplo, modulação da secreção de insulina através da liberação de ácidos graxos livres oriundos de depósitos de gordura visceral) para aumentar as doenças cardiometabólicas.

4.2 PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO NA REGULAÇÃO METABÓLICA

Os processos inflamatórios no tecido adiposo (TA) são agora considerados contribuintes para distúrbios metabólicos relacionado à obesidade⁴¹. O excedente de energia em TA mostrou não apenas induzir respostas pró-inflamatórias, mas também levar ao estresse do retículo endoplasmático, hipóxia, defeitos mitocondriais, e, finalmente, à RI sistêmica⁴¹. O aumento dos substratos de lipídios e carboidratos resulta em uma maior demanda na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. O aumento da demanda por oxidação de nutrientes juntamente com a hipóxia aumentada, devido à vascularização insuficiente de TA, geram quantidades altas anormais de espécies reativas de oxigênio (ERO)⁴². O estresse oxidativo leva à ativação de principais quinases inflamatórias, como c-Jun N-

terminal quinase (JNK), proteína p38 ativada por mitogênio quinases (MAPK) e inibidor da kappa B quinase (IKK), que podem interferir diretamente com a sinalização da insulina, ou indiretamente por meio da indução de células fator nuclear *kappa-light-chain-enhancer* de B ativado (NF^κB), e aumento da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias ⁴².

O TA branco desempenha um papel fundamental na mediação da inflamação sistêmica observada em certos fenótipos de obesidade. A sobrecarga crônica de nutrientes resulta em acúmulo excessivo de gordura e implica hiperplasia (aumento do número de adipócitos) e hipertrofia dos adipócitos (aumento do tamanho das células)⁴³. O tamanho crescente dos adipócitos requer uma remodelação constante na matriz extracelular do TA, que, se insuficiente levará a déficits de vascularização e inervação.

Estudos demonstraram que o fenótipo OMS foi associado com adipócitos menores em relação aos controles com OMNS. O'Connell e colaboradores relatou um aumento significativo do tamanho médio dos adipócitos omentais em OMNS quando comparado com OMS. O tamanho do adipócito se correlaciona fortemente com parâmetros metabólicos, como RI, níveis de triglicérides, esteatose hepática e fibrose.

Um maior grau de esteatose foi encontrado em OMNS (43%) do que em OMS (3%). O tamanho dos adipócitos foi sugerido ser mais relevante do que o tamanho real do depósito de gordura ⁴⁴. Em estudo realizado posteriormente, O'Connell revelou que TA em indivíduos com OMS apresentou níveis mais baixos de fator-1 de pré-adipócitos (Pref-1), um conhecido inibidor de diferenciação de pré-adipócitos e um perfil inflamatório mais favorável, com números mais baixos de macrófagos, níveis mais baixos de TNF, proteína-1 quimiotática de monócitos (MCP1) e níveis mais elevados de adiponectina⁴⁴.

A importância do tamanho dos adipócitos pode ser potencialmente explicada pela hipótese do estouro, que sugere que os adipócitos têm um limite para armazenar lipídios. Quando esse limite é atingido, uma reminiscência de ácidos graxos começa a "transbordar" para locais ectópicos, como músculos, coração ou fígado, levando a DCV e risco metabólico (por exemplo, resistência hepática à insulina)⁴⁵. No geral, a capacidade de recrutar novos ou pequenos adipócitos parecem estar associados a um melhor estado de saúde metabólica⁴⁴.

No que diz respeito aos macrófagos no TA, a hipertrofia de adipócitos, seguida por liberação aumentada de citocinas pró-inflamatórias, promove infiltração de TA com células imunes e alterações fenotípicas em células imunes residentes⁴⁶. Um aumento de macrófagos pró-inflamatórios no TA de indivíduos com obesidade, acompanhado por superexpressão de Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6), óxido nítrico sintase induzível, fator de crescimento transformador 1, e proteína C reativa (CRP), entre outras.

A OMS tem sido associada a um baixo grau inflamatório, com contagens reduzidas de leucócitos e baixos níveis de TNF- α , IL-6 e PCR identificados no plasma. Além disso, uma função adipocitária normal associada com menor infiltração de células imunes em TA e um padrão de secreção de adipocina normal foi relatado em indivíduos com OMS⁴⁷.

4.3 RESISTÊNCIA À INSULINA, INFLAMAÇÃO DE BAIXO GRAU E ADIPOSIDADE CORPORAL

Independentemente do critério, os fatores de risco cardiometabólico considerados para a classificação do fenótipo da obesidade apresentam uma característica em comum: todos têm sido associados à RI. Embora ainda não seja um consenso, tal observação sugere contribuição substancial dessa condição para instalação dos prejuízos metabólicos observados na obesidade^{31,33}.

Por isso, a sensibilidade à insulina tem sido constantemente citada como uma das principais determinantes da OMS^{33,48}. A explicação para a diferença da ação da insulina entre indivíduos OMS e OMNS ainda não é clara, mas alguns mecanismos têm sido recentemente sugeridos na literatura científica, e estes se baseiam na funcionalidade do tecido adiposo, composição corporal e perfil inflamatório, por exemplo.

De fato, o acúmulo excessivo de tecido adiposo, principalmente visceral, está relacionado à disfunção dos adipócitos, proporcionando o aumento da produção de adipocinas com ação pró-inflamatória, como o TNF- α e IL-6. Em animais com obesidade, já foi observado que a neutralização do TNF- α , que se encontrava elevado, promoveu aumento significativo da captação periférica da glicose e ação da insulina, sugerindo importante papel na regulação da ação do hormônio⁴⁹. Estudos moleculares indicam que o TNF- α está associado a prejuízos na função sinalizadora do receptor de insulina por induzir reações de fosforilação em serina, inibindo a fosforilação a nível de tirosina, necessária para a cascata de sinalização da insulina. Além disso, o próprio TNF- α se associa à propagação do estado de inflamação, por estimular o aumento de produção de adipocinas pró-inflamatórias e inibir às de ação anti-inflamatórias. Já a IL-6, por sua vez, parece estar relacionada à RI por promover aumento da expressão do Supressor de Sinalização de Citocinas (SOCS)-3, proteína que inibe o receptor de insulina e também promove sua degradação⁴⁹. Além destes, outros fatores, como o angiotensinogênio, inibidor de ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1), também estão associados à inflamação e RI e são produzidos principalmente pelo tecido adiposo visceral.

Outro ponto também associado a prejuízos na ação da insulina é a intensa lipólise característica do tecido adiposo visceral. A liberação constante de ácidos graxos livres na circulação sanguínea promove aumento da RI a nível hepático, por exemplo, além de outros distúrbios

hormonais e inflamatórios, como aumento do cortisol, angiotensinogênio e estímulo à lipogênese nos hepatócitos⁴⁸.

Tendo tal cenário em vista, é possível presumir a provável ligação entre os fenótipos metabólicos, adiposidade corporal e inflamação/RI. E, de fato, cada vez mais estudos vêm sugerindo papel chave do padrão de distribuição de gordura corporal no agravamento do estado inflamatório e promoção de RI.

Indivíduos com OMNS apresentam maior acúmulo de tecido adiposo visceral e hepático que, por sua vez, estão relacionados ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e infiltração local de macrófagos, constituindo um estado de inflamação subclínica e crônica que se associa a prejuízos na sensibilidade à insulina^{36,48}. Embora os resultados ainda sejam conflitantes no que se refere a quais citocinas são alteradas de acordo com o fenótipo, evidências indicam que indivíduos classificados como OMS apresentam estado inflamatório menos exacerbado e sensibilidade à insulina, quando comparados aos OMNS, e tais achados são atribuídos principalmente ao menor conteúdo de gordura visceral⁴⁸.

Além do acúmulo visceral, o padrão de distribuição de gordura subcutânea também parece influenciar a ação do hormônio e o estado inflamatório. Maior concentração de adipócitos a nível abdominal, em comparação ao nível gluteofemoral, se associou a maior produção de citocinas com estímulo pró-inflamatório. Além disso, maior percentual de gordura na região gluteofemoral já foi associado a maior sensibilidade à insulina e menor risco de DCV. Conforme também já exposto, indivíduos classificados com OMNS aparentemente apresentam maior acúmulo de gordura abdominal e menor gluteofemoral, quando comparados com os OMS.

Outro fator recentemente sugerido como interligado ao perfil inflamatório e ação da insulina, de acordo com o fenótipo metabólico da obesidade, é o estresse oxidativo⁴⁸. Embora essa abordagem ainda seja recente e não haja consenso, estudos demonstram que indivíduos classificados com OMNS podem apresentar maior produção de radicais livres e menor capacidade antioxidante, com instalação do estresse oxidativo^{49,50}. O acúmulo de radicais livres, por sua vez, resulta em disfunção e alteração na proliferação e crescimento de células B e prejuízos na capacidade de sinalização da insulina, por exemplo⁴⁹.

Sendo assim, pode-se observar que a literatura recente sugere distinto perfil de inflamação e ação da insulina de acordo com o fenótipo metabólico, e as principais hipóteses se baseiam na distinta distribuição de gordura corporal entre OMS e OMNS.

Ao reconhecer a importante contribuição da inflamação para os prejuízos metabólicos da obesidade, principalmente a RI, é imprescindível que a conduta nutricional favoreça vias metabólicas anti-inflamatórias. Nesse sentido, tanto o padrão alimentar quanto a microbiota intestinal têm se

destacado na literatura científica por sua inter-relação e seu caráter duplo, uma vez que ambos podem ser configurados tanto como fator de proteção quanto de risco, a depender de características específicas.

Evidências sugerem que humanos e animais com dieta rica em gordura saturada e açúcar apresentem distúrbios na composição da microbiota intestinal e maiores níveis de marcadores inflamatórios no soro. Como consequência, é observado o acúmulo de gordura corporal e hepática e o aumento da RI⁵¹. Já foi observado, por exemplo, que consumo elevado de gordura saturada ($\geq 27\text{g/dia}$) está associado ao aumento de até 500 vezes na transcrição de TNF- α , se comparado com a ingestão reduzida ($<27\text{g/dia}$)⁵².

Em contrapartida, alguns padrões alimentares apresentam potencial perfil anti-inflamatório. Dentre eles, a dieta Mediterrânea, rica em ácidos graxos insaturados, além de fibras e polifenóis, parece ser a mais promissora, devido ao maior número de evidências ⁵¹. Em estudo, com mulheres com obesidade abdominal, que comparou o efeito de duas dietas hipocalóricas: a primeira semelhante à mediterrânea (rica em óleo de oliva + 45% Carboidratos, 18% Proteínas e 37% Lipídios, sendo 8% saturados, 20% mono-insaturados e 9% poli-insaturados) e a segunda semelhante à centro-europeia (rica em fibras + 55% Carboidratos, 18% Proteínas, 27% Lipídios, sendo 8% saturados, 10% mono-insaturados e 9% poli-insaturados), foi observado que, após 16 semanas, ambas promoveram redução da inflamação sistêmica associada à menor expressão e a concentração sérica de TNF- α ⁵².

O padrão alimentar rico em carnes magras, peixes, ovos, hortaliças, frutas (principalmente vermelhas), oleaginosas, abacate e óleos, e pobre em sal, gorduras refinadas e açúcar também já foi associado à redução de IL-6 e TNF- α na obesidade ⁵³, enquanto dieta *plant based*, dieta que recomenda eliminar o consumo dos produtos industrializados e de origem animal, promoveu redução de PCR e Fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) ⁵⁴. Tais dados ilustram a capacidade de influência da alimentação sobre parâmetros inflamatórios na obesidade.

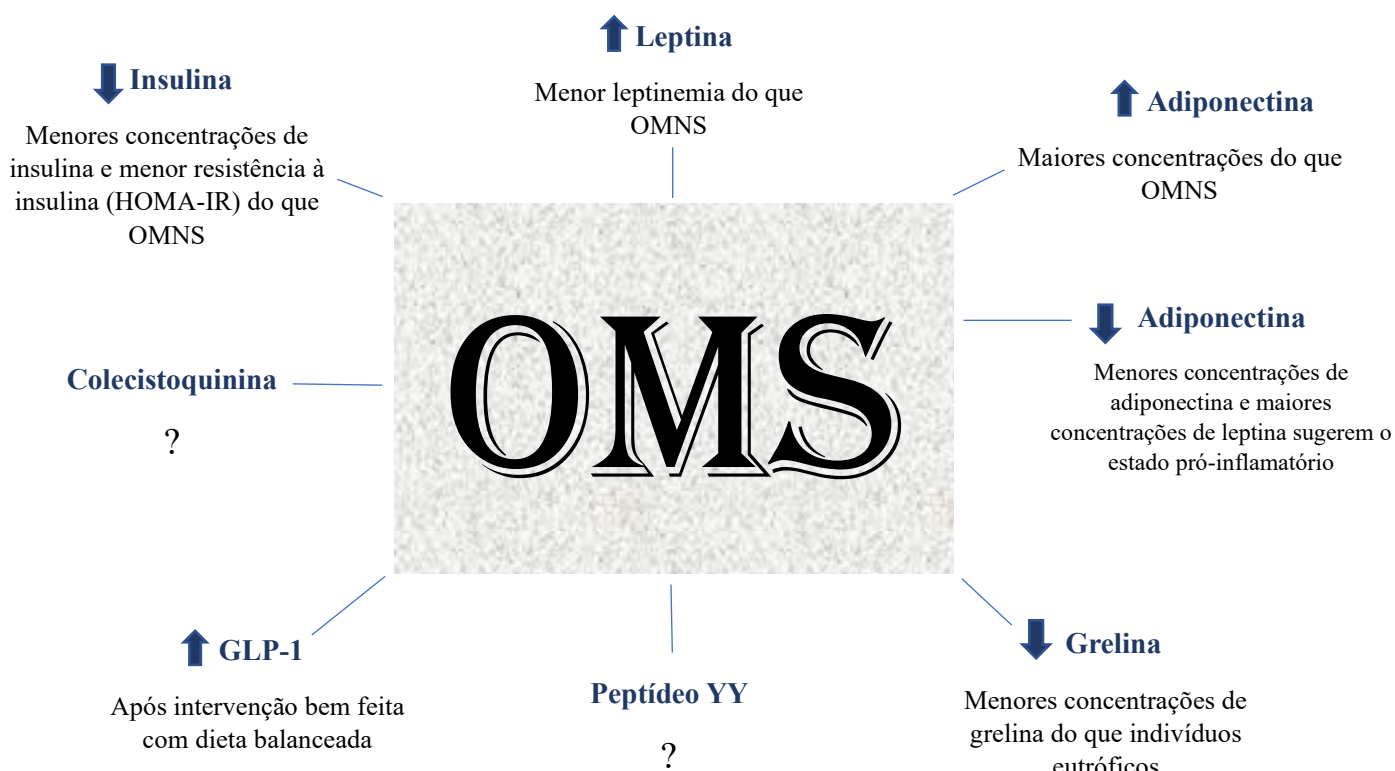
É possível perceber, dentre os padrões dietéticos citados, uma característica em comum: todos promovem maior consumo de fibras, ácidos graxos insaturados, micronutrientes (principalmente com função antioxidante) e fitoquímicos, se comparados à alimentação ocidental. Além dos efeitos diretos sobre o estresse oxidativo e inflamação que tais nutrientes e compostos bioativos apresentam, estes também são metabolizados pela microbiota intestinal, dando origem a metabólitos com ação anti-inflamatória, como ácidos graxos de cadeia curta (acetato, butirato e propionato), lipídeos bioativos, dentre outros. A maior produção desses metabólitos está associada à manutenção da integridade da barreira intestinal e consequente redução de marcadores inflamatórios, efeito que resulta em melhora da inflamação sistêmica, hepática e da sensibilidade à insulina, contribuindo, assim, para melhor perfil metabólico na obesidade ⁵⁵.

No que se refere à suplementação visando o controle da inflamação na obesidade, nutrientes como Zinco, Vitamina D, carotenoides, ácidos graxos ômega-3 e a berberina também têm sido associados à redução de marcadores inflamatórios e melhoras metabólicas, embora ainda não haja recomendações específicas. Além disso, suplementação de probióticos dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e da espécie *Akkermansia muciniphila* parecem promover melhora da integridade intestinal e benefícios metabólicos, principalmente com relação à redução da inflamação e manutenção da homeostase glicêmica⁵⁵.

4.4 ALTERAÇÃO HORMONAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM OMS

Os hormônios mais importantes associados com a patogênese da obesidade são a leptina, insulina, colecistoquinina (CCK), peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), peptídeo YY (PYY), grelina e adiponectina³⁴. A Figura 2 mostra várias alterações hormonais e sua associação com OMS.

Figura 2. Principais hormônios associados com a patogênese da obesidade e suas associações com o fenótipo OMS. Abreviações: HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance index; OMS: obesidade metabolicamente saudável; OMNS: obesidade metabolicamente não saudável.



4.4.1 Leptina

A leptina é uma proteína produzida principalmente pelo tecido adiposo branco (TAB) e um dos principais reguladores da homeostase do peso e conteúdo de gordura corporal³⁴. Este hormônio atravessa a barreira hematoencefálica, liga-se aos receptores no hipotálamo, regulando negativamente estimuladores de apetite.

A capacidade de secreção de Leptina do organismo humano é proporcional à quantidade de adipócitos. Por isso, em decorrência ao acúmulo de tecido adiposo, indivíduos com obesidade apresentam elevadas concentrações de leptina, porém esta não exerce sua ação adequadamente. Assim, os efeitos anorexígenos e estimuladores do gasto energético corporal, que promoveriam a perda de peso em indivíduos eutróficos, por exemplo, não ocorrem na obesidade, conferindo uma situação de resistência à leptina. Contudo, a ação pró-inflamatória do hormônio em excesso é mantida nessa condição, se associando a prejuízos metabólicos⁵⁶. Alguns mecanismos levantados para explicar a resistência à leptina na obesidade são possíveis modificações estruturais na sua molécula, expressão alterada, alterações no transporte através da barreira hematoencefálica e deterioração da função de sinalização do seu receptor. Além disso, algumas formas de obesidade podem ser caracterizadas por uma "resistência seletiva à leptina", limitada a efeitos metabólicos favoráveis, ou seja, saciedade e perda de peso, enquanto seus efeitos simpatoexcitatórios sobre o sistema cardiovascular são mantidos, levando à hipertensão arterial.

A deficiência de leptina ou receptor de leptina também resulta em obesidade, devido ao comprometimento de sua sinalização, regulação da ingestão alimentar, gasto de energia e outras funções. A leptina tem um papel crucial como biomarcador de doenças cardiometabólicas e também afeta a estrutura vascular, levando à hipertensão, angiogênese e aterosclerose²¹. Estudos, também, sugerem que a leptina pode prever infarto do miocárdio e níveis elevados de leptina podem estar relacionados ao aumento do risco cardiovascular.

Com relação ao fenótipo metabólico, são poucos os estudos que abordam o perfil de Leptina, porém, parece que indivíduos OMNS apresentam maiores concentrações do hormônio, com maior estímulo inflamatório associado, se comparado aos OMS²¹.

4.4.2 Adiponectina

A adiponectina é uma adipocina de 247 aminoácidos produzida pela TAB. É secretado principalmente pelo tecido adiposo visceral do que pelo subcutâneo. A diminuição da produção de adiponectina na obesidade é responsável por melhorar a gliconeogênese e reduzir a captação de glicose, gerando hiperglicemia e contribuindo para a RI e DM2. Baixos níveis de adiponectina também podem causar hiperlipidemia, o que colabora para DC.

Já foi demonstrado que indivíduos metabolicamente saudáveis têm adiponectina plasmática mais elevada do que indivíduos metabolicamente não saudáveis, tanto no grupo daqueles com obesidade quanto no grupo com peso normal. Outro estudo observou que as concentrações de adiponectina foram reduzidas no OMS e ligeiramente mais reduzidas no grupo OMNS.

Neste fenótipo benigno, o perfil de adipocina alterado com níveis mais elevados de leptina e níveis mais baixos de adiponectina sugere um estado pró-inflamatório²¹.

4.4.3 Insulina

A insulina é um hormônio peptídico endócrino que regula o nível de glicose no sangue. É produzida e secretada pelas células beta pancreáticas (células β) e exerce seus efeitos fisiológicos ligando-se ao receptor de insulina na membrana plasmática das células-alvo.

A insulina é responsável pela captação de glicose mediada pela translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4), e responsável pela diminuição da ingestão de alimentos pela ligação ao receptor hipotálamo⁵⁷.

Um dos principais mecanismos para o desenvolvimento do DM2 é o aumento da carga de trabalho endócrino do pâncreas, que pode gerar uma descompensação das células β . A RI associada à obesidade pode ocorrer como uma consequência de mecanismos complexos (diminuição do conteúdo de receptor de insulina da superfície e diminuição da transdução do sinal de insulina) gerando um estado de hiperglicemia e causando danos micro e macrovasculares⁵⁷.

Um estudo recente demonstrou que o HOMA-IR e os valores de insulina foram menores em indivíduos com obesidade classe III metabolicamente saudáveis em comparação com obesos os metabolicamente não saudáveis. Além disso, a RI aumentou gradualmente de indivíduos com fenótipo OMS com baixo HDL-C e para OMNS. Isso sugere que a insulina e o HOMA-IR podem ser preditores do desenvolvimento das alterações metabólicas nesses indivíduos⁴⁸.

4.4.4 Grelina

A grelina é um hormônio peptídico gástrico produzido por um subconjunto de células do estômago, pelo hipotálamo, hipófise e outros tecidos. Este peptídeo de 28 aminoácidos promove a secreção do hormônio do crescimento (GH), estimulação do apetite e ingestão alimentar, modulação das secreções pancreáticas, motilidade gástrica e secreção de ácido gástrico. Foi demonstrado que a secreção de grelina é reduzida na obesidade, gerando uma hipossecreção de GH⁵⁸.

Um estudo recente avaliou os níveis de grelina em grupos OMS e OMNS. Nesse estudo, ambos os grupos apresentaram menor nível de grelina. No entanto, apesar dos resultados sugerindo

uma pequena redução na grelina no grupo OMNS quando comparado ao OMS, não houve diferença estatisticamente significativa.

4.4.5 PYY

O PYY é um peptídeo de 36 aminoácidos que é sintetizado e liberado a partir do aparelho gastro distal células do trato intestinal chamadas células L. Possui duas formas circulantes, a PYY1-36 e PYY3-36 (predominante), e pertence à mesma família do neuropeptídeo Y (NPY) e do polipeptídeo pancreático (PP). Este peptídeo atua no hipotálamo para reduzir a motilidade intestinal, esvaziamento gástrico e secreção da vesícula biliar, diminuindo o apetite e aumentando a saciedade³⁴.

Apesar de alguns resultados contraditórios, foi demonstrado que, em humanos, há um efeito negativo na associação entre PYY circulante e marcadores de adiposidade. Também foi relatado que a liberação atenuada de PYY pós-prandial observada em indivíduos com obesidade foi associada a saciedade prejudicada, que reforça a associação desse hormônio para a regulação do apetite e obesidade. Em contrapartida, não há estudo com PYY em indivíduos com OMS, demonstrando uma área que ainda precisa ser explorada.

4.4.6 GLP-1

Outro peptídeo intestinal é o GLP-1, liberado pelo intestino em resposta a ingestão de alimentos, assim como o PYY. Atua estimulando a secreção de insulina, o crescimento e a sobrevivência das células β , prevenindo a liberação de glucagon e reduzindo o apetite³⁴. Isso tem demonstrado que déficits funcionais na sinalização de GLP-1 causados pelo ganho de peso podem manter o fenótipo da obesidade. Além disso, foi sugerido que uma sinalização de GLP-1 alterada pode ser considerada como um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade. Também há resultados que sugerem que o GLP-1 inibe a trombose, previne a aterogênese, protege contra o estresse oxidativo e danos vasculares, atuando como um agente protetor cardiovascular. Portanto, o comprometimento do GLP-1 em pessoas com obesidade tem várias implicações nesses indivíduos.

Um estudo de intervenção avaliou a eficácia da redução do peso corporal induzida por uma dieta de baixo aporte calórico em 103 indivíduos com fenótipo OMS. Eles observaram um aumento significativo do GLP-1 após 2 meses de dieta bem balanceada. Portanto, a intervenção melhorou os índices metabólicos na OMS e reforçou a hipótese de que esses indivíduos se beneficiariam de um programa de redução de peso adotando mudanças no estilo de vida.

4.4.7 CCK

CCK foi o primeiro hormônio associado à redução do apetite. Ela afeta a secreção de enzimas pancreáticas exócrinas, a motilidade gastrointestinal e a função secretora da vesícula biliar, promovendo saciedade. Existem algumas formas de CCK, como CCK-5, CCK-8 (neurotransmissores potentes) e CCK-22, CCK-58, CCK-33 (a forma mais prevalente encontrada no plasma e intestinos). Pessoas com obesidade apresentam concentrações reduzidas nos níveis de CCK. A interação da CCK com a leptina (que promove maior inibição da ingestão alimentar) também é interrompida na obesidade ⁵⁹.

O uso de CCK tem sido considerado uma estratégia terapêutica para o tratamento da obesidade pela regulação do apetite ⁶⁰. Além disso, foi demonstrado que a sensibilidade reduzida de CCK está associada a baixas concentrações de HDL-C em indivíduos com obesidade, o que pode estar associado ao aumento do risco cardiovascular. No entanto, não há estudo disponível avaliando CCK em indivíduos com OMS, demonstrando uma lacuna na pesquisa.

5 TRANSIÇÕES ENTRE OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL

A obesidade tem sido considerada uma doença crônica recorrente e progressiva ⁶¹, uma definição que provavelmente também é aplicável à OMS. Na verdade, os indivíduos em programas de tratamento de obesidade de longo prazo podem passar por ciclos de perda de peso e recuperar, acompanhados pela mudança de seu fenótipo de OMNS para OMS e de volta para OMNS. Essas transições entre estados metabólicos não são específicas da obesidade e também foram identificadas em crianças e adolescentes. Além disso, quase 50% dos participantes do Estudo Multiétnico de Aterosclerose (MESA) que foram definidos como OMS no início do estudo desenvolveram anormalidades metabólicas durante o período de acompanhamento de aproximadamente 12 anos. Este achado é apoiado por uma meta-análise de 12 estudos incluindo mais de 5.900 indivíduos com um acompanhamento de 3 a 10 anos, o que demonstra que quase metade dos participantes classificados como OMS desenvolveram pelo menos uma anormalidade metabólica ²⁸.

Indivíduos com OMS podem ser encontrados em qualquer idade, mas em grupos com o aumento da idade, a prevalência de OMS tem se mostrado consistentemente mais baixa. A menor prevalência de OMS na pós-menopausa em comparação com mulheres na pré-menopausa e uma transição de 30% de OMS para OMNS durante a menopausa ⁶² sugere que as mudanças nos hormônios sexuais podem desempenhar um papel na transição de OMS para OMNS. Entre os participantes do estudo prospectivo Pizarra, aproximadamente 30% dos indivíduos com diagnóstico

de OMS no início do estudo se converteram em OMNS na investigação de acompanhamento de 6 anos.

É importante ressaltar que a transição de OMS para OMNS não é necessariamente uma via de mão única, pois com as intervenções individuais necessárias há a possibilidade de reversão em sentido contrário. Além disso, os dados de 3.743 mulheres (51%) e homens ≥ 18 anos de North West Adelaide Health Study mostram que a conversão de OMS para OMNS ocorreu sem diferenças significativas de gênero, em 16% dos participantes em até 10 anos de visitas de acompanhamento. A persistência de OMS foi relacionada à idade mais jovem, menor circunferência da cintura sustentada, distribuição de gordura periférica em mulheres, e menores desfechos de DCV. Uma análise recente do *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), um banco de dados de cuidados primários em grande escala do Reino Unido contendo dados de 231.399 pacientes com um IMC registrado de ≥ 35 kg / m², sugeriu que os homens são mais propensos a transições de OMS para OMNS⁶³.

Finalmente, dados de acompanhamento de 30 anos de 90.257 participantes do *Nurses Health Study* confirmaram de forma robusta a transição frequente de OMS para OMNS e demonstraram um declínio na saúde metabólica com a idade, em toda a faixa de IMC⁴. Durante este longo período de observação, também pode ser mostrado que há indivíduos mantendo seu status de OMS por um longo período, o que não se traduziu em redução do risco de DCV para o nível de participantes magros metabolicamente saudáveis. Em conjunto, os estudos longitudinais demonstram que a saúde metabólica não é uma condição estável, não depende apenas do estado de obesidade e se deteriora com o envelhecimento. Por outro lado, o fenótipo OMNS também pode ser considerado um traço temporário que pode ser revertido em OMS por intervenções direcionadas.

6 TRATAMENTO DA OBESIDADE NA PERSPECTIVA DE FENÓTIPOS METABÓLICOS

O conceito dos fenótipos metabólicos deve ser considerado para a determinação da conduta de tratamento da obesidade. Primeiro de tudo, é importante ressaltar que a intervenção, a depender do caso, não requer necessariamente foco em perda de peso. A melhora da saúde pode e deve ser um alvo de tratamento e acompanhamento e, por muitas vezes, melhor do que a extensão da perda de peso *per se*. Assim, previamente à determinação da estratégia a ser usada, para uma conduta mais assertiva, é essencial a adequada avaliação do grau de acometimento de saúde do indivíduo e seu respectivo fenótipo metabólico.

Além dos critérios utilizados para classificação do fenótipo, outras ferramentas podem ser aplicadas na prática clínica, a fim de se obter uma avaliação mais integrativa da condição. O *Edmonton Obesity Staging System* (EOSS), por exemplo, sugere uma classificação com base em avaliações clínicas de saúde e estado funcional. Para um indivíduo com OMNS sem prejuízo

funcional (estágio 0 do EOSS), seria recomendado evitar o ganho de peso, mas os benefícios de saúde de um programa agressivo de perda de peso são considerados marginais ⁶⁴.

Melhorias dependentes da extensão da perda de peso nos parâmetros e resultados de saúde foram descritas, por exemplo, no ensaio *Action for Health in Diabetes* (Look AHEAD) e parecem se aplicar também a indivíduos com OMS ⁶⁵. Uma perda moderada de peso de cerca de 10% pode ser suficiente para mudar um fenótipo de obesidade com anormalidades cardiometabólicas em OMS ³⁶. No momento, não há ensaios clínicos randomizados e controlados de tratamento da obesidade comparando resultados cardiometabólicos entre indivíduos com OMS e OMNS que apoiariam qualquer estratificação de tratamento dependendo do status do fenótipo OMS.

É importante ressaltar que indivíduos classificados como OMNS apresentam maior comprometimento de saúde e a conduta deve ser direcionada não somente ao tratamento da obesidade, mas também das alterações metabólicas associadas, visando atenuação ou evitando que estas progridam para danos mais graves.

Contudo, não se deve negligenciar a OMS. Pode-se até argumentar que os indivíduos com OMS têm alta prioridade de tratamento, porque eles podem se beneficiar ao máximo com a preservação da saúde metabólica. Esta sugestão é apoiada por dados de intervenções de cirurgia bariátrica que mostram que a menor duração do DM2 e melhores parâmetros de hiperglicemia são os principais determinantes da remissão do diabetes e da saúde metabólica ⁶⁶.

Ou seja, intervenções também são de extrema importância nesse caso, mesmo que por motivos distintos à OMNS. Afinal, esse fenótipo apresenta perfil transitório e, desse modo, sua detecção e a elaboração de condutas de forma precoce é extremamente aconselhável, a fim de evitar que o indivíduo progrida para o fenótipo não saudável.

Tendo em vista a importância dos processos inflamatórios para os prejuízos metabólicos da obesidade, conforme discutido, considerar tal aspecto é essencial para a conduta nutricional, seja na prevenção da progressão entre fenótipos ou no cuidado do paciente já classificado como OMNS. Evidências indicam que maior score para o Índice Inflamatório da Dieta, ferramenta usada para avaliar o potencial de estímulo à inflamação do padrão alimentar, se associou positivamente com a presença do fenótipo OMNS. Além disso, uma dieta mais inflamatória foi considerada potencial fator de risco para o desenvolvimento deste fenótipo e, dentre os indivíduos OMNS, parece contribuir para o aumento da mortalidade por todas as causas ⁶⁷.

Padrão alimentar rico em ácidos graxos saturados ou poli-insaturados ômega 6, por exemplo, está associado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, alterações hormonais, como diminuição da adiponectina, e prejuízos na produção e ação da insulina. Além disso, alimentação pobre em alguns nutrientes, com consequente deficiência, também está associada a estímulo

inflamatório. Deficiências de Vitaminas A e D, por exemplo, constantemente observadas na obesidade, estão associadas à inflamação, dada a potente ação protetora anti-inflamatória destes nutrientes, e disfunção de adipócitos ⁶⁸.

Em contrapartida, alimentação rica em nutrientes e compostos bioativos com função antioxidante está associada à melhora da inflamação crônica observada na obesidade, com diminuição da produção de citocinas como TNF- α e IL-6, redução do estresse oxidativo, melhora da homeostase glicêmica e indução da apoptose de adipócitos. Alguns exemplos destes compostos são os polifenóis, encontrados no café, chá verde, cacau, frutas e vegetais, ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados ômega-3 e vitaminas A, D e E ⁶⁸.

Outro aspecto importante no que se refere ao tratamento da obesidade e seus fenótipos metabólicos é o combate ao sedentarismo. O aumento da atividade física e a preservação da aptidão cardiorrespiratória estão bem estabelecidos como intervenções para reduzir o risco relacionado à obesidade para DM2 e DCVA. Tanto em crianças quanto em adultos, maior atividade física e aptidão cardiorrespiratória foram reconhecidas como importantes correlações do fenótipo MHO. É importante ressaltar que um nível de condicionamento físico mais alto em OMS em comparação com OMNS também pode ser um indicador para um estilo de vida mais saudável e não exclui outros fatores de comportamento subjacentes à OMS.

Contudo, em alguns casos, o tratamento da obesidade pode ser desafiador e estratégias conservadoras, que visam mudanças de comportamento ou intervenção farmacológica, podem apresentar efeitos modestos, com perda de peso na faixa de 3-10% e pouco sucesso referente à manutenção a longo prazo. Nesse sentido, atualmente, a cirurgia bariátrica e metabólica tem sido cada vez mais performada para tratamento da obesidade, sendo esta apontada como a intervenção mais eficaz para essa condição, em casos graves. Em relação aos fenótipos metabólicos, as intervenções da cirurgia bariátrica têm se mostrado tão eficazes em OMS em comparação com pacientes OMNS em relação aos resultados cardiometabólicos, contradizendo uma estratificação de obesidade com base no status de OMS⁶.

Contudo, nem todos os indivíduos classificados com obesidade são elegíveis para a cirurgia. Além disso, tendo em vista sua complexidade e custos, é impraticável a aplicação da cirurgia em larga escala, que acompanhe a intensa prevalência de obesidade na população mundial. Logo, esta não deve ser a solução para este problema em todos os casos, mas sim para aqueles mais graves.

Assim, do ponto de vista da saúde pública, os indivíduos com OMS podem ter uma prioridade mais baixa para acesso precoce ao tratamento e estratégias mais agressivas de perda de peso. É essencial reforçar que os objetivos do tratamento da obesidade não devem ter foco isolado na perda

de peso, mas sim em parâmetros de saúde. Manter a saúde cardiometabólica favorável pode ser mais fácil de alcançar e pode requerer apenas uma perda moderada de peso em indivíduos com OMS.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Recentemente, definições padronizadas de OMS foram propostas, as quais são relevantes para a pesquisa clínica sobre as diferenças na morbidade e mortalidade relacionadas à obesidade entre os indivíduos com OMS e OMNS.

Se a OMS tem implicações adicionais para o tratamento clínico da obesidade permanece incerto, mas as decisões de tratamento individuais devem considerar as anormalidades metabólicas e cardiovasculares para reduzir o risco de mortalidade prematura, DCV, DM2 e câncer em todos os indivíduos com obesidade. O conceito de OMS, como um sistema de modelo humano, pode fornecer informações importantes para desvendar os mecanismos de como o acúmulo de gordura, a distribuição adversa de gordura e a disfunção do tecido adiposo podem causar anormalidades metabólicas e cardiovasculares. Nesse contexto, o papel dos fatores individuais que refletem ou causam o fenótipo OMS, como maior teor de gordura nas pernas, maior aptidão cardiorrespiratória e atividade física, sensibilidade à insulina, níveis mais baixos de marcadores inflamatórios e outros precisam ainda serem investigados.

Tendo em vista que inflamação e RI se associam tanto com a caracterização dos fenótipos quanto com o desenvolvimento de prejuízos metabólicos e comorbidades na obesidade, a intervenção nutricional com foco anti-inflamatório é imprescindível. Seja para tratamento ou prevenção, evidências crescentes demonstram o potencial modulador da dieta e de nutrientes específicos sobre a expressão e concentrações de citocinas pró-inflamatórias.

É importante ressaltar também que o tratamento oportuno da obesidade também deve ser recomendado para indivíduos com OMS, porque o risco de desenvolver doenças cardiometabólicas ainda é maior do que em pessoas com peso adequado metabolicamente saudáveis.

Pesquisas futuras devem valorizar os aspectos positivos relacionados ao fenótipo OMS como modelo para entender como a obesidade, a expansão do tecido adiposo, a composição e a disfunção celular contribuem para as doenças cardiometabólicas associadas à obesidade. Além de que, tanto na prática clínica quanto na pesquisa científica, a definição de saúde metabólica precisa ser harmonizada. Outros estudos epidemiológicos podem identificar determinantes e fatores de risco modificáveis para a melhor prevenção de conversões de OMS para OMNS e manifestações de doenças cardiometabólicas. Além disso, fatores genéticos que potencialmente contribuem para o fenótipo OMS, além dos efeitos esperados de distribuição de gordura, a composição corporal e expansibilidade do tecido adiposo subcutâneo devem ser explorados.

REFERÊNCIAS

Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults - *The Lancet* [Internet]. [citado 1º de dezembro de 2020]. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32129-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32129-3/fulltext)

Jung CH, Lee WJ, Song K-H. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med.* julho de 2017;32(4):611–21.

Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):714–24.

Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr.* 01 de 2019;110(3):533–9.

Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 25 de 2018;72(13):1506–31.

M M-C, Mc F, Cam A, Gl B, N H, Rr K, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 1º de maio de 2018;71(17):1857–65.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 16 de maio de 2001;285(19):2486–97.

Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-25

Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* dezembro de 2004;30(6):569–72.

Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2006;91(8):2906–12.

Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* outubro de 2008;93(10):4075–9.

Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 11 de agosto de 2008;168(15):1609–16.

Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. 11 de agosto de 2008;168(15):1617–24.

Hankinson AL, Daviglius ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring)*. março de 2013;21(3):637–43.

Ortega FB, Lee D-C, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *Eur Heart J*. fevereiro de 2013;34(5):389–97.

Cao X, Zhou J, Yuan H, Wu L, Chen Z. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort. *BMC Nephrol*. 18 de junho de 2015;16:85.

Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 de abril de 2015;10(4):578–83.

Rondanelli M, Klersy C, Perna S, Faliva MA, Montorfano G, Roderi P, et al. Effects of two-months balanced diet in metabolically healthy obesity: lipid correlations with gender and BMI-related differences. *Lipids Health Dis*. 29 de outubro de 2015;14:139.

Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Hwang JY, Kim EH, Park JY, Kim HK and Lee WJ. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. *Kidney Int* 2015; 88: 843-850.

Jamar G, Caranti DA, de Cassia Cesar H, Masquio DCL, Bandoni DH, Pisani LP. Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: Hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite*. 01 de 2017;108:477–82.

Chang Y, Ryu S, Choi Y, Zhang Y, Cho J, Kwon M-J, et al. Metabolically Healthy Obesity and Development of Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 1º de março de 2016;164(5):305–12.

Mottaghi A, Mirmiran P, Delshad H, Azizi F. Effect of Different Obesity Phenotypes on Incidence of Chronic Kidney Disease in Tehranian Adults. *J Am Coll Nutr*. outubro de 2016;35(7):587–96.

Lin L, Peng K, Du R, Huang X, Lu J, Xu Y, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(3):634–41.

Nam KH, Yun H-R, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2778–91.

Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG, et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes Over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 de 2019;104(3):738–52.

Liu C, Wang C, Guan S, Liu H, Wu X, Zhang Z, et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obes Facts*. 2019;12(1):78–90.

Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 27 de novembro de 2017 [citado 1º de dezembro de 2020];96(47). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708991/>

Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 19 de setembro de 2017;70(12):1429–37.

Samaropoulos XF, Hairston KG, Anderson A, Haffner SM, Lorenzo C, Montez M, et al. A Metabolically Healthy Obese Phenotype in Hispanic Participants in the IRAS Family Study. *Obesity (Silver Spring)*. novembro de 2013;21(11):2303–9.

Romagnoli C, Bensenor IM, Santos IS, Lotufo PA, Bittencourt MS. Impact of metabolically healthy obesity on carotid intima-media thickness - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 09 de 2020;30(6):915–21.

Yoon DY, Lee YA, Lee J, Kim JH, Shin CH, Yang SW. Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolically Healthy Obesity in Korean Children and Adolescents: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci*. novembro de 2017;32(11):1840–7.

Marra NF, Bechere Fernandes MT, de Melo ME, da Cruz RM, Tess BH. Fasting insulin resistance affects the prevalence of metabolically healthy obesity in Brazilian adolescents. *Acta Paediatr*. 2019;108(7):1295–302.

Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74.

Chang C-S, Lu Y-J, Chang H-H, Hsu S-H, Kuo P-H, Shieh C-C, et al. Role of adiponectin gene variants, adipokines and hydrometry-based percent body fat in metabolically healthy and abnormal obesity. *Obes Res Clin Pract*. fevereiro de 2018;12(Suppl 2):49–61.

Stefan N, Schick F, Häring H-U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metabolism*. 1º de agosto de 2017;26(2):292–300.

Chen G-C, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J*. 07 de 2019;40(34):2849–55.

Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 03 de 2017;127(1):74–82.

H S, M B, N K, R S, M W, F R, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 15 de outubro de 2013;36(12):4083–90.

Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Wohland T, Schleinitz D, Fasshauer M, et al. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 de 2018;103(3):1015–23.

Kim JI, Huh JY, Sohn JH, Choe SS, Lee YS, Lim CY, et al. Lipid-Overloaded Enlarged Adipocytes Provoke Insulin Resistance Independent of Inflammation. *Mol Cell Biol*. maio de 2015;35(10):1686–99.

Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2010 [citado 1º de dezembro de 2020];2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913796/>

Mulder P, Morrison MC, Verschuren L, Liang W, van Bockel JH, Kooistra T, et al. Reduction of obesity-associated white adipose tissue inflammation by rosiglitazone is associated with reduced non-alcoholic fatty liver disease in LDLr-deficient mice. *Sci Rep*. 22 de 2016;6:31542.

O’Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ, O’Shea D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. abril de 2011;96(4):E680-684.

Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 27 de 2018;137(13):1391–406.

Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm* [Internet]. 22 de dezembro de 2013 [citado 1º de dezembro de 2020];2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881510/>

Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. julho de 2017;10(3):207–15.

Cătoi AF, Pârvu AE, Andreicuț AD, Mironiuc A, Crăciun A, Cătoi C, et al. Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Nutrients* [Internet]. 1º de setembro de 2018 [citado 19 de outubro de 2020];10(9). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6164113/>

Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sciences*. março de 2016;148:183–93.

Bañuls C, Rovira-Llopis S, Lopez-Domenech S, Diaz-Morales N, Blas-Garcia A, Veses S, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stress is impaired in leukocytes from metabolically unhealthy vs healthy obese individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(10):1556–63.

Luisi MLE, Lucarini L, Biffi B, Rafanelli E, Pietramellara G, Durante M, et al. Effect of Mediterranean Diet Enriched in High Quality Extra Virgin Olive Oil on Oxidative Stress, Inflammation and Gut Microbiota in Obese and Normal Weight Adult Subjects. *Front Pharmacol* [Internet]. 15 de novembro de 2019 [citado 9 de novembro de 2020];10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872540/>

Chmurzynska A, Muzsik A, Krzyżanowska-Jankowska P, Walkowiak J, Bajerska J. The Effect of Habitual Fat Intake, IL6 Polymorphism, and Different Diet Strategies on Inflammation in Postmenopausal Women with Central Obesity. *Nutrients*. julho de 2019;11(7):1557.

Blomquist C, Alvehus M, Burén J, Ryberg M, Larsson C, Lindahl B, et al. Attenuated Low-Grade Inflammation Following Long-Term Dietary Intervention in Postmenopausal Women with Obesity: Diet Effects on Low-Grade Inflammation in Obesity. *Obesity*. maio de 2017;25(5):892–900.

Bolori P, Setaysh L, Rasaei N, Jarrahi F, Yekaninejad MS, Mirzaei K. Adherence to a healthy plant diet may reduce inflammatory factors in obese and overweight women—a cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. agosto de 2019;13(4):2795–802.

Rodriguez J, Olivares M, Delzenne NM. Implication of the Gut Microbiota in Metabolic Inflammation Associated with Nutritional Disorders and Obesity. *Mol Nutr Food Res*. 27 de outubro de 2020;1900481.

Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:191–8.

Petersen MC and Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance *Physiol Rev* 2018; 98: 2133-2223.

Álvarez-Castro P, Pena L, Cordido F. Ghrelin in obesity, physiological and pharmacological considerations. *Mini Rev Med Chem*. abril de 2013;13(4):541–52.

Lean MEJ, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *International Journal of Obesity*. abril de 2016;40(4):622–32.

Pathak V, Flatt PR, Irwin N. Cholecystokinin (CCK) and related adjunct peptide therapies for the treatment of obesity and type 2 diabetes. *Peptides*. 2018;100:229–35.

Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 1º de abril de 2018;39(2):79–132.

Kabat GC, Wu WY-Y, Bea JW, Chen C, Qi L, Stefanick ML, et al. Metabolic phenotypes of obesity: frequency, correlates and change over time in a cohort of postmenopausal women. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(1):170–7.

Moussa O, Arhi C, Ziprin P, Darzi A, Khan O, Purkayastha S. Fate of the metabolically healthy obese—is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1093–101.



Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes*. março de 2009;33(3):289–95.

Palau-Rodriguez M, Garcia-Aloy M, Miñarro A, Bernal-Lopez MR, Brunius C, Gómez-Huelgas R, et al. Effects of a long-term lifestyle intervention on metabolically healthy women with obesity: Metabolite profiles according to weight loss response. *Clin Nutr*. 2020;39(1):215–24.

Casimiro Pérez JA, Fernández Quesada C, Del Val Groba Marco M, Arteaga González I, Cruz Benavides F, Ponce J, et al. Obesity Surgery Score (OSS) for Prioritization in the Bariatric Surgery Waiting List: a Need of Public Health Systems and a Literature Review. *Obes Surg.* 2018;28(4):1175–84.

Abdurahman AA, Azadbakhat L, Rasouli M, Chamari M, Qorbani M, Dorosty AR. Association of dietary inflammatory index with metabolic profile in metabolically healthy and unhealthy obese people. *Nutr Diet.* 2019;76(2):192–8.

Navarro E, Funtikova AN, Fíto M, Schröder H. Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Mol Nutr Food Res.* janeiro de 2015;59(1):75–93.

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E OBESIDADE  10.56238/livrosindi202436-011**Adryana Cordeiro**

Pós-doutora em Nutrição Humana pelo Programa PPNG/Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Ciências pelo Programa de Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Renata Perez

Professora Associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR)
Doutora em Gastroenterologia pela Universidade Federal de São Paulo
Mestrado em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

RESUMO

O termo Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) abrange um amplo espectro de doenças hepáticas, desde a esteatose simples até a esteato-hepatite não alcoólica, sua manifestação mais grave, que pode progredir para cirrose ou carcinoma hepatocelular. Bem como a obesidade, a DHGNA tem aumentado substancialmente sua prevalência no mundo nas últimas décadas, e ambas condições estão intimamente associadas. Uma série de distúrbios metabólicos geralmente estão presentes em indivíduos com DHGNA. Isto inclui a obesidade, per si, além do Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemias e outras características da Síndrome Metabólica. Outro ponto a considerar é que, também de modo semelhante à obesidade, a DHGNA é complexa e multifatorial, uma combinação de fatores ambientais, genético do hospedeiro e microbiota intestinal podem levar a um influxo excessivo de ácido graxo livres e acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, criando um ambiente lipotóxico que leva à morte dos hepatócitos, inflamação do fígado, fibrose, e angiogênese patológica. Tendo em vista a forte correlação entre DHGNA e obesidade, a compreensão da fisiopatologia da DHGNA, bem como sua direta associação com a obesidade, é muito importante para assertivas estratégias de tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um grande problema de saúde pública devido a sua prevalência aumentada em todo o mundo, e essa vem crescendo em paralelo com o aumento da obesidade e resistência à insulina (RI). Uma série de distúrbios metabólicos geralmente estão presentes em indivíduos com DHGNA e inclui a obesidade, per si, além do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias e outras características da Síndrome Metabólica (SM). Os mesmos fatores de risco metabólicos que desencadeiam doenças cardiovasculares (DCV) parecem estar subjacentes ao desenvolvimento da DHGNA¹.

A característica principal da DHGNA é o acúmulo de triglicerídeos (TG) no citoplasma dos hepatócitos. E com isso, surge um desequilíbrio entre o aproveitamento de lipídios (ou seja, a absorção de ácidos graxos e lipogênese *de novo*) e oxidação de ácidos graxos mitocondriais e exportação como um componente de partículas de lipoproteína de muito baixa densidade [VLDL])².

A DHGNA abrange um amplo espectro de doenças hepáticas, que vão desde a esteatose simples até a forma mais grave, esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), que pode progredir para cirrose ou carcinoma hepatocelular (CHC) ³. Dado o aumento das doenças metabólicas e a consideração de novos padrões dietéticos e de estilo de vida, um aumento sustentado de prevalência da DHGNA é esperado. Estima-se que 20% dos indivíduos desenvolvem EHNA, que está associado a maiores taxas de mortalidade.

A compreensão da fisiopatologia da DHGNA, bem como sua direta associação com a obesidade, é muito importante para assertivas estratégias de tratamento. E nesse capítulo vamos abordar todos os pontos principais sobre essa doença que já é considerada uma manifestação clínica da SM.

2 HISTÓRIA DA DHGNA

A DHGNA é uma doença antiga, embora sua identificação e descrição como doença específica sejam mais recentes. Muitas vezes se apresentava como cirrose inexplicada em pacientes com obesidade, sem história de ingestão excessiva de álcool.

Em 1980, Ludwig e colaboradores identificaram o padrão histológico de esteato-hepatite tipicamente encontrado em doença hepática alcoólica (esteatose macrovesicular, inflamação lobular e fibrose), em paciente sem nenhuma história de consumo excessivo de álcool e denominaram como “esteato-hepatite não-alcoólica”. Desta forma, a expressão “não-alcoólica” até hoje utilizada no nome desta doença, é uma alusão à semelhança histológica com a doença hepática alcoólica.

2.1 DEFINIÇÃO E HISTÓRIA NATURAL

A DHGNA é definida pela evidência de esteatose hepática, por histologia ou imagem, na ausência de causas secundárias de esteatose, tais como consumo significativo de álcool ($\geq 30\text{g/dia}$ para homens e $\geq 20\text{g/dia}$ para mulheres), uso de medicamentos indutores de esteatose, hepatite C ou distúrbios hereditários. Na análise histológica, a DHGNA caracteriza-se por esteatose macrovesicular em $> 5\%$ dos hepatócitos.

A DHGNA abrange duas condições com diferentes prognósticos: a esteatose isolada, que é definida pela presença de esteatose $\geq 5\%$ sem componente inflamatório ou evidência de injúria

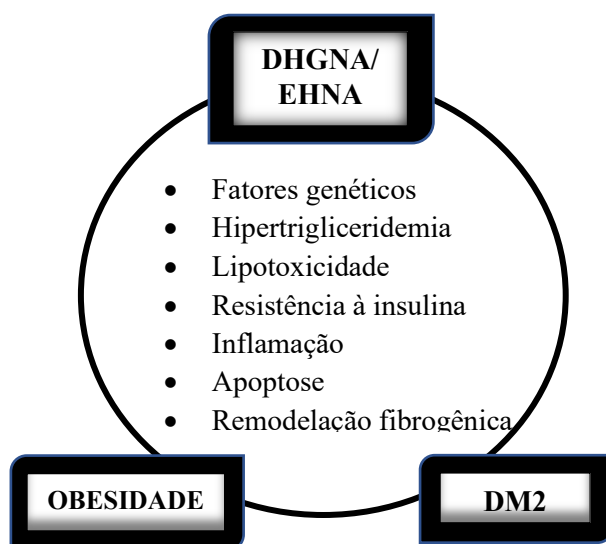
hepatocelular; e a esteato-hepatite, que é definida pela presença de esteatose $\geq 5\%$ associada à balonização de hepatócitos e inflamação lobular, com ou sem fibrose.

A presença de esteatose isolada confere baixo risco de progressão para cirrose e a maior preocupação reside no risco de condições cardiovasculares associadas. A esteato-hepatite, por outro lado, pode evoluir para cirrose em 15 a 20% dos casos e está associada com o aumento em dez vezes no risco de morte por doenças hepáticas.

2.2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA DHGNA/EHNA

O desenvolvimento de esteatose, bem como a progressão para EHNA e a presença de fibrose representam um processo complexo e dinâmico. Uma combinação de fatores ambientais, genético do hospedeiro e a microbiota intestinal podem levar a um influxo excessivo de ácido graxo livres (AGL) e acúmulo de TG nos hepatócitos, criando um ambiente lipotóxico que leva à morte dos hepatócitos, inflamação do fígado, fibrose, e angiogênese patológica (Figura 1). A resposta inflamatória hepática subsequente promove a fibrogênese no fígado e é uma importante força motriz para a progressão da doença hepática. Vários fatores funcionam em paralelo ou sequencialmente para promover a inflamação, a lesão hepatocelular moldando as características clínicas e histológicas da doença ⁴.

Figura 1. Potenciais mecanismos da DHGNA. DHGNA: Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; EHNA: Esteatose Hepática não Alcoólica.



Acredita-se que vários eventos paralelos levam à patogênese da DHGNA, começando com o acúmulo de AGL e TG e o desenvolvimento de RI tanto no fígado, quanto no tecido adiposo (TA) e músculo esquelético. Através de uma combinação de análise de múltiplos isótopos estáveis e biópsias hepáticas, as fontes de TG intra-hepáticos foram atribuídas principalmente a AGL (aproximadamente

59%), lipogênese *de novo* (aproximadamente 26%) e ácidos graxos dietéticos (aproximadamente 15%) na DHGNA⁵. Estima-se que a lipogênese *de novo* seja três vezes maior na DHGNA em comparação com os controles, enquanto a produção de ácidos graxos do TA não foi significativamente diferente⁵.

Tem sido proposto que todos os indivíduos podem ter um limite genético e ambientalmente determinado para sua capacidade de expansão do TA e que, uma vez atingido, os lipídios se acumulam em outros tecidos, o que promove RI e inflamação dentro e fora do fígado em um processo conhecido como lipotoxicidade⁶.

Acredita-se que a RI exacerba a lipotoxicidade através da estimulação da lipólise no TA e um processo de feedback positivo que aumenta o desequilíbrio metabólico, por exemplo, através do acúmulo de ceramidas, acilcarnitinas de cadeia longa e diacilgliceróis (DAGs) que promovem a inflamação e impactam ainda mais na sinalização da insulina^{7,8}. Além disso, acredita-se que os macrófagos do TA sejam os principais contribuintes para a RI e função prejudicada do TA⁹.

Níveis aumentados de ácidos graxos ativam a sinalização do receptor toll-like 4 (TLR4) nos macrófagos do TA, resultando na polarização de um estado anti-inflamatório M2 para o fenótipo pró-inflamatório M1¹⁰. Macrófagos M1 produzem as citocinas fator de necrose tumoral- α e interleucina (IL)-6, ambas associadas ao desenvolvimento de RI¹¹. A hipertrofia do TA pode resultar em redução da oferta de oxigênio ao tecido; e, a hipóxia tem sido implicada na infiltração do TA por macrófagos M1 e como um potencial mecanismo de RI^{9,11}.

A patogênese da DHGNA é complexa e multifacetada e o desenvolvimento da doença está intimamente relacionado à presença da SM. Nesse cenário, a inflamação associada à obesidade e RI foram identificadas como os principais contribuintes para a doença. Induzidos por lipotóxicos, o estresse celular e a morte celular dos hepatócitos alimentam a DHGNA e promovem a transição para estágios mais severos, como EHNA. Mudanças na microbiota intestinal, bem como a genética do hospedeiro, modificam a suscetibilidade de um indivíduo para o desenvolvimento e progressão da doença.

3 RI E INFLAMAÇÃO DO TECIDO ADIPOSO

A coexistência de múltiplas comorbidades metabólicas em pacientes com DHGNA é amplamente reconhecido e reflete em vias metabólicas disfuncionais. A obesidade e RI formam a base para o desenvolvimento da esteatose hepática.

A obesidade é conhecida por estar associada a um quadro inflamatório de baixo grau no TA que altera a secreção de citocinas e prejudica a sinalização da insulina¹². Relacionado à obesidade, a RI influencia o armazenamento de TG, levando a lipólise não controlada no TA e, conseqüentemente,

resultando em altos níveis de AGLs em circulação. Um aumento do influxo hepático de AGL alimenta a síntese de TG e, ao mesmo tempo, a RI que, paradoxalmente, regula positivamente a lipogênese de novo em hepatócitos, promovendo ainda mais o acúmulo de gordura hepática.

Os açúcares e gorduras da dieta também são fontes importantes de síntese de TG que contribui para a esteatose hepática¹³. Por sua vez, o acúmulo de lipídios no fígado altera sua função endócrina e contribui para a manutenção e piora da RI.

A sinalização de proteína interrompida do fígado no contexto da DHGNA afeta a inflamação, a lipogênese e as vias de oxidação de gorduras no fígado, TA, músculo esquelético e no pâncreas, todos os quais regulam a ação da insulina¹². RI e DHGNA conseqüentemente, entram em uma progressão de círculo vicioso e regulam um ao outro positivamente.

4 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA DHGNA

A DHGNA é uma doença geralmente assintomática e sem alterações no exame físico e, por isso, seu diagnóstico habitualmente é baseado na realização de exames complementares. Quando presente em grau moderado ou avançado, a DHGNA é facilmente identificada por exames rotineiramente utilizados na prática clínica, como os exames laboratoriais ou de imagem. Entretanto, estes exames podem não identificar os quadros mais leves de DHGNA e o diagnóstico destes casos persiste como um grande desafio na prática clínica.

A biópsia hepática é método mais preciso para a identificação da esteatose e quantificação do grau de fibrose hepática, além de ser, até o momento, o único disponível para o diagnóstico de esteato-hepatite. Entretanto, é um procedimento invasivo, com risco de complicações, de alto custo, que requer realização em ambiente hospitalar, e com limitações relacionadas ao tamanho da amostra. Por estes motivos, a biópsia hepática não pode ser utilizada como método diagnóstico em larga escala, para investigar uma doença tão prevalente na população. Assim, na prática clínica, o diagnóstico é geralmente baseado em alterações nos valores das enzimas hepáticas, especialmente das aminotransferases, ou estudos de imagem, principalmente a ultrassonografia (US) demonstrando a presença de esteatose.

As enzimas hepáticas apresentam baixa sensibilidade para diagnóstico de DHGNA, uma vez a maioria dos pacientes apresenta enzimas hepáticas normais. Portanto, um conceito fundamental no diagnóstico da DHGNA é de que, embora a elevação das enzimas seja útil para sinalizar a possibilidade de DHGNA, níveis normais não afastam a possibilidade deste diagnóstico. Quando elevadas, geralmente os valores situam-se abaixo de 3x vezes o valor normal, e os níveis de alanina aminotransferase (ALT) frequentemente são mais elevados que os de aspartato aminotransferase (AST), ao contrário do que se observa na doença hepática alcoólica. A gama glutamil transpeptidase

(GGT) também pode estar elevada, e não é incomum que os pacientes apresentem elevação isolada da GGT com aminotransferases normais.

Entre os métodos não-invasivos, os exames de imagem se destacam como instrumentos diagnósticos para avaliação da presença e gravidade da DHGNA, mas também apresentam limitações. A US tem sido o método de rastreamento da infiltração gordurosa hepática mais utilizado na prática clínica, mas apresenta baixa sensibilidade, sobretudo para identificação das formas mais leves de DHGNA, além de ser dependente da qualidade do equipamento e de experiência do examinador, o que é particularmente importante em um exame que depende de análise subjetiva e individual. A tomografia computadorizada (TC) pode identificar a presença de esteatose, mas não é recomendada como método diagnóstico de DHGNA por envolver radiação.

A ressonância magnética (RM) de abdomen é considerada o melhor método de imagem para detecção e quantificação da DHGNA, por ser mais sensível que a US e TC, e por não envolver radiação. A análise do PDFF (*Proton Density Fat Fraction*) por RM é reconhecida pelo *guideline* europeu¹³ como um método diagnóstico de DHGNA alternativo à comprovação histológica por biópsia hepática.

Uma vez identificada a presença da DHGNA, o passo seguinte é avaliar a gravidade da doença. Os principais marcadores de risco de progressão para cirrose são a presença de esteato-hepatite e fibrose. Até o momento, nenhum método não-invasivo mostrou bom desempenho para detecção de esteato-hepatite e, portanto, a identificação desta lesão ainda depende de estudo histológico por biópsia hepática. Por outro lado, nos últimos anos, vários outros métodos não-invasivos para estimativa de fibrose vêm sendo desenvolvidos e aprimorados.

Assim, uma forma de avaliar o estadiamento da DHGNA e o risco de progressão é por meio da estimativa do grau de fibrose hepática por métodos não-invasivos. Alguns escores clínicos foram propostos como métodos de estimativa indireta do grau de fibrose hepática, como o escore *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)* e o *Fibrosis-4 (FIB-4)*. Estes escores são calculados com base em variáveis facilmente disponíveis na rotina clínica. O escore *NAFLD* é baseado em uma fórmula* que inclui as variáveis: idade, Índice de Massa Corporal (IMC), presença de diabetes ou intolerância à glicose, ALT, AST, albumina e plaquetas, e pode ser calculado com a utilização de um aplicativo de smartphone. Os melhores pontos de cortes do escore *NAFLD* para excluir e indicar fibrose avançada são, respectivamente, -1,455 e 0,676¹⁴.

Fórmula:

$$-1.675 + 0.037 \times \text{idade (anos)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{Glicose em jejum/diabetes (sim = 1, não = 0)} + 0.99 \times \text{razão AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (} \times 10^9\text{/l)} - 0.66 \times \text{albumina (g/dl)}$$

Interpretação do resultado:

Escore <i>NAFLD</i>	Interpretação
Menos que -1.455	Baixa probabilidade de fibrose
De -1.455 a 0.676	Escore intermediário
Mais do que 0.676	Alta probabilidade de fibrose

O FIB-4 é um escore mais simples, calculado com base apenas nas variáveis idade, ALT, AST e plaquetas, utilizando a fórmula: idade (anos) x AST [U/L]/(plaquetas [10⁹/L] x (ALT [U/L])^{1/2}. Os melhores pontos de cortes do FIB-4 para excluir e indicar fibrose avançada são, respectivamente, < 1,45 e > 3,25.¹⁵ Apesar de não serem métodos precisos, estes escores podem contribuir para estimativa do grau de fibrose hepática na prática clínica¹⁶.

Os métodos de imagem se destacam entre os métodos não-invasivos, sobretudo com os recentes progressos nas técnicas de elastografia hepática. Entre as várias técnicas de elastografia atualmente disponíveis, a elastografia hepática transitória pelo *FibroScan* é a técnica mais estudada, com proposição de pontos de corte baseada em amostras mais robustas¹⁷. analisando exclusivamente pacientes com DHGNA, definiram que para a sonda M, os melhores pontos de corte para excluir e incluir fibrose significativa foram de 5,8 kPa e 9,0 kPa, para excluir e incluir fibrose avançada 7,9 kPa e 9,6 kPa e, para cirrose, 10,3kPa e 11,5 kPa, respectivamente. Para a sonda XL, os pontos de corte propostos foram de 4,8 e 8,2 kPa para excluir e incluir fibrose significativa, 5,7 e 9,3 kPa para excluir e incluir fibrose avançada e, para cirrose, 7,2 e 11,0 kPa, respectivamente¹⁸.

O *FibroScan* também oferece a possibilidade da análise do CAP (*Controlled Attenuation Parameter*), quando este software está instalado no equipamento. O CAP baseia-se na atenuação dos sinais ultrassonográficos pela gordura hepática e permite uma estimativa do grau de esteatose. Esta técnica também pode contribuir para o diagnóstico da DHGNA, mas ainda existe controvérsia acerca dos melhores pontos de corte para identificar os diferentes graus de esteatose. Em meta-análise publicada em 2017, foram propostos pontos de corte para presença de esteatose (em qualquer grau) e para esteatose moderada-avançada de > 248 e > 268, respectivamente¹⁹. Por outro lado, em meta-análise mais recente, foram propostos pontos de corte mais altos para presença de esteatose (em qualquer grau) e para esteatose moderada-avançada de > 294 e > 310, respectivamente²⁰. Esta falta de consenso em relação aos pontos de corte recomendados acaba limitando o uso do CAP para diagnóstico de DHGNA na prática clínica.

A elastografia por RM é outra técnica que permite avaliação da fibrose com base na análise das propriedades viscoelásticas do fígado (dureza/rigidez). A RM multiparamétrica de abdomen fornece simultaneamente análise morfológica tradicional, quantificação da fração de gordura hepática, quantificação do depósito de ferro hepático e estimativa da fibrose por elastografia. É

considerada atualmente o melhor método de imagem para o estudo hepático global de forma não-invasiva, embora envolva equipamento sofisticado, que pode não estar acessível para muitos pacientes.

5 POSSÍVEIS TRATAMENTOS DA DHGNA

A intervenção no estilo de vida é eficaz no tratamento da DHGNA. A perda de peso diminui o risco cardiovascular e o desenvolvimento do DM2 e também pode regredir a doença hepática. Reduções de peso de 10% podem induzir regressão da EHNA e melhora da fibrose hepática. No entanto, uma modesta perda de peso de 5% também pode produzir benefícios importantes sobre os componentes da pontuação de atividade da DHGNA. Ademais, precisamos explorar o papel das calorias totais consumidas e o tipo de dieta para potencializar a perda de peso, o perfil de micro e macronutrientes na dieta, os benefícios da atividade física e exercícios e finalmente apoiar essas modificações por meio de modelos e técnicas de mudança de comportamento estabelecidos para a manutenção a longo prazo das modificações no estilo de vida. O 'fenótipo comportamental de triplo hit' que consiste em: comportamento sedentário, baixa atividade física e consumo de dieta nutricionalmente pobre, promove uma piora no quadro da DHGNA. E evidências apoiam fortemente o papel da modificação no estilo de vida como uma terapia primária para o gerenciamento da DHGNA/EHNA.

6 DIETA E ESTILO DE VIDA

Atualmente, melhorias na dieta e aumento da atividade física (modificação do estilo de vida) são o tratamento de primeira linha para DHGNA devido à sua forte associação com o excesso de peso corporal e obesidade.

Implementar um estilo de vida saudável, que engloba uma escolha alimentar com alimentos frescos e integrais, prática regular de exercício físico, boa qualidade de sono, gestão de stresse, rotina sem tabagismo e redução no consumo de álcool, representa uma importante oportunidade de promoção da saúde. A obtenção de ganhos em saúde pela adoção de estilo de vida saudável surge como uma oportunidade de influenciar positivamente a saúde, sobretudo no que diz respeito à obesidade e suas complicações metabólicas e também a possibilidade de ter uma atitude preventiva.

6.1 PAPEL DA RESTRIÇÃO DE ENERGIA

Excesso de consumo calórico levando à obesidade e comorbidades é o principal fator de risco para DHGNA. Além disso, o ganho de peso por si só, mesmo apenas um modesto 3-5 kg, prevê o desenvolvimento de DHGNA, independentemente do IMC. Curiosamente, não apenas o consumo

calórico em excesso, mas também a forma como o consumo de alimentos é distribuído ao longo do dia, afeta a deposição de gordura do fígado. Em um estudo randomizado controlado de 6 semanas, com dietas com alto teor de gordura e açúcar ou hipercalóricas com alto teor de açúcar foram consumidas juntamente com as principais refeições ou entre elas como *snacks*. Somente os indivíduos que consumiram as preparações como *snacks* aumentaram a gordura do fígado (medido por espectrometria de ressonância) e a gordura abdominal (medido por imagem de RM), tal resultado sugeriu que petiscar, uma característica comum na dieta ocidental, contribui de forma independente para a instalação da esteatose hepática ²¹.

Há um consenso de que a redução de peso obtida por restrição calórica, com ou sem aumento da atividade física promove uma melhora nas concentrações séricas de enzimas hepáticas, na gordura no fígado, no grau de inflamação hepática e na fibrose ²².

6.2 PAPEL DA COMPOSIÇÃO DA DIETA

Dentre os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), há superioridade para os PUFAs ômega-3 e seus subtipos; ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) (ambos abundantes em óleo de peixe) sobre o PUFA ômega-6.

Estudos experimentais mostraram que dietas enriquecidas com PUFA ômega-3 aumentaram a sensibilidade à insulina, reduziram o conteúdo intra-hepático de TG e melhoraram o espectro da EHNA. Estudos epidemiológicos implicam em um menor consumo de PUFA ômega-3 e maior da razão ômega-6/ômega-3 entre indivíduos com DHGNA e EHNA comparados ao grupo controle (sem a DHGNA/EHNA) ²³.

Na verdade, a superalimentação com PUFA e ácidos graxos saturados têm efeitos distintos no acúmulo de gordura visceral e no fígado em humanos. Em um ensaio randomizado e controlado de 7 semanas, com um alto consumo de ácidos graxos saturados ou de PUFA ômega-6 levou a um similar ganho de peso, mas aqueles que consumiram os ácidos graxos saturados tiveram um aumento significativo na deposição de gordura no fígado quando comparado com aqueles que consumiram PUFAs. Similarmente, um ensaio clínico de 10 semanas, com dietas isocalóricas demonstrou que o consumo de PUFA ômega-6 reduziu a quantidade de gordura hepática quando comparado com aqueles que consumiram dieta com alto teor de gordura saturada ²⁴.

Em outra meta-análise com ensaios clínicos menores ou não controlados, o uso de suplementos de PUFA ômega-3 com variação de tipos e dosagens indicaram potencial efeito benéfico na redução da gordura hepática ²⁵.

Em outra meta-análise com 10 ensaios clínicos randomizados, o PUFA ômega-3 foi positivamente relacionado na diminuição da quantidade de gordura hepática por diminuir e melhorar os níveis séricos de GGT, mas não foi significativamente eficiente na redução da ALT e do AST ²⁶.

Ensaio clínicos randomizados recentes, que também incluem análise de histologia hepática, oferecem mais informações sobre os efeitos do PUFA ômega-3 em tratamento da EHNA e fibrose, mas os resultados ainda são conflitantes, indicando um efeito benéfico para redução da gordura do fígado (para suplementos contendo docosahexaenóico [DHA], não para eicosapentaenóico [EPA] sozinho), mas não para a melhora da EHNA ou a presença da fibrose ²⁷. Além disso, em contraste com as descobertas experimentais, não houve efeito significativo consistente sobre a RI. O consumo de diferentes tipos de gorduras tem diferentes efeitos sobre DHGNA e EHNA, portanto, uma redução no total de ingestão de gordura não é a solução mais simples e eficaz.

A dieta mediterrânea tradicional é caracterizada por uma alta ingestão de azeite, que é rico em gordura monoinsaturada (MUFA), nozes, frutas, legumes, vegetais e peixes e uma baixa ingestão de carne vermelha, produtos processados, doces e consumo de vinho em moderação. Em contraste com a dieta com baixo teor de gordura, que contém até 30% de gordura, a dieta mediterrânea contém 40% das calorias derivadas de gorduras, principalmente MUFAs, que tem um efeito favorável sobre o perfil lipídico, e PUFA ômega-3. Além disso, a dieta mediterrânea desempenha um papel benéfico no perfil metabólico e demonstrou reduzir o risco de doenças cardiovasculares, DM2 e resultados altamente relevantes em pacientes com DHGNA ²⁸.

Curiosamente, um dos princípios da dieta mediterrânea é minimizar os processados e alimentos com alto teor de açúcar. Uma redução no consumo de alimentos processados e ricos em frutose também podem levar à redução da ingestão de produtos finais de glicação avançada (AGEs) ²⁹. Estes são uma classe heterogênea de produtos não enzimáticos derivados da glicação de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos produzidos endogenamente, mas também introduzidos através da dieta. AGEs estão relacionados com a etiologia do diabetes e outras alterações metabólicas ³⁰. Eles apresentaram-se elevados em pacientes com EHNA em comparação com aqueles com esteatose simples e com o grupo controle (sem a doença), e positivamente correlacionado com a RI e negativamente com a adiponectina. Além disso, o receptor solúvel de AGEs (RAGEs) que evita a ligação de AGEs extracelulares ao RAGE da superfície celular, exercendo assim efeitos protetores, mostrou ser inversamente correlacionado com o nível de gordura hepática e, mais interessante, níveis de RAGEs foram aumentados por mudanças no estilo de vida ^{31,32}.

Em estudos comparativos, o conteúdo de gordura do fígado diminuiu mais naqueles que consumiram dieta rica em MUFA ou na dieta mediterrânea (cerca de menos 35%) do que na dieta rica em carboidratos e baixo teor de gordura (cerca de menos 5%), apesar de uma manutenção do

peso corporal em ambos os grupos ³³. Importante ressaltar que a dieta mediterrânea também é caracterizada pelo consumo reduzido de carboidratos (40% das calorias vs. 50-60% em uma dieta pobre em gorduras), especialmente na redução de açúcares e carboidratos refinados, que podem ser parcialmente responsáveis por seu efeito benéfico na DHGNA.

Deve-se notar que embora a dieta mediterrânea defenda o consumo de vinho em moderação, não está claro se os pacientes com DHGNA deve adotar esta recomendação. Pacientes com EHNA com cirrose devem evitar o álcool, pois o consumo de álcool os coloca em maior risco de desenvolvimento de CHC. No entanto, a incerteza permanece quanto ao moderado consumo de álcool (até duas bebidas por dia) em pacientes sem cirrose. Vários estudos têm demonstrado a protetora associação do consumo moderado de álcool com a DHGNA e EHNA ³⁴. O efeito protetor pode ser específico para o vinho, pois foi encontrado em um estudo transversal que o consumo de vinho de até 10 g de álcool por dia, mas não de outros tipos de bebidas alcoólicas, foi associado a uma menor prevalência de inexplicáveis elevações na ALT em comparação com aqueles que não bebem bebida alcoólica.

6.3 AÇÚCARES ADICIONADOS

Açúcares adicionados referem-se a açúcares refinados (sacarose, frutose e xarope de milho com alto teor de frutose) adicionado a bebidas adoçadas com açúcar e incorporadas em alimentos, sucos de frutas e outras bebidas.

Estudos epidemiológicos mostram evidências convincentes de que existe uma associação entre açúcares adicionados à DHGNA. A associação é mais proeminente com as bebidas adoçadas com açúcar. Uma dieta rica em sacarose ou frutose aumenta a síntese hepática de TG ³⁵. Em uma pesquisa realizada com um modelo animal de alterações metabólicas induzidas por consumo de frutose, Andrade e colaboradores conseguiram mimetizar anormalidades encontradas na obesidade e na SM, tais como aumento da pressão arterial, hipertrigliceridemia e elevação dos níveis séricos de leptina e insulina. Estes achados amplificam a relação íntima entre o consumo de frutose e o desenvolvimento da obesidade/SM ³⁶.

Além disso, em estudos com animais, a ingestão de frutose é associada a alterações na microflora intestinal, no aumento da permeabilidade intestinal, na endotoxemia, no aumento da produção de fator de necrose tumoral hepática, na peroxidação lipídica e na esteatose hepática. Há um crescente corpo de evidências para apoiar o papel da frutose no aumento da permeabilidade intestinal e endotoxina em indivíduos com DHGNA. A frutose também promove a produção de ácido úrico que pode causar estresse oxidativo e RI. Refrigerantes de cola contêm corante caramelo, que é rico em AGEs, que pode aumentar a RI, a inflamação, provocar uma hiperuricemia, exacerbar a lesão

hepática, provocar o agravamento da DHGNA e até induzir a formação da fibrose hepática ³⁷. Na verdade, em estudos epidemiológicos, o ácido úrico sérico mostrou estar associado ao desenvolvimento de cirrose e DHGNA e teve uma positiva associação com níveis elevados de ALT sérica, independentemente, do IMC ³⁸.

O estudo de coorte do *Framingham Heart Study*, que incluiu análise transversal de infiltração de gordura no fígado por tomografia computadorizada em 2.634 pessoas e medições de ALT em 5.908 participantes, mostrou uma associação dose-responsiva entre refrigerantes e DHGNA, com 61% no aumento do risco de desenvolvimento da doença em consumidores diários de bebidas adoçadas com açúcar em comparação com não consumidores. Além do mais, o consumo de refrigerantes açucarados foi positivamente associado ao nível de ALT. Em contraste, não houve associação significativa entre a ingestão de refrigerante dietéticos e níveis de gordura hepática ou concentrações séricas de ALT ³⁹. Um estudo observacional mostrou que bebidas contendo frutose também estavam associadas a fibrose mais grave em pacientes com DHGNA quando o consumo era diário.

Todos esses achados juntos implicam que, como o álcool, perguntas sobre o consumo de bebidas com adição de açúcar devem fazer parte de uma anamnese muito bem elaborada no atendimento nutricional.

6.4 PAPEL DOS MICRONUTRIENTES

Apesar das evidências que apoiam a associação do estresse oxidativo com EHNA e o papel dos antioxidantes em modelos animais, a eficácia da terapia antioxidante em humanos não foi demonstrada ou devidamente ainda testada. Um estudo envolvendo 3.471 indivíduos testaram a associação transversal entre DHGNA diagnosticada por US e ingestão dietética de vitamina C, e encontrou uma associação inversa significativa ⁴⁰. Apoiando este achado, outro estudo transversal também mostrou uma significativa associação positiva entre baixa ingestão de vitamina C e DHGNA na população masculina. Porém, outros estudos menores não encontraram tal associação ⁴¹. Em um grande estudo transversal de coorte de base populacional em Hong Kong usando diagnóstico de DHGNA por RM, apresentou uma associação inversa entre a ingestão de vitamina C, vegetais, leguminosas e frutas e prevalência de DHGNA. Nesse contexto, o alto Índice de Qualidade da Dieta, criado a partir do consumo conjunto desses alimentos, indicando uma probabilidade reduzida de DHGNA, independentemente do IMC e outros fatores de risco metabólicos ⁴².

Outro micronutriente importante é a colina que é um componente essencial das membranas celulares e necessário para a síntese de fosfolipídios, particularmente abundante na gema de ovo e fontes de proteína animal. Em uma análise transversal, em mulheres em período pós-menopausa com

sobrepeso a ingestão deficiente de colina apresentou-se relacionada com a progressão da fibrose hepática ⁴³.

Uma vitamina que tem tido muito destaque nos últimos anos no tratamento da DHGNA é a vitamina D, pelos efeitos metabólicos favoráveis, principalmente pelas características antiinflamatórias e antifibróticas. Evidências emergentes sugerem que a deficiência de vitamina D pode desempenhar um papel na patogênese da DHGNA em humanos. Em apoio a esse achado, uma meta-análise de estudos observacionais demonstrou que em comparação com os controles, os pacientes com DHGNA apresentavam maior inadequação de vitamina D ⁴⁴. Outro estudo realizado com indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica que tiveram o diagnóstico de DHGNA pelo padrão-ouro, a biópsia hepática, apresentaram uma inadequação do estado nutricional de vitamina D de 90% (deficiência e insuficiência), com a média de concentrações séricas de 25(OH)D (forma inativa) mais reduzida em indivíduos com EHNA com fibrose ⁴⁵.

Entretanto um estudo ajustado cuidadosamente para adiposidade (avaliada por absorciometria de raios-X de dupla energia [ACDE-DEXA]) sugeriu que não há relação entre os níveis de vitamina D e RI, a quantidade de gordura do fígado (por US e biópsia do fígado), ou a gravidade da EHNA ⁴⁶. Em contraste, em um grande estudo usando uma coorte com EHNA, a deficiência de vitamina de D foi, independentemente do IMC e SM, associada a características histológicas da DHGNA; presença de EHNA, aumento da inflamação lobular, mais balonismo e a presença de fibrose, mas não com grau de esteatose ou RI ⁴⁷. Portanto, o papel da vitamina D na DHGNA ainda tem muito o que estudar, mas as evidências apontam para uma associação positiva entre ambos. Sabe-se que dependendo do estado nutricional dessa vitamina, suplementação de vitamina D3 (colecalfiferol) propicia a melhora da DHGNA em termos da presença da gordura hepática, das concentrações de enzimas hepáticas e/ou na RI ⁴⁸.

7 EXERCÍCIO FÍSICO

Nosso corpo está programado para se mover e com isso não é surpreendente que o movimento físico, ou a falta dele, desempenhe um papel importante no desenvolvimento da DHGNA e EHNA.

- **Comportamento sedentário:** conhecido como inatividade física, possui forte caráter epidemiológico, fisiológico e relações moleculares com o desenvolvimento de complicações metabólicas a longo prazo ⁴⁹. O comportamento sedentário e atividade física são associados à saúde cardiometabólica quando vistos separadamente ou em combinação. Estudo mostrou que 3 ou mais horas diárias sentado está relacionado a todas as causas de mortalidade (RR 1,30; 95% CI, 1,06-1,56) ⁵⁰. Aumento do comportamento sedentário está se tornando um problema crescente na população em geral. O comportamento sedentário é relatado como

sendo maior nas pessoas predispostas à SM, com excessiva adiposidade corporal e com DM2. Além disso, estudos prospectivos mostraram que uma mudança no comportamento sedentário (ex.: redução no “tempo de televisão”) por mais de 5 anos foi associado à diminuição da circunferência da cintura e na pontuação de risco cardiometabólico agrupado, independentemente da prática de exercício físico. Tais achados comprovam que não é apenas a duração total do tempo de comportamento sedentário o mais importante para os riscos metabólicos, mas também as interrupções no tempo desse comportamento, além de o tempo total. Portanto, aumentar pausas em tempos de sedentarismo foram benéficas para o controle da obesidade, bem como, para o metabolismo de glicose e lipídios. Conseqüentemente, podem desempenhar um papel potencial na instalação ou desenvolvimento da DHGNA, independentemente do exercício físico realizado, e precisa ser considerado como intervenção na mudança no estilo de vida.

- **Atividade física:** sabemos que a atividade física diária, não o exercício, está associado com o bem-estar e saúde e é um fator determinante no controle metabólico e, comumente recomendado para pessoas com DHGNA, geralmente junto com a perda de peso e mudança no plano dietético. Estudos transversais sugerem que pessoas com DHGNA têm níveis mais baixos de atividade física do que aqueles sem a doença ⁵¹ e também são mais propensos a fadiga. No entanto, os níveis de atividade em pessoas com DHGNA foram apenas medidos e descritos por meio de questionários de atividade física. Provas para o benefício da atividade física vêm de estudos prospectivos que mostram que indivíduos que mantêm um estilo de vida fisicamente ativo são menos propensos a desenvolver a RI, apresentam intolerância à glicose diminuída ou não desenvolvimento de DM2 ⁵².
- **Exercício físico:** ao contrário da atividade física, o exercício é geralmente estruturado e planejado. Alguns estudos sugerem o exercício como um dos pilares no tratamento da DHGNA e EHNA, provavelmente pela combinação entre dieta saudável e intervenções de exercício nesses indivíduos com DHGNA. Uma revisão sistemática foi capaz de identificar 24 estudos sobre a intervenção com exercícios ⁵³. Esses achados revelaram que o exercício, sem perda de peso, produziu uma redução relativa de 20-30% de TG intra-hepático. Diferentes formas de exercício (exercícios aeróbicos, exercício de resistência ou intermitente de alta intensidade) parecem ter efeitos semelhantes na esteatose hepática ^{52,53}, já exercícios aeróbicos mais vigorosos não possuem benefício adicional para a diminuição da gordura no fígado em comparação com exercícios aeróbicos ^{54,55}. No entanto, as evidências científicas até o momento são relativamente com curto período, a maioria com duração entre 8 e 12 semanas. Estudos de longo prazo estão começando a ser publicados e revelaram que se os

indivíduos exercitarem continuamente por 12 meses os benefícios permanecem, no entanto, se houver uma parada os benefícios são perdidos ⁵⁶. Os mecanismos subjacentes à mudança da deposição de gordura no fígado após o exercício na DHGNA refletem as mudanças no balanço energético, na circulação de lipídios e na sensibilidade à insulina.

O exercício tem pouco efeito na sensibilidade à insulina hepática, mas melhora a sensibilidade periférica à insulina produzindo uma rede de melhora na ação da insulina e, conseqüentemente, reduzindo a lipogênese hepática de novo. Estudos de rastreamento também mostraram que o exercício tem um efeito direto no fluxo lipídico, com redução do VLDL, aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) contribuindo para a redução da gordura do fígado ⁵⁷. Outro achado é que existe uma importante redução do TA visceral com o exercício. A gordura visceral tem uma relação direta com a inflamação e fibrose hepática, independentemente da RI e esteatose hepática. O preciso mecanismo de como a gordura visceral influencia prejudicialmente no metabolismo hepático, na inflamação e no perfil fibrótico ainda permanece não muito claro, embora é constatado que o influxo de ácidos graxos e síntese de citocinas e adipocinas promovem o acúmulo de lipídios no fígado, a RI e o aumento da inflamação ⁵³. Há muito o que explorar ainda na área de estudo entre o exercício e a DHGNA, mas o efeito do exercício na inflamação, um mediador chave na progressão da DHGNA, é bem estabelecido. E sabemos que as pessoas com DHGNA tem quase o dobro do risco de desenvolverem doenças cardiovasculares do que aqueles sem a doença, e o efeito benéfico do exercício na função cardiovascular também é bem estudado, portanto, é possível que os principais benefícios do exercício na DHGNA não sejam somente no fígado, mas na melhora da função cardiovascular, principalmente nos indivíduos com obesidade ⁵⁸.

8 FARMACOTERAPIA

O tratamento farmacológico tem papel secundário na abordagem da DHGNA, sendo mais importantes as intervenções no estilo de vida com atividade física e dieta adequada.

Os estudos que avaliaram benefício das drogas têm em comum períodos de seguimento relativamente curtos, o que limita uma análise do potencial impacto destes tratamentos em relação os desfechos mais importantes, como evolução para cirrose descompensada ou mortalidade. Estes estudos geralmente se baseiam apenas em exames complementares, como níveis de enzimas hepáticas e análise de componente inflamatório na histologia, de forma que seu impacto sobre os principais desfechos clínicos, como mortalidade a longo prazo, não foi consistentemente demonstrado.

As indicações de tratamento farmacológico em geral se restringem aos casos com comprovação de esteato-hepatite e fibrose significativa ou avançada (grau de fibrose ≥ 2), que não conseguiram atingir as metas de perda de peso e demais recomendações da abordagem inicial.

Não existe um tratamento farmacológico padrão de consenso na literatura. A vitamina E, com ação antioxidante, vem sendo muito estudada, mas foi analisada em poucos estudos randomizados controlados. O estudo PIVENS avaliou sua eficácia em adultos não-cirróticos não-diabéticos com EHNA observando redução do escore de atividade inflamatória, porém sem melhora da fibrose ⁵⁹. Esta redução da atividade inflamatória não foi observada em pacientes com DM2 ⁶⁰. No estudo TONIC, envolvendo crianças e adolescentes não-cirróticas com EHNA, o tratamento com vitamina E se associou com maior taxa de resolução da EHNA, porém também sem melhora da fibrose ⁶¹. Estes dados mostram que a vitamina E pode trazer algum benefício no tratamento da EHNA em não-diabéticos, mas a melhora não parece ser tão expressiva. Em relação à segurança, existe preocupação quanto à possível associação com acidente vascular cerebral hemorrágico e tumor de próstata em homens acima de 50 anos, e seu uso deve ser considerado com cautela em pacientes com antecedente ou fatores de risco para tais complicações.

Em relação aos sensibilizadores de insulina, a metformina, largamente utilizada em pacientes com DM2, não se associou a melhora dos parâmetros histológicos da EHNA, em meta-análise recente ⁶². A pioglitazona promoveu, em pacientes diabéticos e não-diabéticos com EHNA, uma redução da esteatose e inflamação, incluindo uma melhora modesta da fibrose, em meta-análise de sete estudos randomizados ⁶³. Quanto à segurança, a pioglitazona pode se associar ao aumento de peso, discreta redução de densidade mineral óssea e há controvérsia quanto à possível associação com tumor de bexiga.

Com base nestes dados, os *guidelines* internacionais indicam tratamento basicamente para pacientes com EHNA e fibrose, podendo ser recomendado uso de vitamina E (em pacientes não-diabéticos) ou pioglitazona (em diabéticos ou não-diabéticos) ^{22,64,65}.

9 CIRURGIA BARIÁTRICA

As relações intrínsecas entre SM, DHGNA e obesidade são bem conhecidas. Mudanças no estilo de vida para atingir o objetivo principal, que é a perda de peso corporal, continuam sendo a recomendação principal, porém barreiras para tais mudanças associadas com a gravidade da doença, faz-se necessário o gerenciamento da DHGNA/EHNA através da cirurgia, muitas das vezes, um tratamento ideal. No entanto, a coexistência de várias comorbidades metabólicas em pacientes com DHGNA acarreta um risco aumentado ao considerar a cirurgia.

10 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

A DHGNA representa um grande desafio pela sua alta prevalência na população (20-30%), baixa sensibilidade dos exames complementares para diagnóstico das formas mais leves, e limitado arsenal terapêutico. Em geral, é identificada pela presença de enzimas hepáticas elevadas ou evidência de infiltração gordurosa hepática na US. A elastografia pode auxiliar no estadiamento da fibrose e avaliação da gravidade da doença. As evidências de benefício dos tratamentos medicamentosos atualmente disponíveis são escassas, embora existam várias novas drogas em estudo com potencial aplicação futura. Atualmente, a abordagem mais comprovadamente efetiva se baseia na alteração do estilo de vida, com atividade física e dieta apropriada.

REFERÊNCIAS

- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S (2020) Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA* 323(12):1175–1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>
- Caliguri A, Gentilini A, Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1575.
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:686–90.
- Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE (2018) Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(6):349–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0009-6>
- Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9(9):981.
- Virtue S, Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(3):338-349.
- Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):203.
- Masarone M, Rosato V, Dallio M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:9547613.
- Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology.* 2018;155(4):407-417.
- Lauterbach MAR, Wunderlich FT. Macrophage function in obesity induced inflammation and insulin resistance. *Pflugers Arch.* 2017;469 (3–4):385-396. 62. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomedica Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(2):79-82.
- Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, Begier-Krasińska B, Dobrowolska A (2018) Obesity and inflammation. *Eur Cytokine Netw* 29(3):83–94. <https://doi.org/10.1684/ecn.2018.0415>.
- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK (2019). The liver as an endocrine organ-linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev* 40(5):1367–1393. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6):1388-402.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45(4):846-54.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007; 46(1):32-6.

McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010; 59(9):1265-9.

Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.

Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1862-71.

Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-1030.

Petroff D, Blank V, Newsome PN, Shalimar, Voican CS, Thiele M, de Lédighen V, Baumeler S, Chan WK, Perlemuter G, Cardoso AC, Aggarwal S, Sasso M, Eddowes PJ, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, Cobbold JF, Naveau S, Lupsor-Platon M, Mueller S, Krag A, Irls-Depe M, Semela D, Wong GL, Wong VW, Villela-Nogueira CA, Garg H, Chazouillères O, Wiegand J, Karlas T. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6(3):185-198.

Koopman KE, Caan MW, Nederveen AJ, Pels A, Ackermans MT, Fliers E, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2014;60:545–553.

Diabetes Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402.

Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014;63:2356–2368.

Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1003–1012.

Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944–951.

Lu W, Li S, Li J, Wang J, Zhang R, Zhou Y, et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1459790.

Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol*. 2015;62:190–197.

Salas-Salvado J, Bullo M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:1–10.

Uribarri J, Del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Advances in nutrition* 2015;6:461–473.

Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110:911–916, e912.

Schmidt AM. Soluble RAGEs – Prospects for treating & tracking metabolic and inflammatory disease. *Vascul Pharmacol* 2015;72:1–8.

Zelber-Sagi S, Salomone F, Kolodkin-Gal I, Erez N, Buch A, Yeshua H, et al. Protective role of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49:523–529.

Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59:138–143.

Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, Kayashima E, Mitsumune T, Taniguchi H, et al. Roles of alcohol consumption in fatty liver: a longitudinal study. *J Hepatol* 2015;62:921–927.

Abid A, Taha O, Nseir W, Farah R, Grosovski M, Assy N. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *J Hepatol* 2009;51:918–924.

Nelson Andrade, Sara Andrade, Cláudia Silva, Ilda Rodrigues, Luísa Guardão, João T. Guimarães, Elisa Keating, Fátima Martel. Chronic consumption of the dietary polyphenol chrysin attenuates metabolic disease in fructose-fed rats. *European Journal of Nutrition* volume 59, pages151–165(2020)

Leung C, Herath CB, Jia Z, Goodwin M, Mak KY, Watt MJ, et al. Dietary glycotoxins exacerbate progression of experimental fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:832–838.

Zelber-Sagi S, Ben-Assuli O, Rabinowich L, Goldstein A, Magid A, Shalev V, et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort. *Liver Int* 2015;59:109–116.

Ma J, Fox CS, Jacques PF, Speliotes EK, Hoffmann U, Smith CE, et al. Sugarsweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015;63:462–469.

Wei J, Lei GH, Fu L, Zeng C, Yang T, Peng SF. Association between dietary vitamin C intake and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *PLoS One* 2016;11:e0147985.

Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M, Allard JP. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1181–1194.

Chan R, Wong VW, Chu WC, Wong GL, Li LS, Leung J, et al. Diet-quality scores and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2015;10:e0139310

Guerrerio AL, Colvin RM, Schwartz AK, Molleston JP, Murray KF, Diehl A, et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2012;95:892–900.

Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, Lazo M, Brancati FL, Potter JJ, et al. Metaanalysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol. Ther* 2013;38:246–254.

Adryana Cordeiro, Silvia Pereira, Carlos José Saboya, Andrea Ramalho Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Vitamin D Nutritional Status in Extreme Obesity *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:9456897. doi: 10.1155/2017/9456897

Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, et al. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015;62:405–411.

Nelson JE, Roth CL, Wilson LA, Yates KP, Aouizerat B, Morgan-Stevenson V, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of non-alcoholic steatohepatitis in adults with non-alcoholic fatty liver disease: possible role for MAPK and NF-kappaB? *Am J Gastroenterol* 2016;111:852–863.

Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med* 2016;14:92.

Levine JA. Sick of sitting. *Diabetologia* 2015;58:1751–1758.

Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2448–2455.

St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68–76.

Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–266.

Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017;66:142–152.

Keating SE, Hackett DA, Parker HM, O'Connor HT, Gerofi JA, Sainsbury A, et al. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *J Hepatol* 2015;63:174–182.

Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1074–1082.

Zhang HJ, Pan LL, Ma ZM, Chen Z, Huang ZF, Sun Q, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:284–289.

Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson NC, Herring R, Thomas EL, et al. Exercise training reduces liver fat and increases rates of VLDL clearance but not VLDL production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4219–4228.

Cuthbertson DJ, Shojaee-Moradie F, Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, Richardson P, et al. Dissociation between exercise-induced reduction in liver fat and changes in hepatic and peripheral glucose homeostasis in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:93–104.

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1675-85.

Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, Lai J, Tio F, Suman A, Orsak BK, Hecht J, Cusi K. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42(8):1481-1488.

Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305(16):1659-68.



Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2017; 16(4):538-547.

Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2011; 55(6):1383-90.

Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, Barrera F, Benítez C, Castellanos-Fernandez M, Castro-Narro G, Chavez-Tapia N, Chiodi D, Cotrim H, Cusi K, de Oliveira CPMS, Díaz J, Fassio E, Gerona S, Giralda M, Hernandez N, Marciano S, Masson W, Méndez-Sánchez N, Leite N, Lozano A, Padilla M, Panduro A, Paraná R, Parise E, Perez M, Poniachik J, Restrepo JC, Ruf A, Silva M, Tagle M, Tapias M, Torres K, Vilar-Gomez E, Costa Gil JE, Gadano A, Arrese M. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020; 19(6):674-690.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328-357.

DISBIOSE INTESTINAL E OBESIDADE, FOCO NO MANEJO NUTRICIONAL

  10.56238/livrosindi202436-012

Ligiane Marques Loureiro

Professor efetivo, Adjunto II da Faculdade de Nutrição na Universidade Federal do Pará (UFPA)
Doutora em Ciências Nutricionais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (PPGN/ INJC/ UFRJ)
Pós-Graduada em Nutrição Esportiva Funcional e Bases Nutricionais da Atividade Física

Anna Carolina Coimbra De Souza-Coelho

Professora de Nutrição Clínica na Universidade Santa Úrsula (USU) e professora substituta em Nutrição Clínica na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Mestre em Nutrição Humana (Bioquímica Nutricional) pela UFRJ
Pós-Graduada em Nutrição Clínica Ortomolecular, Biofuncional e Fitoterapia

RESUMO

A microbiota intestinal influencia diretamente no metabolismo energético por diferentes vias. Assim, a disbiose, condição de desequilíbrio da microbiota, está associada ao desenvolvimento e agravamento da obesidade e outras doenças metabólicas. Fatores como via de parto, idade gestacional, aleitamento materno e introdução alimentar são decisivos para a determinação da microbiota intestinal do indivíduo. Ao longo da vida, outros fatores de estilo de vida podem modular o perfil de microrganismos intestinais. Dieta pobre em nutrientes e/ou rica em açúcares e gorduras, sedentarismo, estresse, exposição a xenobióticos ou poluentes ambientais, por exemplo, contribuem para a disbiose e, conseqüentemente, aumento do risco de desenvolvimento de obesidade e doenças metabólicas. Dentre eles, a dieta se destaca como um dos fatores mais importantes na alteração da microbiota intestinal. Por isso, as estratégias nutricionais, que envolvem principalmente alimentos fontes de nutrientes e substâncias bioativas, são as principais responsáveis pela modulação eficaz dessa microbiota, o que contribui para o controle adequado da obesidade. No presente capítulo serão abordados os mecanismos que explicam tal relação e as estratégias capazes de promover a adequada modulação.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal, Obesidade, Prebióticos, Probióticos.

1 MICROBIOTA E SEU PAPEL NA HOMEOSTASE E SAÚDE DO ORGANISMO

A microbiota intestinal, termo utilizado genericamente, consiste em uma enorme variedade e quantidade de microrganismos que habitam o trato digestório de mamíferos, dentre os quais destacam-se bactérias, fungos, protozoários, vírus e helmintos.

Em congruência aos termos genéricos utilizados para abordar o tema de saúde intestinal, o microbioma intestinal vem sendo muito utilizado e investigado nos últimos tempos, referindo-se ao conjunto de genes microbianos que colonizam superfícies internas e externas de um ecossistema, nesse caso, os seres humanos.

Atualmente, já se sabe que o microbioma é responsável por codificar mais de 3 milhões de genes, contribuindo para produção de inúmeros metabólitos, enquanto o genoma humano é constituído por, aproximadamente, 23.000 genes. ¹

No que se refere à diversidade, estima-se que 10 a 100 bilhões de microrganismos residam no intestino humano de um adulto, com uma concentração predominante no intestino grosso, de preferência no cólon. Pensando em um aspecto taxonômico, as principais bactérias colonizadoras, que por ventura também são as mais estudadas, recebem uma classificação em filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies. ²

A nossa microbiota é constituída por diversas populações bacterianas (Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria e Actinobacteria), que apresentam uma densidade em torno de 10^{11} a 10^{12} células por mililitro. Dessas, os filos com maior predominância em humanos e camundongos são os Firmicutes (60 a 80% gram positivos) e os Bacteroidetes (20% a 40% gram-negativos). De maneira menos marcante, como já comentado, também há populações de arcaicos, eucariotos e vírus. ³

No que se refere ao papel das bactérias intestinais na homeostase do hospedeiro, sua influência no metabolismo energético por diferentes vias recebe um destaque especial. Isso porque é justamente por esse motivo que o desequilíbrio conhecido como disbiose, tanto qualitativo e/ou quantitativo, influencia em vários mecanismos que, direta ou indiretamente, podem desencadear a obesidade e outras doenças metabólicas.

A função essencial de uma microbiota intestinal saudável durante todo o processo digestivo consiste na extração, produção e absorção de diversos nutrientes e metabólitos de maneira eficiente, como os ácidos biliares, lipídios, aminoácidos, vitaminas e os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente o acetato, propionato e o butirato.

Ademais, sabe-se que a mesma atua rigidamente na função imunológica contra a invasão e colonização de bactérias patogênicas, por meio de diversos processos que incluem a competição por substratos nutritivos, alteração do pH, secreções de peptídeos antimicrobianos e por interferências nas vias de sinalização celular. Ainda no que diz respeito ao seu papel no sistema imune, a regulação do desenvolvimento, equilíbrio e função das células imunológicas e adaptativas são contribuições marcantes e relevantes. ⁴

Uma barreira intestinal refinada e especializada é responsável pela capacidade do trato gastrointestinal de se defender contra agressões e manter a homeostase, restringindo a exposição do sistema imune do hospedeiro à microbiota. Composta por uma estrutura sofisticada, ela apresenta diversos fatores, como os físicos (camadas epiteliais e mucosas), bioquímicos (enzimas e proteínas antimicrobianas) e imunológicos (células imunes associadas a epitélios e Imunoglobulina A). ⁵

Quando há um rompimento na integridade dessa barreira intestinal, diversos antígenos encontram a oportunidade de ultrapassar a submucosa, o que desencadeia respostas inflamatórias normalmente elevadas em diversas condições patológicas, como doença inflamatória intestinal e obesidade.⁶

2 ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA INFLUÊNCIA NO RISCO AUMENTADO PARA DOENÇAS COMO OBESIDADE

No decorrer da gestação, o trato gastrointestinal do bebê é estéril, sendo apenas exposto aos microrganismos vaginais maternos no momento do parto normal. Em contrapartida, bebês nascidos por meio de cesárea são expostos as bactérias da pele, e por essa razão, possuem uma microbiota intestinal diferenciada.⁷

Visando o estabelecimento de uma relação equilibrada entre microbiota intestinal e hospedeiro, é essencial que a dieta e o meio ambiente sejam notados como fatores determinantes durante os três primeiros anos de vida, uma vez que esta diversidade microbiana influencia diretamente no desenvolvimento imunológico e neurológico do bebê. Ao redor dos 2 a 5 anos de idade, a microbiota intestinal já se apresenta semelhante à de um adulto.⁸

A microbiota intestinal apresenta uma grande variabilidade interpessoal e intrapessoal, embora haja uma relativa estabilidade quando pensamos em um indivíduo adulto (no qual amostras seriadas da mesma pessoa se assemelham mais a si mesmas do que amostras de indivíduos distintos), com predominância dos filos Bacteroidetes, Firmicutes e Actinobacteria.⁹

Ao longo da vida, essa microbiota torna-se suscetível a modificações promovidas por fatores genéticos e ambientais, como o tipo de parto (normal ou cesárea), padrão alimentar na infância (aleitamento materno, fórmulas infantis) uso de antibióticos, condições higiênicas e hábitos alimentares a longo do prazo.⁴

Quando pensamos em neonatos, os principais fatores responsáveis pela composição de uma microbiota saudável são o parto normal e a termo, o aleitamento materno e a exposição elevada a diversos microrganismos. Por outro lado, o parto via cesárea, prematuro, bem como aleitamento por meio de fórmulas e leite em pó e a exposição precoce a antibióticos, impactam negativamente na diversidade e composição da microbiota em bebês, sobretudo quando esses fatores do início da vida são associados a outros fatores de estilo de vida (dieta pobre em nutrientes essenciais, sedentarismo, estresse, exposição a xenobióticos, poluentes ambientais, dentre outros) na vida adulta, o que contribui para o aumento do risco de desenvolver doenças como a obesidade.^{4,5}

A dieta se destaca como um dos fatores mais importantes na alteração da microbiota intestinal.

¹⁰Por isso, as estratégias nutricionais, que envolvem principalmente alimentos fontes de nutrientes e

substâncias bioativas, são as principais responsáveis pela modulação eficaz dessa microbiota, o que contribui para o controle adequado da obesidade.

Hábitos alimentares que tenham como base a elevada ingestão de açúcar e gordura aumentam consideravelmente o filo Firmicutes e reduzem os Bacteroidetes, sendo o primeiro um perfil comumente presente em indivíduos com obesidade. Todavia, uma dieta composta por um baixo consumo de gorduras e açúcares em associação com uma elevada ingestão de fibras alimentares é capaz de elevar a concentração Bacteroidetes rapidamente.¹⁰

3 COMPOSIÇÃO E INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA OBESIDADE

Achados recentes convergem para microbiota intestinal como um fator de interferência importante no metabolismo¹¹, com capacidade de afetar o balanço energético, o grau de inflamação e a função da barreira intestinal, integrando ainda sinais periféricos e centrais responsáveis pela regulação da ingestão alimentar, o que influencia no aumento do peso corporal.¹²

Em camundongos livres de microrganismos foi observada uma proteção contra o desenvolvimento de obesidade induzida por dieta, o que se justifica, por exemplo, pelos elevados níveis do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF) nestes animais, atuando na inibição da enzima Lipoproteína Lipase (LPL) produzida pelo intestino, fígado e tecido adiposo.^{12, 13.}

Pessoas—com obesidade apresentam maior tendência ao aumento de bactérias do filo Firmicutes com uma concomitante redução de Bacteroidetes. Indivíduos com níveis elevados de Firmicutes possuem metilação modificada de genes envolvidos na patogênese de doenças cardiovasculares e obesidade. Por outro lado, os *Lactobacillus spp.* parecem atenuar as complicações metabólicas associadas a obesidade, por efeitos que se devem às interações existentes entre os *Lactobacillus* e as bactérias relacionadas à obesidade, assim como a capacidade desses em atuar na modulação direta da imunidade do hospedeiro e na preservação da função da barreira intestinal.

A bactéria *Akkermansia muciniphila*, do filo Verrucomicrobia, quando em níveis elevados, demonstra uma associação com melhor status de saúde metabólica, atuando na redução de triglicerídeos plasmáticos, aperfeiçoamento da sensibilidade à insulina e na melhoria da distribuição corporal após intervenção dietética em indivíduos com obesidade.¹⁵ Quando comparados, os Bacteroidetes são capazes de expressar genes associados à produção de enzimas que influenciam benéficamente no metabolismo lipídico e glicídico, enquanto os Firmicutes demonstram uma capacidade significativamente superior em produzir AGCC (ácidos graxos de cadeia curta).¹⁴

Em seguida ao processo absorptivo, os AGCC, presentes em excesso na disbiose intestinal, são capazes de estimular vias anabólicas interligadas com lipogênese e aumento de triglicerídeos. Dentre estas vias, destaca-se a ativação da proteína de ligação ao elemento responsivo a carboidratos

(ChREBP) e do fator de transcrição 1 de ligação ao elemento regular do esteroide (SREBP1), ambos atuantes na lipogênese. Ademais, o desequilíbrio na produção dos AGCCs, em virtude de uma microbiota desequilibrada, também pode causar inibição no FIAF e, conseqüentemente, na LPL, estimulando ainda mais o acúmulo de triglicérides nos adipócitos.¹⁶

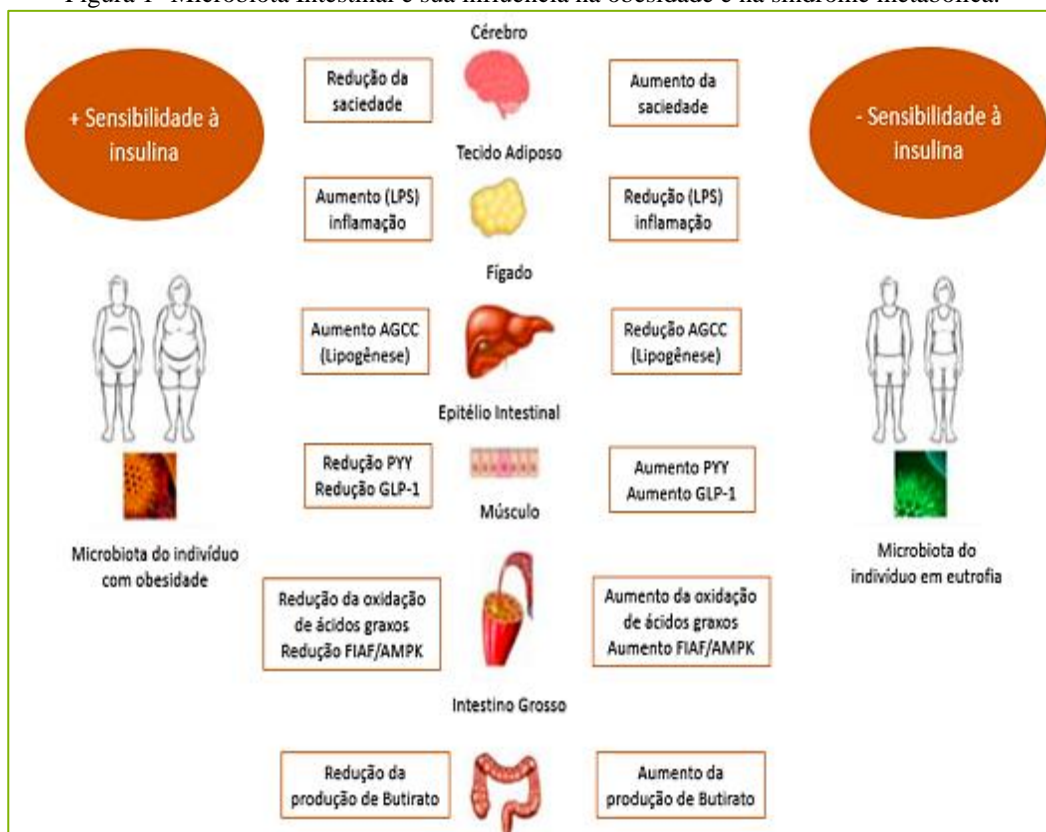
Um outro mecanismo dentre o qual os AGCC podem induzir ao aumento de tecido adiposo na presença de desequilíbrio da microbiota intestinal consiste na ligação aos receptores acoplados à proteína GPR43 e 41, expressos em inúmeros tipos de tecidos, como em células do sistema imune, endócrinas e nos adipócitos. Quando os AGCC estimulam o GPR43 há um aumento da lipogênese e diferenciação de adipócitos, viabilizando o aumento do tecido adiposo em camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura.¹⁶

A adenosina monofosfatocinase (AMPk) é uma enzima presente nos hepatócitos e nas fibras musculares, conhecida como um sensor de energia dentro das células, com ação fundamental na oxidação de ácidos graxos. A redução da sua atividade afeta proporcionalmente a oxidação de ácidos graxos, favorecendo maior acúmulo de gordura corporal em decorrência da sua influência direta na inativação das enzimas acetilCoA carboxilase e palmitoiltransferase I. Na disbiose intestinal é observada uma anulação da atividade da AMPK, o que leva à síntese aumentada de colesterol e triglicérides, além de contribuir para uma maior lipogênese, acúmulo excessivo de gordura e obesidade.^{8,17}

A absorção de lipopolissacarídeos (LPS) pelo intestino em condições nas quais a barreira intestinal está prejudicada é outro mecanismo muito estudado e conhecido, haja vista sua contribuição na inflamação crônica de baixo grau comum na obesidade. Estes LPS são oriundos da membrana externa das bactérias gram-negativas, sendo capazes de desencadear uma resposta inflamatória toda vez na qual ocorra a análise dessas bactérias. Atualmente está claro o papel das dietas com quantidades excedentes de gordura no aumento dos níveis de LPS, o que propicia este estado inflamatório, conhecido como endotoxemia metabólica, com reflexos no aumento da fome e no acúmulo de gordura corporal.¹⁸

Diferença no perfil de microbiota intestinal entre indivíduos eutróficos e com obesidade¹⁹ é vista nos últimos achados, o que conduz aos desfechos metabólicos distintos. Logo, o microbioma intestinal vem sendo sugerido como uma força motriz na patogênese da obesidade.^{13,20} Na figura 1, estão descritos os desfechos metabólicos principais relacionados a composição e função da microbiota que diferenciam indivíduos eutróficos e com obesidade.

Figura 1- Microbiota Intestinal e sua influência na obesidade e na síndrome metabólica.



Fonte: PAREKH e colaboradores²¹ Adaptado por Loureiro, (2019)²².

4 A MICROBIOTA INTESTINAL RELACIONADA À OBESIDADE E COMORBIDADES

A manutenção do microbioma intestinal de forma saudável e em equilíbrio permite estreita relação com a homeostase fisiológica do hospedeiro. Desta forma, quando há presença de disbiose intestinal, aumentam as chances de desenvolvimento de diversas doenças metabólicas, sendo a obesidade uma das mais prevalentes²³.

As comorbidades associadas à obesidade são as principais causas de morte no Brasil e no mundo²⁴. De complexo controle clínico, existem diversos métodos de tratamento para estas doenças, entretanto, mesmo com o avanço tecnológico aliado à saúde, o percentual de indivíduos com excesso de peso e acúmulo de gordura corporal continua em franca ascensão. Neste cenário, a modulação da microbiota intestinal surge como potencial tratamento alvo para controle tanto da obesidade, quanto de suas comorbidades²⁵.

5 OBESIDADE

A saúde pública enfrenta uma expansão global dos casos de obesidade, o que gera inúmeras limitações na qualidade de vida destes pacientes²⁶. Diversos estudos científicos recentes analisam associações entre obesidade e presença de disbiose intestinal, como possível via metabólica de causa

e consequência. A alteração da microbiota intestinal dos indivíduos com obesidade possui um padrão característico (aumento de bactérias do filo Firmicutes e redução de Bacteroidetes), que favorece aumento da captação da energia dietética e otimização do processo de anabolismo, principalmente lipídico, o que contribui para manutenção do perfil obesogênico¹³.

Ridaura e colaboradores (2013)²⁷ identificaram, por meio de um estudo experimental, que a microbiota intestinal poderia facilmente influenciar no fenótipo de um indivíduo. Os autores transplantaram o microbioma intestinal de um humano de fenótipo obeso para camundongos *germ-free* (intestino estéril). Estes camundongos, mesmo mantendo consumo calórico regular, desenvolveram o fenótipo de obesidade. Neste mesmo estudo, após nova translocação da microbiota hospedeira, agora com fenótipo de eutrofia, estes camundongos retornaram ao fenótipo saudável. O experimento demonstrou de forma clara a possível transmissibilidade do fenótipo obeso por meio do perfil da microbiota intestinal²⁷.

O fenótipo microbiano intestinal do indivíduo obeso parece propiciar rupturas na membrana epitelial, gerando permeabilidade (do inglês, *leaky gut*). Por estar mais permeável, essa barreira intestinal permite a translocação de componentes microbianos para a corrente sanguínea, especialmente o LPS, potencializando processos inflamatórios por endotoxemia metabólica. Esta inflamação crônica de baixo grau está associada a diversas outras doenças sistêmicas, porém não está claro se esta seria a causa ou a consequência do aparecimento das comorbidades associadas à obesidade²⁸.

Mudanças no perfil da microbiota intestinal, pela presença de obesidade, também geram impacto sobre o sistema endocanabinoide intestinal²⁹. Este sistema está envolvido na regulação da fisiologia intestinal, controlando esvaziamento gástrico, motilidade e inflamação³⁰. O sistema endocanabinoide intestinal e os lipídeos bioativos (como o palmitoilglicerol) controlam ingestão lipídica, saciedade e glicemia pós-prandial, contribuindo para regulação intestinal do balanço energético, mecanismo potencialmente alterado em um indivíduo obeso³⁰. Alterações na diversidade da microbiota intestinal poderiam desregular o sistema endocanabinoide, induzindo processos obesogênicos, dislipidêmicos e disglucêmicos³¹. Associação clara entre disbiose e controle do sistema endocanabinoide intestinal ainda não foi demonstrada de forma conclusiva em humanos, necessitando de mais ensaios clínicos analisando esta relação.

Neste processo de regulação da diversidade da microbiota intestinal, o padrão dietético adotado possuirá importante destaque. Diversos estudos apontam que a microbiota intestinal do ser humano é facilmente modificada pela ingestão alimentar. Dietas hiperprotéicas e hiperlipídicas favorecem colonização intestinal do filo Bacteroides, dietas hiperglicídicas e com alto teor de carboidratos simples beneficiam a colonização intestinal pelo filo Prevotella, e, dietas essencialmente

hiperlipídicas parecem auxiliar na colonização intestinal pelo filo *Ruminococcus*, determinando assim associação direta entre ingestão dietética e perfil microbiano intestinal, mediada pelo tempo de exposição a esta prática alimentar de escolha³²⁻³⁵.

Alterações importantes na composição da microbiota intestinal metabolicamente ativa impactam em disbiose metabólica, conceito sugerido por Sitkin e colaboradores (2016)³⁶. Este novo termo refere-se a alterações microbianas intestinais em filos específicos de bactérias que possuem função metabólica pré-determinada, como produção de butirato, propionato, acetato, lactato, sais biliares, dentre outros compostos endógenos com função metabólica³⁶. Essa alteração na fisiologia do metabolismo intestinal compromete sua homeostase, potencialmente impactando no surgimento de comorbidades associadas. É crescente a discussão científica acerca desta hipótese, de que a perturbação do metabolismo microbiano intestinal seja o precursor de diversas doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), que geram grande impacto na saúde do indivíduo obeso.

Durante as últimas décadas, o aumento da incidência de DCNT supera o total de novos casos de doenças transmissíveis repetidamente ao longo dos anos²⁸. Notadamente, o perfil microbiano intestinal característico da disbiose encontrada no paciente obeso favorece o desenvolvimento de outras doenças associadas à obesidade, como resistência a insulina (RI), diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares (DCV), doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) e síndrome metabólica (SM)³⁷. O interesse acadêmico recente tem como foco esta possível relação entre a modulação da microbiota intestinal e o controle clínico e metabólico de algumas das DCNT. Neste tópico, vamos abordar de forma mais específica as associações encontradas na literatura científica entre a disbiose intestinal do paciente obeso e suas comorbidades mais comuns.

6 DIABETES MELLITUS TIPO 2

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) é a comorbidade mais fortemente associada à obesidade. Caracterizada como “diabesidade”, termo criado por Zimmet (2001)³⁸, esta desordem metabólica hiperglicêmica gerada por disfunção beta-pancreática, associada à resistência a insulina (RI), possui prevalência global crescente. Interações complexas e ainda não elucidadas permeiam fatores ambientais, genética e microbiota intestinal quando abordamos a relação fisiopatológica entre a obesidade e o desenvolvimento da DM 2³⁹. Na busca de novas terapias-alvo para controle da “diabesidade”, o eixo da microbiota intestinal vem ganhando destaque.

A fisiopatologia da DM 2 está associada a um estado de inflamação sistêmica, com exacerbada produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que dificultam a interação da insulina com o seu receptor, contribuindo para o quadro de resistência a insulina (RI) característico destes pacientes. Um dos

possível precursores desta inflamação sistêmica de baixo grau seria o aumento do peso corporal⁴⁰. A modulação desta inflamação de baixo grau pode ser proveniente do controle da disbiose metabólica, uma vez que a produção de AGCC pela microbiota intestinal poderia modular a expressão gênica de monócitos, reduzindo produção de quimiocinas por monócitos, de citocinas pró-inflamatórias e suprimindo a função das células T inflamatórias, garantindo um padrão menos inflamatório a nível intestinal⁴¹.

Parece haver disbiose intestinal mais significativa em se tratando de pacientes com obesidade e portadores de DM 2, com redução acentuada da colonização por bactérias produtoras de AGCC. Estudo conduzido por Festi e colaboradores (2014)⁴² associou todo o metagoma bacteriano disbiótico com a presença de desordens glicêmicas encontradas na DM 2, apontando aumento de patógenos oportunistas e redução de bactérias produtoras de butirato, corroborando com a hipótese da disbiose intestinal destes pacientes possuir relação com o mecanismo de AGCC.

Os AGCC podem atuar de forma anorexígena, estimulando secreção de GLP1 (do inglês, *glucagon like peptide-1*), regulando a glicemia. Ademais, são fontes energéticas para enterócitos, promovendo função de barreira intestinal. Pacientes DM 2 apresentam sinais de lesão e aumento na permeabilidade intestinal, possivelmente associado a redução da produção destes metabolitos endógenos. A presença de disbiose intestinal possui potencial para desencadear inflamação sistêmica de baixo grau, característica comum a obesidade e a DM 2, além de intensificar a RI pela intensa translocação de LPS através da barreira intestinal, que se encontra permeável nestes pacientes⁴³.

A intensa translocação de LPS pelo aumento da permeabilidade intestinal pode ser um dos gatilhos desencadeantes da inflamação sistêmica. Os LPS iniciam processos inflamatórios ligando-se aos receptores CD-14 do tipo toll-4 (do inglês, *toll-like receptor-4*) (TLR-4), que os reconhecem como patógenos e desencadeiam ativação da resposta imune inata, iniciando intensa produção de citocinas pró-inflamatórias, via metabolismo entérico⁴⁴. Análises de metagenômica desenvolvidas por Qin e colaboradores (2012)⁴⁵ identificaram abundância da cepa *Escherichia coli* em pacientes DM 2, principal cepa produtora de LPS em humanos.

A razão Firmicutes e Bacteroidetes, notadamente alterada em pacientes com obesidade, apresenta-se também em desbalanço no paciente DM 2. As concentrações do filo Firmicutes são significativamente maiores em pacientes adultos portadores de DM 2, quando comparados a adultos sem DM 2. Alterações na glicemia plasmática foram correlacionadas com a razão Firmicutes/Bacteroidetes, porém, o Índice de Massa Corporal (IMC) não foi correlacionado para estes pacientes DM 2, o que aponta possíveis modificações bacterianas para além desta razão, com foco nas cepas colonizadoras predominantes⁴⁶.

Pacientes DM 2 apresentam redução na colonização intestinal pela cepa *Faecalibacterium prausnitzii*, do filo Firmicutes. Esta redução está associada com aumento das concentrações de diversos marcadores inflamatórios, apontando esta característica disbiótica como grande potencial inflamatório nestes pacientes⁴⁷. A cepa *Akkermansia muciniphila* parece estar em concentrações reduzidas na disbiose característica do paciente DM 2, reduzindo assim a produção de muco e a integridade da barreira intestinal, favorecendo processos inflamatórios sistêmicos previamente abordados⁴⁸. Com a progressão da DM 2, a microbiota intestinal se apresenta menos diversa, com composição similar ao padrão encontrado em pacientes com obesidade (aumento do filo Bacteroidetes e redução do filo Firmicutes), e o fenótipo do indivíduo portador de DM 2 se torna mais prevalente em classificações de IMC de sobrepeso e obesidade⁴⁶.

Existe uma possível relação entre diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) e a disbiose intestinal. O estudo observacional de Giongo e colaboradores (2011)⁴⁹ identificou alterações na microbiota intestinal de crianças antes da produção de auto-anticorpos contra células beta-pancreáticas, característica do desenvolvimento do DM 1, além de redução na diversidade microbiana intestinal destes pacientes com a progressão da doença. Os autores sugerem que as cepas *Bacteroides ovatus* e *Bacteroides fragilis* possam exercer alguma proteção aos pacientes DM 1, porque foram estas as de maior redução colônica durante o agravo da DM 1⁴⁹. O papel da regulação microbiana intestinal no desenvolvimento e na progressão do DM 1 ainda é uma linha de pesquisa embrionária e necessita de mais estudos analisando estas possíveis vias metabólicas.

Existem evidências relevantes quanto ao perfil de disbiose intestinal encontrado em indivíduos com obesidade e portadores de DM 2. Entretanto, pesquisas metabolômicas ainda são escassas para apontar associações de causalidade entre estas comorbidades e a presença de um padrão específico de microbiota intestinal.

7 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A pandemia de obesidade aumentou a prevalência de fatores de risco cardiovasculares, estando associada à alta morbidade e mortalidade no Brasil e no mundo⁵⁰, contribuindo consideravelmente aos custos da saúde pública⁵¹. Neste cenário, os profissionais de saúde passam a buscar estratégias mais eficazes para controle de novos casos e do agravo desses distúrbios cardiometabólicos.

Entretanto, nem todo paciente com obesidade desenvolve algum tipo de doença cardiovascular (DCV). Cerca de 20 a 30% dos indivíduos obesos apresentam fenótipo metabolicamente saudável, com menores riscos de DCV do que os obesos com fenótipo não-saudável. Um ponto em comum entre os indivíduos obesos que desenvolvem DCV seria a presença de inflamação crônica de baixo

grau, descrita como “metainflamação” – hipertrofia de adipócitos que gera inflamação localizada, hipotetizando que o estado inflamatório do paciente seria preditor de risco cardio⁵².

Vários estudos apontam a disbiose intestinal como, ao menos parcialmente, responsável pela indução da inflamação crônica de baixo grau nestes pacientes com obesidade com risco cardiovascular aumentado⁵³. Emerge assim a possibilidade de exploração de uma nova área, a de modulação da microbiota intestinal, como tratamento adjuvante ao controle desta DCNT⁵⁴.

Possivelmente, os AGCC produzidos pelo processo de fermentação pelas bactérias colônicas conseguem modular a regulação da pressão sanguínea. Estes substratos do processo de digestão estimulariam vias de receptores acoplados a proteína G (GPCR), que afetam a secreção de renina, alterando assim o controle da pressão arterial (PA). Logo, quando o paciente portador de DCV apresenta disbiose intestinal, a produção de AGCC fica comprometida, desregulando o controle pressórico pelo eixo intestino-sistema nervoso simpático, aumentando a PA⁵⁵. Meta-análise recente reforça a eficácia da redução da PA por meio de suplementação de probióticos⁵⁵ e, os autores Gomez-Guzman e colaboradores (2015) reforçam esses achados sugerindo suplementação específica do gênero *Lactobacillus*⁵⁶.

Alguns autores correlacionam a disbiose da microbiota intestinal ao aumento da inflamação de baixo grau. Alterações na microbiota intestinal poderiam explicar até 4,57% da alteração do IMC, e até 6% da alteração dos triglicerídeos (TG) e do HDL-colesterol (do inglês, *high density lipoprotein*)⁵⁷. O perfil deste microbioma não se resume apenas na redução da diversidade. Alguns achados científicos demonstram que a composição microbiana, ou seja, a presença de algumas cepas bacterianas específicas, também poderia aumentar o risco das DCV⁵³. Redução na alfa-diversidade e na contagem de genes está correlacionada com o aumento da contagem de células brancas e da concentração de proteína C-reativa (PCR) sérica, indicando associação entre disbiose intestinal e inflamação sistêmica de baixo grau. Essa alteração na contagem total de genes sugere que estes indivíduos são mais predispostos a desenvolver DM 2, dislipidemias (DLP) e inflamação sistêmica, aumentando as chances de desenvolvimento de eventos cardiometabólicos negativos⁵⁸.

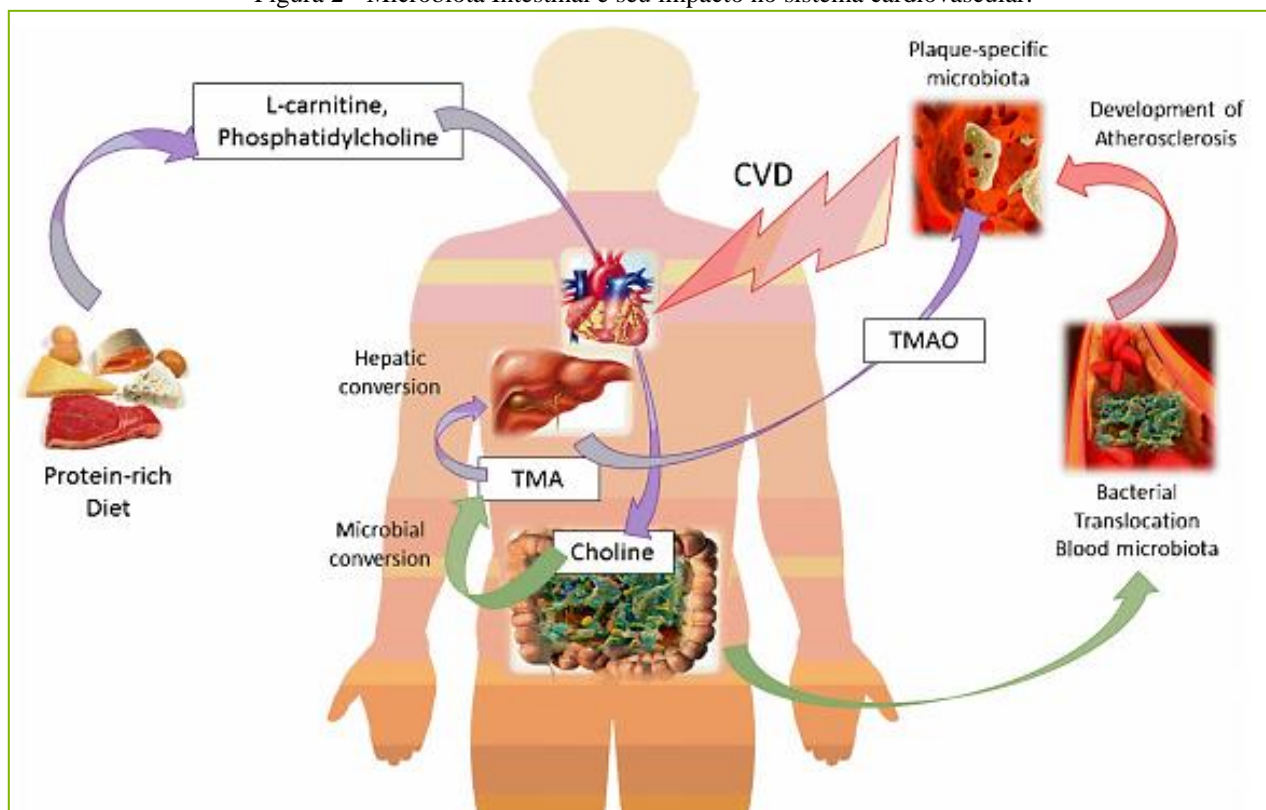
No trabalho desenvolvido por De Filippo e colaboradores (2010), foi observado que o gênero *Bifidobacterium* estava inversamente associado com concentrações de LPS e de PCR séricas. Este gênero teria ações metabólicas de manutenção da integridade da barreira intestinal e redução da inflamação sistêmica, podendo estar reduzido em pacientes com DCV⁵⁹. O gênero *Faecalibacterium* é considerado potente promotor de controle da inflamação sistêmica de baixo grau em indivíduos com obesidade⁶⁰. A redução da colonização intestinal por este gênero parece ter correlação com a gravidade da DCV, sendo mais presente em pacientes com histórico de acidente vascular encefálico (AVE)⁶¹. O gênero *Prevotella* está em menor abundância em indivíduos obesos e este gênero está

inversamente associado com concentrações séricas de LPS e PCR, aumentando processos inflamatórios. Este gênero parece mediar à resposta inflamatória por duas vias, simultaneamente, tanto pela ativação do receptor do tipo toll-2 (do inglês, *toll-like receptor-2*) (TLR-2) quanto pela ativação da resposta imune pelos linfócitos T CD-4 helper 17 (Th17) presentes no ambiente intestinal⁶². Portanto, quando a colonização da microbiota intestinal possui redução deste gênero, o paciente apresenta maior inflamação sistêmica, aumentando riscos de mau prognóstico de DCV.

A fisiopatologia da aterosclerose inicia-se com dano endotelial seguido por acúmulo de lipídeos e recrutamento de macrófagos. A primeira evidência de que a microbiota intestinal poderia estar relacionada com a aterosclerose demonstrou detecção de ácido desoxirribonucléico (DNA) bacteriano em placas ateroscleróticas⁶³. Este achado também foi encontrado no estudo clínico desenvolvido por Koren e colaboradores (2011)⁶⁴, no qual bactérias do gênero *Chryseomonas* estavam presentes em todas as placas de ateroma analisadas e bactérias dos gêneros *Veillonella* e *Streptococcus*, na maioria das amostras, sugerindo que a fonte originária destas bactérias poderia ser a presença de disbiose na microbiota intestinal.

Dados recentes apontam que metabólitos microbianos podem migrar do ambiente intestinal para a circulação sanguínea, modificando funcionalidade de diversos tecidos alvos⁶⁵. Alguns ensaios clínicos e experimentais revelam a importância da microbiota intestinal na conversão da lecitina e da carnitina (metabólitos de digestão de proteínas animais, especificamente de carnes vermelhas e gema de ovos) em trimetilamina (TMA), substrato oxidado em N-óxido de trimetilamina (TMAO) a nível hepático²⁸. A presença de disbiose metabólica, caracterizada pelo aumento de bactérias da classe *Erysipelotrichia* (filo Firmicutes), pode gerar superprodução de TMA, aumentando a ação do metabólito TMAO⁶⁶. Este metabólito apresenta potencial aterosclerótico por ser responsável pela formação de células espumosas de macrófagos, reduzindo transporte reverso de colesterol, favorecendo formação de placas de ateroma, sendo assim fator de risco para DCV, quando aumentado⁶⁷. Na figura 2 podemos observar a relação da microbiota intestinal e seu impacto comprovado no sistema cardiovascular.

Figura 2 - Microbiota Intestinal e seu impacto no sistema cardiovascular.



Fonte: SERINO e colaboradores, 2014⁶⁷.

A modulação da microbiota intestinal pode ser um potencial tratamento para controle das DCV ou, ao menos, redução do risco quando ainda não instaladas. Esta modulação pode ocorrer via modificações no padrão dietético, como observado por Li e colaboradores (2016)⁶⁸, que identificaram em estudo experimental redução da abundância da cepa de *Akkermansia Muciniphila* quando os camundongos eram expostos, por oito semanas, ao padrão de dieta ocidental. Esta cepa bacteriana tem função de degradar mucinas, reduzindo formação de lesões ateroscleróticas, sem afetar a síntese de colesterol endógeno. Ao suplementar esta cepa a estes camundongos, os autores observaram redução da permeabilidade intestinal, de LPS sérico e de processos de inflamação aórtico e sistêmico, reduzindo bastante o risco de DCV, mesmo com a manutenção de um padrão dietético pró-inflamatório⁶⁸.

A utilização de algumas cepas bacterianas específicas já está sendo recomendada como suplementação probiótica de controle das DCV por alguns autores. A bactéria metanogênica *Methanomassiliicoccus luminyensis* B10 teria papel de proteção cardiovascular por diminuir concentrações de TMA ao combiná-lo com gás hidrogênio (H₂), eliminando-o via metanogênese, sendo recomendada sua prescrição como probióticos no controle de doenças cardiometabólicas⁶⁹. Gan e colaboradores (2014)⁷⁰ desenvolveram um trabalho experimental no qual a cepa bacteriana *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 foi utilizada como probiótico para tratamento de insuficiência

cardíaca em ratos submetidos à oclusão arterial (por seis semanas). O tratamento surtiu efeito, atrasando a progressão da doença, entretanto, não foi observada alteração no perfil da microbiota intestinal mesmo após todo o protocolo de suplementação⁷⁰.

Ainda é obscura a contribuição tanto da microbiota intestinal quanto da microbiota residente na formação de placas de ateroma. Esta relação é um potencial caminho de causa e consequência a ser estudado para tratamentos mais assertivos em protocolos futuros.

8 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é uma comorbidade comum a obesidade, caracterizada por inflamação hepática na ausência de consumo significativo de álcool, muitas vezes correlacionada com infiltração excessiva de gordura no fígado⁷¹. É reconhecida pela presença de esteatose hepática (EH), hipertrofia de hepatócitos, inflamação sistêmica e hepática, podendo haver presença ou ausência de fibrose hepática⁷². Pela dificuldade do controle clínico desta comorbidade, principalmente em longo prazo, emergiu a necessidade do entendimento da correlação entre presença de disbiose intestinal e DHGNA, para que, futuramente, a regulação da alteração bacteriana intestinal via modulação seja uma linha de tratamento adjuvante para esta enfermidade⁷³.

Uma nova via metabólica está sendo explorada, sendo denominada de “eixo intestino-fígado”. A localização anatômica da veia porta favorece a translocação de bactérias e de metabólitos microbianos do intestino para o fígado, criando esta via adjacente⁷⁴. Essa translocação só ocorre quando há disfunção da barreira intestinal, aumentando sua permeabilidade, favorecendo influxo de LPS e de padrões moleculares associados a patógenos (PMAP), consequentemente gerando inflamação sistêmica e hepática⁷³. Indivíduos com DHGNA apresentam expressão gênica de Jam1 reduzida, sendo esta molécula responsável pela manutenção das tight junctions e, consequentemente, por evitar ocorrência de permeabilidade intestinal⁷⁵. No paciente com DHGNA, esse aumento da permeabilidade intestinal favorecendo translocação bacteriana e de metabólitos bacterianos, acentua processos de inflamação colônica e hepática.

A etiologia da DHGNA possui grande associação com fatores ambientais, principalmente dietéticos, e, talvez por este motivo, ainda não seja possível determinar um perfil disbiótico da microbiota intestinal que seja preditor desta comorbidade⁷⁴. Alguns autores buscaram encontrar essa associação em estudos recentes e observaram correlações entre o aumento da colonização intestinal pelas cepas *Escherichia coli* e *Bacteroides vulgatus* e a presença de fibrose avançada em pacientes com DHGNA, cujos mecanismos fisiopatológicos ainda não são completamente elucidados⁷⁶. Pacientes com DHGNA obesos possuem disbiose intestinal com características similares aos dos pacientes que apresentam apenas obesidade (aumento do filo Firmicutes e redução do filo

Bacteroidetes), sendo diferencial para pacientes com DHGNA, o aumento da colonização da espécie *Lactobacillus* (filo Firmicutes)⁷⁵.

Pacientes obesos com DHGNA apresentam menor riqueza microbiana intestinal, maior potencial de extração de energia dos alimentos pelas bactérias intestinais (especialmente de lipídeos dietéticos), maior biossíntese de endotoxinas microbianas por *Proteobacterias*, além de alteração no metabolismo de aminoácidos aromáticos (AAA) e de aminoácidos de cadeia ramificada (ACR, do inglês, BCAA)⁷⁷. O aumento do influxo portal de TMA, de ACR e de AAA, gera efeito inflamatório hepático, determinando assim algumas das vias fisiopatológicas conhecidas da DHGNA⁷⁸. O aumento sérico de sais biliares (primários ou secundários) também é observado como consequência da disbiose intestinal destes pacientes⁷⁹. Cabe ressaltar que, quando em presença de disbiose intestinal, o metabolismo fisiológico de TMA e TMAO sofre desregulação e acúmulo sérico, especificamente pelo aumento colônico de bactérias da classe *Erysipelotrichia* (filo Firmicutes), e, por possuírem potencial aterosclerótico por meio da redução da síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (do inglês, *VLDL*), favorecem acúmulo de TG em hepatócitos, ocasionando DHGNA e aumento do risco de progressão para esteato-hepatite (do inglês, *NASH*)⁸⁰.

Dados do consórcio FLORINASH⁷⁷ compilaram um possível perfil microbiano disbiótico que poderia estar associado à fisiopatologia da DHGNA. Neste estudo, os pacientes portadores de EH possuíam menor colonização intestinal pelas famílias *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* (filo Firmicutes), responsáveis pela produção do AGCC butirato, e maior colonização pelos gêneros *Acidaminococcus* (filo Firmicutes), *Escherichia spp.* (filo Proteobacteria), e *Bacteroides spp.* (filo Bacteroidetes), sendo os três últimos associados com aumento da RI^{77,81}. O aumento do risco de *NASH* também pode estar correlacionado com a produção endógena de etanol por algumas cepas bacterianas, como o gênero *Escherichia*, que possui aumento da colonização no perfil disbiótico do paciente com EH, segundo o consórcio FLORINASH^{77,82}.

Existem diferenças no perfil bacteriano da microbiota intestinal entre pacientes com DHGNA e pacientes com *NASH*⁸³. Del Chierico e colaboradores (2017)⁸⁴ demonstraram que pacientes portadores de DHGNA possuíam menor colonização intestinal pelo gênero *Oscillobacter*, enquanto pacientes com *NASH* apresentavam aumento da colonização intestinal por *Ruminococcus*, *Blautia* e *Dorea*⁸⁴. Em pacientes com DHGNA mais grave, houve aumento do gênero *Bacteroides*, com redução do gênero *Prevotella*⁸⁵. Nos casos de fibrose hepática avançada, encontrou-se abundância de *Ruminococcus*, gênero comumente encontrado com colonização aumentada na microbiota intestinal de pacientes com *NASH*⁸⁵.

Existe um bom nível de evidências científicas associando o papel da disbiose intestinal na patogênese e na progressão da DHGNA, porém, pelo tema ser relativamente recente na literatura científica, ainda existem poucos estudos identificando uma possível relação causal.

9 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um agrupamento de condições clínicas como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, hipertrigliceridemia, adiposidade abdominal e DLP. A obesidade, a DM e a SM compartilham inúmeros fenótipos e interações entre fatores de risco, dentre eles, a presença de disbiose intestinal³⁷. Ainda não há clareza em até que ponto as alterações microbianas poderiam atuar como causa ou consequência da etiologia das doenças metabólicas, porém, é consenso científico o relevante papel de seus metabólitos intestinais na interação do processo saúde e doença⁸⁶.

Lin e colaboradores (2012)⁸⁷ demonstraram que há forte correlação entre disbiose intestinal e SM. Os autores induziram obesidade a camundongos, por meio de hiperfagia e RI, e observaram que, ao eliminar grande parte da microbiota intestinal destes animais (via antibioticoterapia), houve redução no perfil inflamatório e na RI, sugerindo que o perfil microbiano possa contribuir para o desenvolvimento da SM⁸⁷. O transplante de microbiota fecal (TMF) em humanos, de doadores eutróficos para indivíduos obesos, também surtiu efeito no controle da SM, aumentando a sensibilidade à insulina após seis semanas do tratamento⁸⁸. Com isso, podemos concluir que o desequilíbrio de diversas vias metabólicas ocorre mediante a presença de disbiose intestinal, aumentando consideravelmente o risco de desenvolvimento da SM.

A SM está associada à redução da capacidade da microbiota intestinal metabolizar triptofano e gerar seus metabólitos, que são capazes de ativar receptores aril hidrocarbonetos (do inglês, AhR)⁸⁹. Os AhR induzem a expressão de genes presentes em linfócitos Th17 e T reguladores (Treg), ativando suas vias de sinalização e controlando o processo de diferenciação celular⁹⁰. Quando pouco ativo em decorrência da presença de disbiose intestinal, há intensa desregulação do sistema imune, gerando inflamação sistêmica de baixo grau, presente na SM e em outras comorbidades associadas à obesidade. A disbiose microbiana intestinal e sua consequente alteração da imunidade inata são cruciais para a fisiopatogênese da SM⁴³.

A inflamação de baixo grau associada a SM está correlacionada com aumento da permeabilidade intestinal e, conseqüentemente, da translocação de LPS para a circulação sanguínea, aumentando chances de associação da SM com a presença de alguma DCV⁹¹. Concentrações elevadas de LPS na corrente sanguínea estão associadas a pior controle glicêmico e aumento de obesidade abdominal, demonstrando perfil mais aterogênico⁹².

Diferencialmente das outras comorbidades apresentadas neste capítulo, na SM não conseguimos identificar uma cepa ou gênero específico que seja dito como culpado ou como a solução para a disbiose intestinal possivelmente encontrada. Nesta síndrome, devemos olhar a microbiota intestinal como um todo, entendendo-a como um conjunto bacteriano com funções metabólicas específicas, complexas e interligadas.

Após analisarmos as possíveis associações entre as alterações no perfil da microbiota intestinal com a gênese de diversas doenças metabólicas, precisamos reforçar que a maioria destes efeitos causais ainda precisa ser melhor elaborado. Vale lembrar que o perfil da microbiota intestinal está diariamente sob influência da motilidade intestinal e que quaisquer variações no trânsito intestinal, seja mediada por fármacos ou por processos fisiológicos ou patológicos, poderão favorecer a sobrevivência de determinadas espécies bacterianas em detrimento de outras²⁸. Sendo assim, além dos fatores já citados, o tempo de trânsito intestinal também deve ser levado em consideração ao analisar o perfil de colonização bacteriana intestinal.

10 MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM ÊNFASE NAS ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS

A modulação intestinal é um termo que vem sendo publicado nos últimos anos para descrever um conjunto de ferramentas (dieta, suplementação de probióticos, prebióticos, simbióticos, fitoterápicos, medicamentos, TMF, dentre outros) que podem ser usadas na prática clínica com a finalidade de alterar a composição e função da microbiota intestinal, determinando assim, o status saúde ou doença do hospedeiro.

A dieta é um dos fatores que mais podem modular positivamente ou negativamente a microbiota intestinal. O desafio atual é utilizar esse conhecimento de modo prático e assertivo para prevenir ou controlar doenças, como a obesidade, utilizando a microbiota intestinal como alvo terapêutico.

As evidências atuais mostram que o impacto da dieta sobre a microbiota intestinal está associado principalmente à capacidade que nossas bactérias possuem de realizarem a fermentação dos substratos provenientes de nossa alimentação. Logo, depende do tipo de alimento que chegará ao nosso intestino, o que indica que estará condicionado às nossas escolhas alimentares. Portanto, a ingestão alimentar parece ser um importante regulador da estrutura e função da microbiota intestinal.⁹³ Os resultados mostram que a restrição de carboidratos e dietas ricas em fibras e vegetais estão associadas a benefícios para a saúde devido em parte às alterações microbianas.⁹⁴⁻⁹⁵

Dentre os possíveis padrões dietéticos capazes de promover uma modulação eficaz da microbiota de indivíduos com obesidade, as dietas do mediterrâneo (*Mediterranean Diet*)⁹⁶, rica em

fibra alimentar, ou também chamada de dietas prudentes (*High Fiber Diet or Prudent Diet*)⁹⁷ e baseadas em vegetais (*PlantBased Diet*)⁹⁸ merecem ser destacadas, pois todas elas melhoram a razão Firmicutes/ Bacteroidetes que está alterada em indivíduos com obesidade.⁹⁶⁻⁹⁸

Todas essas dietas estimulam o maior consumo de alimentos funcionais e nutracêuticos, são ricas em fibras alimentares, prebióticos e compostos bioativos (como fitoquímicos, polifenóis, vitaminas e minerais), oferecendo assim maior potencial anti-inflamatório e antioxidante que favorece não só o estabelecimento de uma microbiota saudável como a possibilita regularizar toda a inflamação e estresse oxidativo que é presente no quadro de obesidade.⁹⁶⁻⁹⁸

Além de desses efeitos, essas dietas promovem outros benefícios mais específicos relacionados à melhora da composição da microbiota e desfechos favoráveis à saúde do hospedeiro, incluindo melhora da composição corporal e sinalização quanto à saciedade.⁹⁹ Esses padrões estão associados ao aumento da diversidade e abundância de bactérias com ação anti-inflamatória como *Roseburiaspp.*; *Faecalibacteriumprausnitzii.*; e outros gêneros comensais como *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia*.⁹⁶⁻⁹⁸

Mediterranean Diet (dieta do mediterrâneo) é centrada em legumes e grãos inteiros, frutas, vegetais, azeite e nozes, regular ingestão gorduras mono e poli-insaturadas (MUFAs e PUFAs), e antioxidantes, foi associada a um aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, *Prevotella* e alguns Firmicutes como *Roseburia* e *Faecallium* degradadores de fibra e menor produção de ácidos biliares secundários.⁹⁶

Enquanto que a *High Fiber Diet* (dieta rica em fibra alimentar) assemelha-se muito a padrão do mediterrâneo. Há elevado consumo também de frutas, verduras e legumes, consumo de alimentos fontes de ômega 3, rica em fibras alimentares e alimentos fontes de vitaminas e minerais e compostos bioativos e não há restrição de grupos alimentares. Ela contribui para a manutenção de uma microbiota intestinal saudável associada a uma maior diversidade (*Roseburia*, *Faecallium*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia* e outras) e funções como a produção de ácidos graxos de cadeia curta.⁹⁷

E finalmente, a *PlantBased Diet* (dieta baseada em vegetais) que consiste em uma dieta baseadas em plantas, como dietas vegetariana e vegana; são a base de frutas, vegetais, grãos e legumes, com dietas vegetarianas também incluindo produtos lácteos e ovos. Estimula o crescimento de espécies que fermentam a fibras, promove uma microbiota com mais diversidade (*Prevotella*, *Akkermansia*, *Roseburia*, *Bacteroides* e outras) e estabilidade.⁹⁸

Vale ressaltar que todas as estratégias nutricionais, devem sempre considerar a individualidade bioquímica do paciente, portanto condutas nutricionais não podem ser engessadas. E intervenções que se baseiam no consumo de alimentos naturais e principalmente orgânicos terão

sempre o potencial de modular de forma otimizada a diversidade e estabilidade da microbiota, bem como regular a permeabilidade e a atividade das funções imunológicas.^{96,98,99}

11 PROBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

Pensando em estratégias coadjuvantes para modulação da microbiota intestinal, a reposição da microbiota normal pode ser atingida incluindo administração de prebióticos, probióticos e simbióticos.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Eles têm sido recomendados há bastante tempo como opções para tratar distúrbios metabólicos, que são amplamente dependentes da composição da microbiota alterada como acontece com a obesidade.

O consumo de alimentos fontes de prebióticos tem propriedades positivas no controle e prevenção de obesidade. Eles estão associados à maior produção de hormônios orexígenos como GLP-1, GLP-2, PYY, contribuindo para menor consumo calórico. Também contribuem para melhor sensibilidade à insulina. Além de estarem relacionados à maior produção de ácidos graxos de cadeia curta e à restauração da microbiota normal.¹⁰¹

As intervenções com prebióticos, além modularem positivamente a microbiota intestinal, podem reduzir significativamente o peso, a porcentagem de gordura corporal e o desejo por alimentos de alto teor calórico, inflamação crônica de baixo grau e metabolismo lipídico.¹⁰²⁻¹⁰³ Além de seu efeito em órgãos periféricos, a suplementação de prebióticos também melhora o controle do apetite.¹⁰²

Alguns mecanismos por trás da propriedade antiobesidade dos probióticos são o aumento do consumo de oxigênio no tecido adiposo, alteração da atividade da nervosa autonômica e parassimpática, remodelamento do metabolismo energético, regulação transcricional da termogênese, metabolismo da glicose e de lipídeos, melhora da permeabilidade intestinal, redução da liberação de endotoxina e da inflamação e alteração a microbiota intestinal.¹⁰⁰

Cepas com desfecho positivo no tratamento de obesidade/sobrepeso são *L. gasseri* BNR17, *L. gasseri* SBT2055, *L. plantarum* TENSIA, VSL#3, *B. bifidum*, entre outras. Assim como simbióticos que levam FOS e Inulina.¹⁰⁰ A suplementação de probióticos de múltiplas cepas pode reduzir as transaminases hepáticas, o nível de fator de necrose tumoral- α e a resistência à insulina.¹⁰⁴ Além disso, a suplementação de Lactis 420 reduz a translocação bacteriana de bactérias Gram-negativas do grupo Enterobacteriaceae para normalizar a inflamação do tecido adiposo.¹⁰⁵

Nos últimos anos, o TMF passou a ser considerado como uma alternativa para tratamento de alguns indivíduos com obesidade grave e comorbidades. Vale ressaltar que esse é um procedimento invasivo, com riscos e que somente é realizado com indicação médica. Geralmente o transplante acontece através de uma sonda que transfere a microbiota de um indivíduo saudável para o indivíduo doente, aplicada para corrigir distúrbios gastrointestinais, melhorar a sensibilidade periférica à

insulina e tratar algumas infecções, embora não seja recomendada como tratamento padrão para obesidade ela pode ser uma alternativa para modular microbiota de desses indivíduos.¹⁰⁶

12 PERDA DE PESO E MICROBIOTA INTESTINAL

O ganho de peso excessivo, culminado em obesidade, pode ser um fator desencadeante para alterações no perfil da microbiota intestinal de um indivíduo. Hipoteticamente, ao regularmos o perfil microbiano, conseguiríamos obter algum controle sobre o ganho de peso corporal e, até mesmo, alcançar a redução deste peso por meio da modulação intestinal¹⁰⁷.

Esta hipótese foi testada por diversos autores, demonstrando que, em algumas situações clínicas, a modulação intestinal pode ser eficaz no combate a obesidade. O perfil da microbiota intestinal do paciente obeso possui menor diversidade bacteriana e alteração na razão Firmicutes/Bacteroidetes, apresentando maior colonização de Firmicutes e redução de Bacteroidetes. Esse perfil é traduzido como uma maior eficácia na extração de energia dos alimentos consumidos¹⁰⁸. Esta relação entre disbiose intestinal e excesso de peso ainda se faz obscura, sendo estudada para determinar se seria uma relação de causa ou de consequência¹⁰⁹.

Diferentes trabalhos científicos desenvolvidos com distintas cepas bacterianas demonstraram efeitos positivos: redução da inflamação do tecido adiposo, redução de endotoxemia, dentre outros¹¹⁰. Porém, esta ação metabólica benéfica deve ser correlacionada de forma dependente da dosagem e da cepa estipulada para determinada comorbidade associada¹¹¹. Brusaferrero e colaboradores (2018)¹¹² pontuam que a escolha da cepa específica para modulação intestinal deve depender da patologia a ser tratada, podendo esta suplementação ser deletéria quando não bem fundamentada em achados clínicos relevantes.

Uma revisão sistemática conduzida por Park e Bae (2015)¹¹³ analisou a suplementação da cepa de *Lactobacillus*, consumida por fontes dietéticas lácteas ou suplementada, e relatou que não houve diferença no peso e no IMC de pacientes obesos e controles participantes do estudo. A cepa de *Lactobacillus acidophilus* é a mais utilizada nestes estudos de análise de perda de peso, porém cabe ressaltar que o veículo de administração costuma ser muito heterogêneo dentre os artigos (produtos animais, cápsulas vegetais, dentre outros), com dosagens e tempo de exposição muito distintos, além de diversos estudos serem financiados pela indústria alimentícia, o que inspira cuidados ao analisá-los¹¹³.

A suplementação de *Lactobacillus gasseri* (dosagens de 10^6 e 10^7 unidades formadoras de colônias – UFC) realizada no estudo de Kadooka e colaboradores (2013)¹¹⁴ reduziu de forma significativa a área de gordura corporal após doze semanas de suplementação, reduzindo também IMC, perímetro de cintura e quadril. Porém, após quatro semanas do término do protocolo, esses

resultados foram atenuados, sugerindo necessidade de manutenção da suplementação para a manutenção da melhora metabólica¹¹⁴. Kim e colaboradores (2018)¹¹⁵ investigaram o papel desta mesma cepa, porém com dosagens mais elevadas (10^9 e 10^{10} UFC), e também observaram resultados benéficos, como redução na massa de gordura visceral, na área de gordura subcutânea, na área de gordura total, no percentual de massa gorda e na área de massa gorda, demonstrando que a utilização desta cepa como probiótico para modulação da microbiota intestinal do paciente obeso, pode ser um diferencial no tratamento clínico desta doença.

A suplementação das cepas *Lactobacillus amylovorus* (LA) e *Lactobacillus fermentum* (LF) por meio da adição em iogurtes (1.39×10^9 UFC para LA e 1.08×10^8 UFC para LF), por 43 dias com intervalos de seis em seis semanas, no artigo de Omar e colaboradores (2013)¹¹⁶, não encontrou resultados significativos comparando os grupos tratados com probióticos com o grupo placebo. Porém, todos os grupos suplementados apresentaram redução da massa gorda (de 3 a 1% do peso corporal). A ingestão de LA gerou efeito supressor sobre a cepa do grupo *Clostridial IV* (filo Firmicutes), reduzindo a eficácia na extração de energia pelos alimentos e contribuindo com a redução da massa gorda observada¹¹⁶.

Alguns autores não encontraram associação entre suplementação probiótica e perda de peso. Zarrati e colaboradores (2013)¹¹⁷ suplementaram composto probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium lactis* (10^8 UFC/g, por 8 semanas) concomitante a uma restrição calórica. Ao final do estudo, nenhum probiótico gerou efeitos adicionais aos encontrados pela restrição calórica, que foram: redução de IMC, peso e de perímetro da cintura. Sanchez e colaboradores (2013)¹¹⁸ desenvolveram trabalho similar, suplementando apenas *Lactobacillus rhamnosus* (1.6×10^8 UFC, por 24 semanas) associado à restrição calórica, e também não observaram efeito adicional pela suplementação.

Jung e colaboradores (2015)¹¹⁹ investigaram a ação da combinação de duas cepas (*Lactobacillus curvatus* e *Lactobacillus plantarum*) sobre adiposidade corporal em indivíduos com sobrepeso, suplementando 2.5×10^9 UFC de cada um. Após 12 semanas de intervenção, os autores observaram no grupo suplementado: redução do peso, do IMC, do perímetro da cintura e da área de gordura subcutânea, porém não houve redução de massa gorda na área de gordura visceral, apresentando dados diferentes aos observados por outros autores citados¹¹⁹.

Estudos que avaliem o efeito da suplementação de cepas probióticas sobre o peso corporal e sua correlação com a massa gorda ainda são escassos e controversos¹¹¹. Para entendermos corretamente como a suplementação surte efeito metabólico, precisamos de mais estudos clínicos, com foco em cepas e dosagens específicas para determinar qual seria a melhor estratégia de modulação para cada situação clínica distinta.

13 CIRURGIA BARIÁTRICA E MICROBIOTA INTESTINAL

A cirurgia bariátrica é o principal e mais eficaz método de controle da obesidade. Essa cirurgia gera melhora de todo o perfil metabólico do indivíduo obeso, resultando em maior controle do metabolismo de glicose e de comorbidades, como a DM 2, a SM e as DCV. Os dois tipos de procedimentos cirúrgicos mais frequentes são a cirurgia em Y de Roux (do inglês, RYGB) e a gastrectomia vertical (do inglês, SG), também conhecida como Sleeve Gástrico (SG)¹²⁰.

Estudos recentes sugerem que todos os efeitos metabólicos de melhora do perfil do paciente pós-bariátrico não seriam explicados apenas pelas restrições ou pela má-absorção induzida pelo próprio procedimento. Parece haver alguma outra relação para a rápida resolução de tantas comorbidades relacionadas à obesidade, porque elas ocorrem de forma independente à perda de peso pós-cirúrgica¹²¹⁻¹²². Alguns autores apontam a alteração do microbioma intestinal como um processo natural pós-cirúrgico, porém com efeitos extremamente benéficos ao paciente, sendo esta a possível explicação alternativa para o controle clínico-metabólico rápido e eficaz que estes pacientes possuem, logo após a realização do procedimento¹²³⁻¹²⁴.

As maiores alterações do microbioma intestinal foram encontradas em pacientes submetidos à RYGB, porém, pacientes submetidos ao procedimento de SG também apresentaram mudanças no perfil microbiano, quando comparados antes da cirurgia. Estas alterações foram associadas com a manutenção de perda de peso e remissão do DM 2. Quanto a outras relações causais, não foi obtido nenhuma associação clara para os demais ganhos metabólicos. A maior alteração encontrada na maioria dos estudos que abordam as mudanças no perfil da microbiota intestinal pós-cirurgia bariátrica foi a redução da razão Firmicutes-Bacteroidetes, comumente encontrada em pacientes obesos, sendo o perfil pós-cirúrgico de aumento da colonização pelo filo Bacteroidetes e redução pelo filo Firmicutes¹²⁵.

A alteração na microbiota intestinal após a cirurgia bariátrica contribui para a perda de peso, porém existe hipótese de que este novo perfil de microbiota intestinal esteja relacionado a outras complicações, especialmente complicações pós-operatórias imediatas como a deiscência de anastomoses. Um estudo identificou a correlação entre redução da riqueza microbiana intestinal com a abundância de gêneros específicos (*Lachnospiraceae* e *Bacteroidaceae*) com aumento do risco de vazamento anastomótico¹²⁶. É extremamente escassa a literatura correlacionando a microbiota pós-cirurgia bariátrica com complicações clínicas, portanto, este tema deve ser abordado em futuras pesquisas clínicas para elucidar como este novo perfil de microbiota intestinal pode intervir em processos metabólicos distintos.

As evidências acerca da alteração microbiana intestinal após o procedimento de cirurgia bariátrica são escassas e contraditórias na literatura científica. Mais estudos com foco nesta temática são necessários para obtermos informações relevantes sobre a composição microbiana intestinal, assim poderemos aperfeiçoar estratégias de tratamento para combater a morbidade do paciente obeso.

14 CONSIDERAÇÕES

De encontro com o que fora previamente descrito, a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no metabolismo do hospedeiro, o que torna sua modulação uma estratégia promissora quando pensamos em variações de composição e um potencial alvo terapêutico no tratamento da obesidade e outras doenças metabólicas.

Inúmeros achados na ciência trazem uma correlação entre o perfil da microbiota intestinal de pacientes obesos com mecanismos fisiopatológicos de comorbidades associadas a essa doença crônica. Contudo, ainda existem controvérsias sobre o papel preciso dessa disfunção metabólica microbiana na obesidade e, principalmente, no aumento do risco em desenvolver alterações no metabolismo a ela associadas. Compreender a fisiopatologia e determinar as possíveis e melhores estratégias para modulação intestinal destes indivíduos vem sendo um dos grandes objetivos das pesquisas que tem como foco a microbiota intestinal e, por essa razão, mais ensaios clínicos são cruciais para o progresso recorrente e contínuo desta temática.

Somente assim, teremos melhor entendimento sobre como diferentes padrões dietéticos impactam a microbiota intestinal de indivíduos obesos. Entenderemos como esta microbiota intestinal alterada poderia aumentar risco de desenvolvimento de certas comorbidades, de acordo com o perfil microbiano encontrado. E, a partir do entendimento metabólico da disbiose intestinal, poderemos definir a melhor conduta para cada paciente, de forma extremamente personalizada, considerando a modulação da microbiota intestinal como alvo terapêutico.

REFERÊNCIAS

- VALDES, A.M.; WALTER, J.; SEGAL, E. et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Bmj*; 361:k2179, 2018.
- LATERZA, L.; RIZZATTI, G.; GAETANI, E. et al. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*; 8(1), 2016
- STEPHENS, R.W.; ARHIRE, L.; COVASA, M. Gut microbiota: from microorganisms to metabolic organ influencing obesity. *Obesity*; 26(5):801-809, 2018.45
- RINNINELLA, E.; RAUOL, P.; CINTONI, M. et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*; 7(1):14, 2019.
- HOOPER, L.V.; MACPHERSON, A.J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*; 10(3):159, 2010.
- MAZLOOM, K.; SIDDIGI, I.; COVASA, M. Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity?. *Nutrients*; 11(2):258, 2019.
- MAKINO, H.; KUSHIRO, A., ISHIKAWA, E. et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PloS one*; 8(11):e78331, 2013.
- BOULANGÉ, C.L.; NEVES, A.L.; CHILLOUX, J. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*; 8(1):1-12, 2016.
- THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*; 474(11):1823-1836, 2017.
- MOHAJERI, M.H.; BRUMMER, R.J.M.; RASTALL, R.A.; et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *European Journal of Nutrition*; 3(57):1-14, 2018.
- DEVARAJ, S.; HEMARAJATA, P.; VERSALOVIC, J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clinical chemistry*, 59(4):617-628, 2013.
- ESTEVE, E.; RICART, W.; REAL, J.M.F. Gut microbiota interactions with obesity, insulin resistance and type 2 diabetes: did gut microbiote co-evolve with insulin resistance?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 14(5):483-490, 2011.
- DAVIS, C.D. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*; 51(4):167-174, 2016.
- SINGH, R.K.; CHANG, H.W.; YAN, D.; et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*; 15(1):73, 2017.
- COMPARE, D.; COCCOLI, P.; ROCCO, A.; et al. Gut--liver axis: the impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*; 22(6):471-476, 2012.

KHAN, M. J.; GERASIMIDIS, K.; EDWARDS, C.A. et al. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. *Journal of obesity*; 2016:7353642, 2016.

LÓPEZ, M. “EJE PRIZE 2017: Hypothalamic AMPK: a golden target against obesity?.” *European journal of endocrinology*; 176(5):R235-R246, 2017.

KOBYLIAK, N.; VIRCHENKO, O.; FALALYEYeva, T., et al. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition journal*; 15(1):43, 2016.

DAO, MC., EVERARD, A.; CLEMENT, K., et al. Losing weight for a better health: Role for the gut microbiota. *Clinical Nutrition Experimental*; 6:39-58, 2016.

NOHR, M. K.; PEDERSEN, M. H.; GILLE, A., et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes, *Endocrinology*; 154:3552–3564, 2013.

PAREKH, PJ.; ARUSI, E.; VINIK, AI.; JOHNSON, DA.; The Role and Influence of Gut Microbiota in Pathogenesis and Management of Obesity and Metabolic Syndrome, *Front Endocrinol (Lausanne)*; 5:47, 2014.

LOUREIRO, L. M. Marcadores do metabolismo osseo e sua relação com a Doença hepática gordurosa não alcoólica em obesos metabolicamente saudáveis e não saudáveis. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), 2019. vol I. Tese (Doutorado), Doutorado em Ciências Nutricionais - Programa de Pós-graduação em Nutrição. Instituto de Nutrição Josué de Castro. UFRJ, 2019.

PATTERSON, E.; RYAN, PM.; CRYAN, JF., et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*; 92:286–300, 2016.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO; 894, 2000.

MITEV, K.; TALESKI, V. Association between the Gut Microbiota and Obesity. *Open Access Maced J Med Sci*; 7(12):2050-2056, 2019.

HUANG, H.; YAN, Z.; CHEN, Y., et al. A social contagious model of the obesity epidemic. *Sci Rep*; 6:37961, 2016.

RIDAURA, VK.; FAITH, JJ.; REY, FE., et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*; 341:1241214, 2013.

SIRISINHA, S. The potential impact of gut microbiota on your health: Current status and future challenges. *Asian Pac J Allergy Immunol*; 34(4):249-264, 2016.

MUCCIOLI, GG.; NASLAIN, D.; BÄCKHED, F., et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*; 6:392, 2010.

CANI, PD.; PLOVIER, H.; VAN HUL, M., et al. Endocannabinoids - at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism. *Nat Rev Endocrinol*; 12(3):133-143, 2016.

FRANCISCHETTI, EA.; ABREU, VG. The endocannabinoid system: a new perspective for cardiometabolic risk control. *Arq. Bras. Cardiol.*; 87(4):548-558, 2006.

MASLOWSKI, KM.; MACKAY, CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*; 12:5-9, 2011.

FUKUDA, S.; OHNO, H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol*; 36:103-114, 2014.

PETERSEN, C.; ROUND, JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*; 16(28):1024-1033, 2014.

DE ROSA, V.; GALGANI, M.; SANTOPAULO, M., et al. Nutritional control of immunity: balancing the metabolic requirements with an appropriate immune function. *Sem Immunol*; 27:300-309, 2015.

SITKIN, SI.; TKACHENKO, EI.; VAKHITOV, TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Eksp Klin Gastroenterol.*; 12(12):6-29, 2016.

MUSCOGIURI, G.; CANTONE, E.; CASSARANO, S., et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes*; 9:10–19, 2019.

ZIMMET, P.; ALBERTI, KG.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*; 414(6865):782-787, 2001.

HORVATH, A.; LEBER, B.; FELDBACHER, N., et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Eur J Nutr.*; 2019.

MUÑOZ-GARACH, A.; DIAZ-PERDIGONES, C.; TINAHONES, FJ. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Nutr.*; 64(9):514, 2017.

WEN, L.; DUFFY, A. Factors Influencing the Gut Microbiota, Inflammation, and Type 2 Diabetes. *J Nutr.*; 147(7):1468S-1475S, 2017.

FESTI, D.; SCHIUMERINI, R.; EUSEBI, LH., et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*; 20:16079-16094, 2014.

VALLIANOU, NG.; STRATIGOU, T.; TSAGARAKIS, S. Microbiome and diabetes: Where are we now?. *Diabetes Res Clin Pract.*; 146:111-118, 2018.

SHI, H.; KOKOEVA, MV.; INOUE, K., et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*; 116:3015-3025, 2006.

QIN, J.; LI, Y.; CAI, Z., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*; 490(7418):55–60, 2012.

LARSEN, N.; VOGENSEN, FK.; VAN DEN BERG, FW., et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One*; 5(2):e9085, 2010.

FURET, JP.; KONG, LC.; TAP, J., et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*; 59:3049–3057, 2010.

ZHANG, X.; SHEN, D.; FANG, Z., et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One.*; 8:e71108, 2013.

GIONGO, A.; GANO, KA.; CRABB, DB., et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. *ISME J*; 5:82–91, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. (WHO). Geneva (Switzerland); 2013.

ARON-WISNEWSKY, J.; CLÉMENT, K. The gut microbiome, diet, and links to cardiometabolic and chronic disorders. *Nat. Rev. Nephrol*; 12:169–181, 2016.

STIENSTRA, R.; STEFAN, N. Tipping the inflammatory balance: inflammasome activation distinguishes metabolically unhealthy from healthy obesity. *Diabetologia*; 56:2343–2346, 2013.

VAN DEN MUNCKHOF, ICL.; KURILSHIKOV, A.; TER HORST, R., et al. Role of gut microbiota in chronic low-grade inflammation as potential driver for atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review of human studies. *Obes Rev*; 19(12):1719-1734, 2018.

WANG, J.; JIA, H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat. Rev. Microbiol*; 14:508–522, 2016.

KHALESY, S.; SUN, J.; BUYS, N., et al. Effect of probiotics on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*; 64:897–903, 2014.

GOMEZ-GUZMAN, M.; TORAL, M.; ROMERO, M., et al. Antihypertensive effects of probiotics *lactobacillus* strains in spontaneously hypertensive rats. *Mol Nutr Food Res*; 59:2326–2336, 2015.

FU, J.; BONDER, MJ.; CENIT, MC., et al. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res*; 117(9):817-824, 2015.

OUCHI, N.; PARKER, JL.; LUGUS, JJ., et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*; 11:85–97, 2011.

DE FILIPPO, C.; CAVALIERI, D.; DI PAOLA, M., et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci*; 107:14691–14696, 2010.

FERREIRA-HALDER, CV.; FARIA, AVS.; ANDRADE, SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*; 31:643–648, 2017.

YIN, J.; LIAO, SX.; HE, Y., et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc*; 4(11):e002699, 2015.

LARSEN, JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*; 151:363–374, 2017.

OTT, SJ.; EL MOKHTARI, NE.; MUSFELDT, M., et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease. *Circulation*; 113:929–937, 2006.

KOREN, O.; SPOR, A.; FELIN, J., et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci*; 108(1):4592–4598, 2011.

BATTSON, ML.; LEE, DM.; WEIR, TL., et al. The gut microbiota as a novel regulator of cardiovascular function and disease. *J Nutr Biochem*; 56:1-15, 2018.

GOLDSMITH, JR.; SARTOR, RB. The role of diet on intestinal microbiota metabolism: downstream impacts on host immune function and health, and therapeutic implications. *J Gastroenterol*; 49(5):785–798, 2014.

SERINO, M.; BLASCO-BAQUE, V.; NICOLAS S., et al. Far from the eyes, close to the heart: dysbiosis of gut microbiota and cardiovascular consequences. *Curr Cardiol Rep*; 16(11):540, 2014.

LI, J.; LIN, S.; VANHOUTTE, PM., et al. *Akkermansia Muciniphila* protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in apoe^{-/-} mice. *Circulation*; 133:2434–2446, 2016.

BRUGERE, JF.; BORREL, G.; GACI, N., et al. *Archaeobiotics*: proposed therapeutic use of *archaea* to prevent trimethylaminuria and cardiovascular disease. *Gut Microbes*; 5(1):5–10, 2014.

GAN, XT.; ETTINGER, G.; HUANG, CX., et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail*, 7(3):491–499, 2014.

KIM, H.; WORSLEY, O.; YANG, E., et al. Persistent changes in liver methylation and microbiome composition following reversal of diet-induced non-alcoholic-fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*; 76(21):4341-4354, 2019.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, JE., et al The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*; 142:1592-1609, 2012.

TILG, H.; CANI, PD.; MAYER, EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut*; 65:2035-2044, 2016.

ALBILLOS, A.; DE GOTTARDI, A.; RESCIGNO, M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *Journal of Hepatology*; 72(3), 558-577, 2020.

RAMAN, M.; AHMED, I.; GILLEVET, PM., et al. Fecal microbiome and volatile organic compound metabolome in obese humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 11:868-875.e1-3, 2013.

LOOMBA, R.; SEGURITAN, V.; LI W., et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*; 25:1054-1062 e1055, 2017.

HOYLES, L.; FERNÁNDEZ-REAL, JM.; FEDERICI, M., et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med*; 24:1070–1080, 2018.

CHEN, YM.; LIU, Y.; ZHOU, RF., et al. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep*; 6:19076, 2016.

JIAO, N.; BAKER, SS.; CHAPA-RODRIGUEZ, A., et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD. *Gut*; 67:1881–1891, 2018.

DUMAS, ME.; BARTON, RH.; TOYE, A., et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proc Natl Acad Sci*; 103(33):12511–12516, 2006.

RADAELLI, MG.; MARTUCCI, F.; PERRA, S., et al. NAFLD/NASH in patients with type 2 diabetes and related treatment options. *J Endocrinol Invest*; 41(5):509-521, 2018.

ZHU, L.; BAKER, SS.; GILL C., et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*; 57:601–609, 2013.

GUOHONG-LIU; QINGXI-ZHAO; HONGYUN-WEI. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Annals of Hepatology*; 18(6):796-803, 2019.

DEL CHIERICO, F.; NOBILI, V.; VERNOCCHI P., et al. Gut microbiota profiling of pediatric NAFLD and obese patients unveiled by an integrated meta-omics based approach. *Hepatology*; 65:451–464, 2017.

BOURSIER, J.; MUELLER, O.; BARRET M., et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*; 63:764–775, 2016.

VIJAY-KUMAR, M.; AITKEN, JD.; CARVALHO, FA., et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*; 328:228–231, 2010.

LIN, HV.; FRASSETTO, A.; KOWALIK, EJ. JR., et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE*; 7:e35240, 2012.

VRIEZE, A.; VAN NOOD, E.; HOLLEMAN, F., et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*; 143:913–916e7, 2012.

NATIVIDAD, JM.; AGUS, A.; PLANCHAIS, J., et al. Impaired aryl hydrocarbon receptor ligand production by the gut microbiota is a key factor in metabolic syndrome. *Cell Metab*; 28(5):737-749.e4, 2018.

CHENG, L.; QIAN, L.; TAN, Y., et al. Expressão não equilibrada do receptor de hidrocarboneto arílico nos linfócitos T CCR6+ CD4+ e CD4+ CD25+ do sangue periférico na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*; 57(3):190-196, 2017.

LEPPER, PM.; SCHUMANN, C.; TRIANTAFILOU, K., et al. Association of lipopolysaccharide-binding protein and coronary artery disease in men. *J Am Coll Cardiol*; 50:25–31, 2007.

TROSEID, M.; NESTVOLD, TK.; RUDI, K., et al. Plasma lipopolysaccharide is closely associated with glycemic control and abdominal obesity: evidence from bariatric surgery. *Diabetes Care*; 36:3627–3632, 2013.

SUN, L.; MA, L.; MA, Y. et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell*; 9(5):397–403, May, 2018.

COTILLARD, A.; KENNEDY, S. P.; KONG, L.C. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*; 500(7464):585-8, Aug 29, 2013.

MARDINOGLU, A.; WU, H.; BJORNSON, E. et al. An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans. *Cell Metab*; 27(3):559-571.e5, Mar 6, 2018.

MESLIER, V.; LAIOLA, M.; ROAGER, H. M. et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*; 69(7):1258-1268, 2020.

MAKKI, K.; DEEHAN, E.C.; WALTER, J. et al. the impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*;23(6):705-715, 2018.

TURNER-MCGRIEVY, G.; MANDES, T.; CRIMARCO, A. A plant-based diet for overweight and obesity prevention and treatment. *Journal Geriatr Cardiol*;14(5):369-374, 2017.

FETISSOV, S.O. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*; 13(1):11-25, 2017.

SIVAMARUTHI, B. S.; KESIKA, P.; SUGANTHY, N. et al. A review on role of microbiome in obesity and antiobesity properties of probiotic supplements. *BioMed research international*; 3291367, 2019.

CHOQUE DELGADO, G. T.; TAMASHIRO, W. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food research international (Ottawa, Ont.)*; 113:183–188, 2018.

HUME, M.P.; NICOLUCCI, A.C.; REIMER, R.A., et al. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*; 105(4):790-799, 2017.

AMAR, J.; CHABO, C.; WAGET, A., et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*; 3(9):559-72, 2011.

SEPIDEH, A.; KARIM, P.; HOSSEIN, A., et al. Effects of multistrain probiotic supplementation on glycemic and inflammatory indices in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a double-blind randomized clinical trial. *J Am Coll Nutr*; 35(6):500-505, 2016.

NICOLUCCI, A.C.; HUME, M.P.; MARTÍNEZ, I., et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*; 153(3):711-722, 2017.

ZHANG, Z.; MOCANU, V.; CAI, C., et al. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome-a systematic review. *Nutrients*; 11(10):2291, 2019.

KOBYLIAK, N.; CONTE, C.; CAMMAROTA, G., et al Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab*; 13:14, 2016.

ANGELAKIS, E.; ARMOUGOM, F.; MILLION, M., et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol*; 7(1):91e109, 2012.

KOMAROFF, AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA*; 317(4):355e6, 2017.

TORRES-FUENTES, C.; SCHELLEKENS, H.; DINAN, TG., et al. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 2(10):747e56, 2017.

MARQUES, CG.;DE PIANO GANEN, A.; DE BARROS, AZ., et al. Weight loss probiotic supplementation effect in overweight and obesity subjects: A review. *Clinical Nutrition*; 39(3), 694-704, 2020.

BRUSAFERRO, A.; COZZALI, R.; ORABONA, C., et al. Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? *Nutrients*; 10(11):E1613, 2018.

PARK, S.; BAE, JH. Probiotics for weight loss: a systematic review and metaanalysis. *Nutr Res*; 35(7):566e75, 2015.

KADOOKA, Y.; SATO, M.; OGAWA, A., et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*; 110(9):1696e703, 2013.

KIM, J.; YUN, JM.; KIM, MK., et al. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food*; 21(5):454e61, 2018.

OMAR, JM.; CHAN, YM.; JONES, ML., et al. *Lactobacillus fermentum* and *Lactobacillus amylovorus* as probiotics alter body adiposity and gut microflora in healthy persons. *J Funct Foods*; 5(1):116e23, 2013.

ZARRATI, M.; SHIDFAR, F.; NOURIJELYANI, K., et al. *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium* BB12, and *Lactobacillus casei* DN001 modulate gene expression of subset specific transcription factors and cytokines in peripheral blood mononuclear cells of obese and overweight people. *Biofactors*; 39(6):633e43, 2013.

SANCHEZ, M.; DARIMONT, C.; DRAPEAU, V., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*; 111(8):1507e19, 2014.

JUNG, S.; LEE, YJ.; KIM M., et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. *J Funct Foods*; 19:744e52, 2015.

FEDERICO, A.; DALLIO, M.; TOLONE, S., et al. Gastrointestinal hormones, intestinal microbiota and metabolic homeostasis in obese patients: effect of bariatric surgery. *In vivo*; 30:321–330, 2016.

LIOU, AP.; PAZIUK, M.; LUEVANO JR, JM., et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med*; 5:178ra41, 2013.

HASKINS, IN.; CORCELLES, R.; FROYLICH, D., et al. Primary inadequate weight loss after Roux-en-Y gastric bypass is not associated with poor cardiovascular or metabolic outcomes: experience from a single institution. *Obes Surg*; 27:676–680, 2019.



FURET, JP.; KONG, LC.; TAP, J., et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*; 59:3049–3057, 2010.

AKBAY, E.; YETKIN, I.; ERSOY, R., et al. The relationship between levels of alpha1-acid glycoprotein and metabolic parameters of diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*; 17:331–335, 2004.

LUIJTEN, JC.; VUGTS, G.; NIEUWENHUIJZEN, GA., et al. The importance of the microbiome in bariatric surgery: a systematic review. *Obesity surgery*; 1-12, 2019.

VAN PRAAGH, JB.; DE GOFFAU, MC.; BAKKER, IS., et al. Mucus microbiome of anastomotic tissue during surgery has predictive value for colorectal anastomotic leakage. *Ann Surg*; 269(5):911-916, 2019.

EPIGENÉTICA DA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-013

Silvia Pereira

Pós doutorado em Ciências Nutricionais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutorado e Mestrado pelo programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Coordenadora Do Núcleo De Saúde Alimentar da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

Carla Nogueira

Professora da Universidade Salgado de Oliveira
Doutorado em Nutrição Humana pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestrado em Nutrição Humana pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Adryana Cordeiro

Pós-doutora em Nutrição Humana pelo Programa PPNG/Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Ciências pelo Programa de Clínica Médica/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Graduada em Nutrição pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial, relacionada ao estilo de vida, fatores genéticos, hereditários, psicológicos, culturais, étnicos, ambientais, dentre outros. No que diz respeito a genética, mais de 200 *loci* são conhecidos por influenciarem a adiposidade. Porém, a hereditariedade da obesidade não é totalmente atribuída a variações genéticas, mas também à epigenética, que corresponde a um conjunto de mecanismos promotores da regulação da expressão gênica por modificações químicas, como metilação do DNA e da cromatina, modificação das histonas e dos RNAs não codificadores, resultando em mudança fenotípica sem alteração da sequência de bases do DNA. Durante toda a vida do indivíduo, essas modificações químicas são constantemente feitas e desfeitas. Alterações epigenéticas ocorrem em resposta a exposições ambientais, como alimentação, atividade física, estresse, dentre outros, alterando a expressão de genes. Essas alterações podem ser hereditárias e duráveis, podendo perdurar por várias gerações, o que pode explicar a etiopatogenia de doenças crônicas na idade adulta, que possivelmente são originárias de alterações fisiológicas perinatais ou do comportamento alimentar dos pais durante este período. Porém, os eventos epigenéticos também podem ser reversíveis, permitindo possíveis intervenções nutricionais e/ou medicamentosas para um eventual controle, tratamento ou modificação.

Palavras-chave: Obesidade, Epigenomica, Genes, Metilação.

A obesidade é uma doença crônica, que alcança proporções pandêmicas e considerada um problema de saúde pública no final do século XX^{1,2}. É uma doença multifatorial relacionada ao estilo de vida (como sedentarismo e hábitos alimentares inadequados), fatores genéticos, hereditários, psicológicos, culturais, étnicos, ambientais, dentre outros^{2,3}.

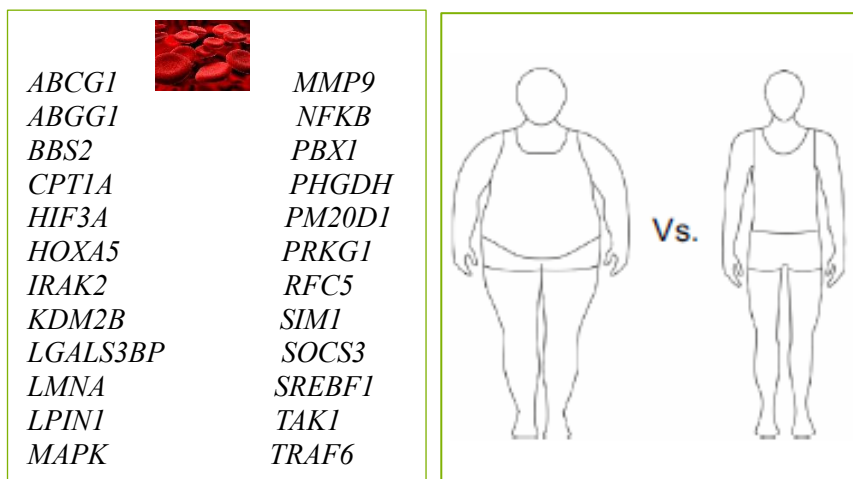
Atualmente, mais de 200 *loci* genéticos são conhecidos por influenciarem os traços de adiposidade^{4,5}. No entanto, a hereditariedade da obesidade não é inteiramente atribuível a variações genéticas, a agregação familiar também pode refletir processos epigenéticos. Além disso, as alterações epigenéticas ocorrem em resposta a exposições ambientais, como por supernutrição⁶ e nem todas as mudanças são reversíveis.

Reconhece-se uma herdabilidade (proporção de variação dos traços biológicos em uma população atribuível à variação genotípica entre indivíduos) da obesidade entre 40 a 50%⁷.

Alguns dos polimorfismos genéticos relacionados à obesidade já foram identificados através do desenvolvimento de estudos de associação de genoma. Entretanto, mesmo considerando que vários genes como *FTO*, *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PACSK1* e *MC4R*, entre outros, possam intervir no risco de obesidade, em conjunto, as variáveis genéticas só podem explicar entre 2 a 13% do componente genético ou herdabilidade da obesidade⁷.

Alterações na metilação do DNA foram associados a traços específicos relacionados à obesidade, revelando 76 genes relacionados ao índice de massa corporal (IMC), 164 relacionados à circunferência da cintura e 8 relacionados à mudança de IMC (*HIF3A*, *CPT1A*, *ABCG1*) e novos candidatos (por exemplo, *LGALS3BP*, *KDM2B*, *PBX1*, *BBS2*) (Figura 1).

Figura 1. Alterações epigenéticas na obesidade. Mudanças na metilação de DNA detectados em células sanguíneas em adultos.

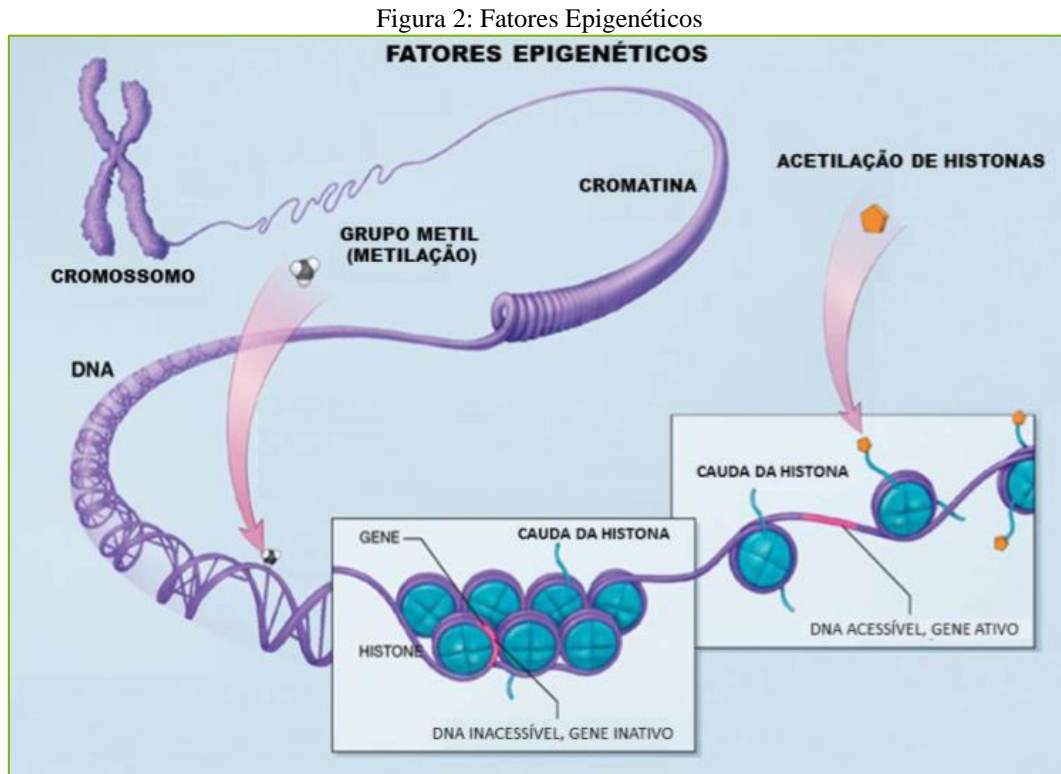


Fonte: Ouni M e Schürmann A, 2020⁸. Adaptado por Pereira, Nogueira e Cordeiro, 2022.

As evidências da participação de fatores ambientais como padrões alimentares, ingestão de nutrientes específicos e atividade física no desencadeamento da obesidade são incontestáveis e a epigenética parece ter um papel fundamental neste processo⁹⁻¹¹.

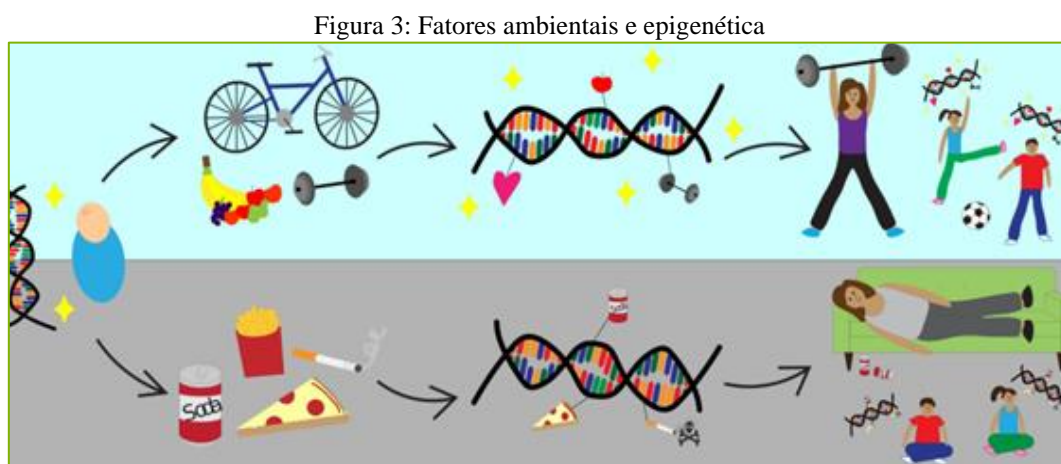
A epigenética corresponde a um conjunto de mecanismos que promovem a regulação da expressão gênica por modificações químicas, tais como metilação do DNA e da cromatina,

modificação das histonas e dos RNAs não codificadores (Figura 2). Essas resultam em mudança fenotípica sem alteração da sequência de bases do DNA genômico. Durante toda a vida do indivíduo, essas modificações químicas no DNA são constantemente feitas e desfeitas¹².



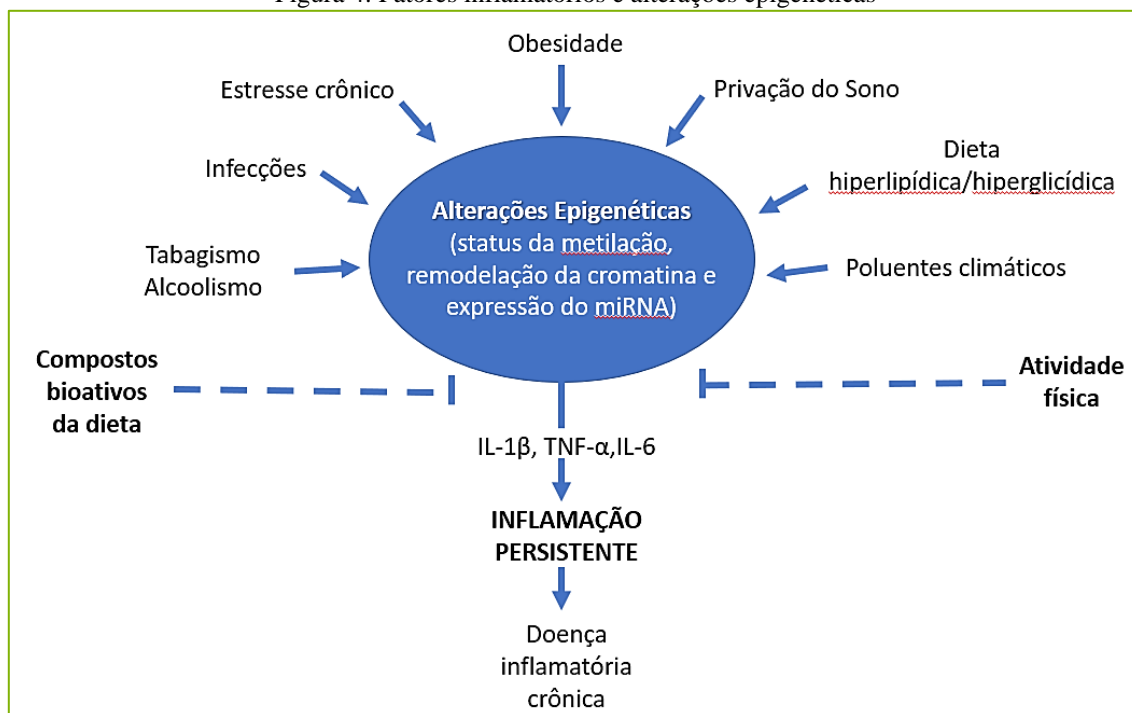
Fonte.: <http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure.aspx>

As alterações epigenéticas são moduladas pela exposição ambiental (incluindo nutrição, atividade física, poluentes climáticos, dentre outros), podendo levar a inflamação (Figuras 3 e 4); e a epigenética se apresenta como um possível fator envolvido no desenvolvimento de doenças como a obesidade.



Fonte: <http://sitn.hms.harvard.edu>

Figura 4: Fatores inflamatórios e alterações epigenéticas



Fonte: Ramos-Lopez et al, 202011. Adaptado por Pereira, Nogueira e Cordeiro, 2022.

Quando há alterações nutricionais e desequilíbrios metabólicos em determinados períodos críticos do desenvolvimento, as modificações epigenéticas geradas podem induzir mudanças estáveis na expressão de certos genes com efeitos na estrutura ou função de órgãos, predispondo assim a vários distúrbios fisiopatológicos e doenças¹⁰⁻¹².

Conhecer o epigenoma, definido como o conjunto de modificações epigenéticas, é essencial para entender quais os genes devem ser expressos, assim como em que células deve ocorrer a expressão. Outro aspecto importante é que a alteração do epigenoma está relacionada a inúmeras doenças humanas^{10,13}.

Adicionalmente, as mudanças epigenéticas podem ser hereditárias e duráveis, podendo perdurar por várias gerações. Os agentes ambientais (nutrição, atividade física, poluição, dentre outros) podem influenciar a expressão de genes durante todo ciclo da vida, o que pode explicar a etiopatogenia de doenças crônicas na idade adulta, que possivelmente são originárias de alterações fisiológicas perinatais ou do comportamento alimentar dos pais durante este período¹²⁻¹⁴.

Em contrapartida, os eventos epigenéticos podem ser potencialmente reversíveis, permitindo possíveis intervenções nutricionais e/ou medicamentosas para um eventual controle, tratamento ou modificação. Outro ponto importante é que se houver detecção precoce em sinais epigenéticos (biomarcadores), poder-se-á diagnosticar precocemente algumas doenças e desta forma atuar de maneira preventiva e individualizada^{13,14}.

As modificações epigenéticas que atuam sobre a capacidade de plasticidade celular, preparam o indivíduo para o ambiente extrauterino e podem potencializar uma vantagem de sobrevivência, regulando os genes diferenciais que codificam proteínas envolvidas no metabolismo energético e na adipogênese¹⁵. No entanto, diante de uma condição metabólica deletéria como a obesidade e alterações metabólicas relacionadas, essas modificações podem ser exacerbadas ou silenciadas, especialmente a programação das células germinativas, que constituem a perpetuação e a transmissão fenotípica da espécie^{16,17}.

Uma variedade de observações epidemiológicas forneceram evidências que as doenças de início na idade adulta estão ligadas a exposições. Ambos os extremos, sub e supernutrição fetal, que são regulados pela dieta materna, estão associados a um risco aumentado de obesidade e síndrome metabólica¹⁸. Dois exemplos proeminentes, a Fome Holandesa em 1944-1945¹⁹ e a Grande Fome Chinesa em 1959-1961²⁰ mostraram que os indivíduos expostos à fome no período pré-natal eram mais propensos ao excesso de peso e ao desenvolvimento associado à obesidade e doenças como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares do que os nascidos anos antes.

Até recentemente acreditava-se que o ambiente e os aspectos nutricionais da mãe antes e durante a gestação determinavam a herança epigenética para prole, contudo, mais recentemente avança-se a hipótese de que alguns padrões alimentares paternos residem nos espermatozoides carregando informações epigenéticas, ou seja, o perfil de metilação do DNA, não é apagado após a fertilização, sugerindo que este epigenoma pode transmitir informações entre gerações²¹⁻²³.

O papel da nutrição na epigenética durante o desenvolvimento inicial representa um período em que os erros epigenéticos podem ter grandes consequências para a saúde. Dentre os fatores ambientais, a dieta é considerada um dos principais influenciadores de alterações epigenéticas, ou seja, nutrientes e componentes orgânicos ou inorgânicos presentes em alguns alimentos, podem moldar o genoma humano^{17,18}.

Em particular, dietas com um teor de gordura levam ao aumento do peso corporal e armazenamento de gordura ectópica (por exemplo, no fígado), e ambos têm efeitos negativos na sensibilidade à insulina.

O pesquisador C. Ling e seu grupo²⁴ estudaram o impacto de 7 semanas de ingestão de quantidades extras (+ 750 kcal/dia) de ácidos graxos saturados (*SFA*) ou poliinsaturados (*PUFA*) na metilação do DNA em todo genoma no tecido adiposo subcutâneo (TAS) de jovens saudáveis. Ambas as intervenções não diferiram em seu grau de ganho de peso corporal, mas sim no grau da metilação do DNA do tecido adiposo. Comparando, ambas as dietas revelaram 1797 genes com metilação diferencial em resposta ao *PUFA* (por exemplo, *POMC*, *FTO*, *IL6*, *INSR*, *NEGR1*) e 125 genes (por exemplo, *ADIPOQ*) após superalimentação de *SFA*. No entanto, alterações de expressão foram

encontradas apenas para 28 microRNAs, que são pequenos RNAs não codificantes de 21 a 25 nucleotídeos que atuam como cruciais reguladores da expressão gênica, (por exemplo, *ACOX1*, *FATI*) no TAS, mas não no grupo *PUFA* ²⁵.

Os efeitos de uma superalimentação com alto teor de gordura, a curto prazo, sobre os padrões de metilação do DNA em todo o genoma foram, também, analisados em biópsias de músculo esquelético humano de 21 jovens saudáveis do sexo masculino. Dieta com alto teor de gordura induziu alterações de metilação em 6.508 genes. Entre os 20 genes mais significativos foram *DNM2*, *MGMT*, *GLUT3*, *MRC1* e *ACAT2*. Após a mudança de dieta, apenas uma tendência à reversibilidade da metilação do DNA foi encontrada no músculo esquelético de 10 participantes ²⁶.

Acredita-se que a dieta seja capaz de promover alterações diretas na transcrição gênica, tornando assim a epigenética nutricional um campo de extrema importância para a humanidade, já que o desencadeamento de muitas doenças está diretamente relacionado a alterações epigenéticas^{10,14,27,28}.

Reduzir a ingestão calórica ajustando o tamanho da refeição ou a frequência das refeições (alimentação com restrição de tempo, jejum intermitente) tem efeitos benéficos para a saúde, como a redução do peso corporal e retardo do aparecimento de doenças crônicas como DM2 ^{29,30}. Um estudo realizado por Milagro et al ³¹ na Universidade de Navarra, na Espanha, avaliou o padrão de metilação do DNA em células mononucleares do sangue periférico (*PBMCs*), que são quaisquer células do sangue periférico com um núcleo redondo. Essas células consistem em linfócitos (células T, células B, células NK) e monócitos, antes e depois de um curto prazo de restrição calórica (8 semanas).

Dietas hipocalóricas alteraram a metilação do DNA em vários sítios de *ATP10A* e *WT1*. Curiosamente, os padrões de metilação de *ATP10A*, *AQP9*, *CD44*, *DUSP22*, *HIPK3*, *TNNT1* e *TNNI3* podem ser usados como indicadores precoces do sucesso da intervenção, indicando que a variabilidade interindividual do *background* epigenético desempenha um papel na eficácia de um programa de controle de peso corporal ^{31,32}.

Outra restrição calórica de curto prazo em mulheres com excesso de peso mostrou diminuir a metilação de *CD36*, *CD14*, *PDK4*, e *FADS1* em *PBMCs* ^{33,34}. Uma restrição calórica de longo prazo (6 meses) com um período de manutenção de peso de 4 semanas resultou na redução de mais de 3% da gordura corporal e na hipermetilação de *PLCH2* e *PRDM8* em biópsias do TAS ³⁵.

Em geral, parece que as modificações na metilação ocorrem mais facilmente por superalimentação do que revertidas pela redução da ingestão calórica³⁶.

Vários nutrientes como o folato, metionina, colina, betaina, além de ácido graxos, fitoquímicos e vitaminas, são doadores de metil e interferem na metilação do DNA, podendo alterar a expressão gênica³⁷.

A adequada alimentação tem sido relacionada a maior qualidade e longevidade da vida humana e por esse motivo, há um interesse crescente em pesquisas, na tentativa de encontrar fontes dietéticas que possam reverter ou evitar várias doenças.

Em relação a influência da atividade física na epigenética, acredita-se que as alterações epigenéticas e o padrão de expressão de micro-RNAs sejam responsivos ao exercício, com importantes efeitos no sistema nervoso, sangue, tecido adiposo, bem como na musculatura cardíaca e esquelética.

Evidências indicam que, mesmo apenas um período de seis meses de treinamento aeróbico regular pode ser suficiente para alterar o padrão de metilação na musculatura esquelética e no tecido adiposo, com influências diretas na lipogênese, no metabolismo de lipídios e glicose, bem como na função mitocondrial^{38,39}.

Estudos também têm mostrado que alguns exercícios físicos podem exercer efeitos antiinflamatórios por meio da regulação epigenética dependendo do tipo de atividade, duração do exercício, composição, gênero e idade dos indivíduos¹¹, assim como a prática regular de atividade física pode melhorar a saúde metabólica em mulheres grávidas, por meio de influências positivas e persistentes no epigenoma¹⁴.

Adicionalmente, a prática regular de atividades físicas também já foi associada à redução dos índices de hipertensão arterial sistêmica e aterosclerose por meio de aumento na permeabilidade vascular e redução de marcadores de inflamação crônica, além da menor adesão de moléculas leucocitárias, o que leva à redução do estado pró-inflamatório, devendo ser considerado tal sinergismo na prevenção dos fatores de risco de doenças crônicas não transmissíveis⁴⁰.

Adaptações expressivas no padrão de expressão de genes na musculatura esquelética são relatadas na literatura. Essas alterações epigenéticas são encontradas principalmente em fatores de transcrição, corpos dos genes e regiões intergênicas, sendo menores em regiões chamadas ilhas CpG (citosina-fosfato-guanina) e promotoras⁴¹.

Antoun et al (2020)¹⁴ realizaram um ensaio randomizado controlado com 557 mulheres grávidas e com obesidade no Reino Unido com o intuito de avaliar a disglícemia materna entre 24 a 28 semanas de gestação e a metilação de DNA em neonatos. Os autores concluíram que a disglícemia materna foi associada a mudanças significativas no epigenoma dos bebês e que intervenção nutricional e a prática de atividade física no segundo trimestre dessas mulheres com obesidade melhorou a saúde metabólica, influenciando positivamente a prole através da influência no epigenoma.

E, no que se refere aos estudos do genoma da obesidade, estes atualmente estão focados na análise dos padrões de metilação do DNA, principalmente devido à estabilidade no DNA extraído em comparação com outras marcas epigenéticas, como modificações de histonas e transcrição do RNA não-codificante.

A metilação do DNA é uma das reações químicas que ocorrem mais frequentemente em eucariotas, como plantas, fungos, invertebrados e vertebrados⁴². Esta modificação química é caracterizada pela adição de um grupo metil na posição C5 do anel de citosina, catalisada pelas metiltransferases de DNA, levando à formação de 5-metilcitosina^{43,44}. A frequência de 5-metilcitosina é inferior a 1% do número total de nucleotídeos no genoma⁴⁵. Esse processo de metilação atua no desenvolvimento embrionário normal, inativação do cromossomo X, regulação genética, impressão genômica e modificações da cromatina⁴⁶.

A maior parte das metilações do DNA ocorre nas ilhas CpG. Estas ilhas CpG são mantidas não-metiladas, exceto em genes de impressão ou quando localizadas no cromossomo X inativo^{47,48}. Portanto, as ilhas CpG localizadas na região promotora de genes constitutivos (*housekeeping*) e genes reguladores do desenvolvimento com distribuição densa de citosina e guanina são resistentes à metilação do DNA⁴⁹. As ilhas CpG, que permitem a ligação de proteínas e enzimas, iniciam a cascata de transcrição. Em contraste, as ilhas CpG metiladas estão relacionadas ao silenciamento transcricional⁵⁰.

A hipermetilação das regiões promotoras ricas em dinucleotídeos tem um papel significativo na perda de expressão gênica⁵¹. Normalmente, a hipometilação do DNA desencadeia um aumento na expressão gênica, enquanto a hipermetilação diminui a expressão dos genes-alvo⁵².

Estudos completos de associação de epigenomas que utilizou sangue periférico humanos (adultos e crianças), mas recentemente têm demonstrado a relação epigenética em vários aspectos da obesidade, como o IMC, gordura visceral, dislipidemia, inflamação e alteração no metabolismo da glicose.

Em 2014, Dick et al⁵³, publicaram um dos primeiros grandes estudos de associação de epigenomas associados ao IMC, em 479 indivíduos de ascendência europeia. Neste estudo, identificaram que de cinco locais diferentemente metilados, três locus estavam associados ao IMC.

No estudo de coorte ALSPAC de Bristol, no Reino Unido, realizado em amostras pareadas de 1000 mães e seus recém-nascidos, destacou-se uma aparente influência intergeracional de longa duração do IMC materno na metilação da prole no 3-alfa induzível por hipóxia (HIF3A), contudo, reforçaram que mais trabalhos são necessários para replicar e descobrir os mecanismos subjacentes ao efeito direto e intergeracional da adiposidade na hipermetilação do DNA⁵⁴.

Corroborando os achados do estudo anterior, Main et al (2016)⁵⁵, que tiveram como objetivo investigar as associações entre o IMC e a metilação do DNA de HIF3A no sangue e no tecido adiposo subcutâneo dos mesmos indivíduos, observaram a mesma relação entre o IMC e a metilação do DNA de HIF3A no sangue. Além disso, demonstraram que os resultados específicos do tecido da expressão do gene HIF3A indicam que o tecido adiposo subcutâneo é o tecido mais funcional, no qual uma baixa expressão pode afetar adversamente a sensibilidade à insulina em todo o corpo.

Outro estudo nesta vertente, foi o de Aslibekyan et al (2015)⁵⁶, que realizou uma análise de todo o epigenoma das características de metilação do DNA e obesidade em 991 participantes da *Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network*; e replicou em amostras de sangue de 2377 indivíduos do *Framingham Heart Study* e 2097 do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities*. Os autores demonstraram associação robusta entre a metilação do DNA nos locus CpG e os índices de obesidade (IMC e circunferência da cintura).

Em trabalho de revisão, Bell (2017)⁵⁷, avaliou os principais estudos epidemiológicos de modificações epigenéticas em relação as características de obesidade. O autor ressaltou que as associações de metilação do DNA com o IMC são altamente replicadas e não são causais, contudo, fortemente conduzidas por co-associações para resultados e fatores interligados medidos com mais precisão, como hiperlipidemia, hiperglicemia e inflamação. Finalmente, considerou o potencial para a futura exploração do epigenoma na obesidade e doenças relacionadas. Já na metanálise de Vehmeijer et al (2020)⁵⁸ que avaliaram associações de metilação de DNA em sangue do cordão umbilical, na infância e adolescência (2 a 18 anos), com IMC e encontraram resultados compatíveis com a hipótese de que as diferenças de metilação do DNA são principalmente uma consequência e não uma causa da obesidade.

Baseado nos trabalhos publicados (mapeamento completo do genoma), é possível afirmar que as modificações epigenéticas, em especial a metilação do DNA, têm um impacto direto em humanos, sobretudo pela identificação de genes diferencialmente metilados no sangue periférico que guardam relação com o risco de obesidade.

Entretanto, como ainda é um campo em expansão e relativamente novo, os estudos são heterogêneos e, portanto, não consensuais em seus resultados. A falta de controle das variáveis ambientais como: alimentação, atividade física, tabagismo, entre outros, que influenciam nas marcas epigenéticas, são um exemplo claro da problemática. Outra questão é a necessidade do estabelecimento de um protocolo que defina o grau de metilação nos genes que deve ser considerado. Adicionalmente nos estudos publicados, não há homogeneidade dos critérios de inclusão, tais como presença de diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica.

Até o momento, com exceção do gene HIF3A, cuja hipermetilação foi validada em várias publicações e, portanto, aceito como marca genética diferenciada associada à obesidade, os demais resultados precisam ser melhor elucidados através de trabalhos longitudinais, controlados e randomizados, bem como estudos de intervenção com dieta ou atividade física são necessários para avaliação do impacto da epigenética, principalmente nos padrões de metilação do DNA do sangue periférico.

REFERÊNCIAS

- Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, *et al.* The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):231-240.
- OMS (WHO). World Health Organization (WHO). Available at. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acessado em janeiro de 2021.
- Levin PD, Weissamn, C. Obesity, metabolic syndrome, and the surgical patient. *Anesthesiol Clin.* 2009 Dec;27(4):705-19
- Fall T, Mendelson M, Speliotes EK (2017) Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology* 152:1695–1706.
- Yengo L *et al* (2018) Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 27:3641–3649.
- Weihrauch-Blüher S, Richter M, Staeger MS (2018) Body weight regulation, socioeconomic status and epigenetic alterations. *Metabolism* 85:109–115.
- Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci.* 2016;130:943-86.
- Ouni M, Schürmann A. Epigenetic contribution to obesity. *Mammalian Genome* (2020) 31:134–145.
- Reddon H, Gueant JL, Meyre D. The importance of gene-environment interactions in human obesity. *Clin Sci.* 2016;130:1571-97.
- Lai C, Parnell LD, Smith CE Guo T, Sayols-Baixeras S, Aslibekyan S *et al.* Carbohydrate and fat intake associated with risk of metabolic diseases through epigenetics of *CPT1A*. *Am J Clin Nutr* 2020;112:1200–1211
- Ramos-Lopez O, Milagro FI, Riezu-Boj J, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflammation Research [Revista em Internet]* 2020 novembro [Acesso em 18 de dezembro de 2020].
- Aquilera CM, Anguita-Ruiz A. Epigenética de la obesidad. *Nutr Clin Med* 2018; XII (2): 47-60
- Martínez JA, Milagro FI, Martí del Moral A. Nutriepigenética. En *Tratado de Nutrición*, 3ª Edic. Tomo II. Bases moleculares de la nutrición. Pag: 417-433. Ediotrial Panamericana. Madrid 2017. ISBN: 978-84-9110-191-8.
- Antoun E, Kitaba NT, Titcombe P, Dalrymple KV, Garratt ES, Barton SJ *et al.* Maternal dysglycaemia, changes in the infant’s epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control Trial. *PLoS Med* 2020;17(11): e1003229.
- Gao Q, Tang J, Chen J, Jiang L, Zhu X, Xu Z. Epigenetic code and potential epigenetic-based therapies against chronic diseases in developmental origins. *Drug Discov Today.* 2014;19:1744-50.

Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. *Curr Opin Genet Dev*. 2014;26:79-88

Tapia FV, Artigas R, Hernandez C, Uauy R, Casanello P, Krause B J et al. Maternal obesity is associated with a sex-specific epigenetic programming in human neonatal monocytes. *Epigenomics ahead of print*, [Revista em Internet] 2020 dezembro [Acesso em 18 de dezembro de 2020].

Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R (2019) Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 62:1789–1801

Kyle UG, Pichard C (2006) The Dutch Famine of 1944–1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9:388–394.

Li C, Lumey LH (2017) Exposure to the Chinese famine of 1959–61 in early life and long-term health conditions: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 46:1157–1170.

Soubry A, Hoyo C, Jirtle RL, Murphy SK. A paternal environmental legacy: evidence for epigenetic inheritance through the male germ line. *Bioessays*. 2014;36:359-71.

Soubry A. Epigenetic inheritance and evolution: a paternal perspective on dietary influences. *Prog Biophys Mol Biol*. 2015;118:79-85.

Schagdarsurengin U, Steger K. Epigenetics in male reproduction: effect of paternal diet on sperm quality and offspring health. *Nat Rev Urol*. 2016;13:584-95.

Ling C, Ronn T (2019) Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab* 29:1028–1044.

Perfilyev A et al (2017) Impact of polyunsaturated and saturated fat overfeeding on the DNA-methylation pattern in human adipose tissue: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 105:991–1000

Jacobsen SC et al (2012) Effects of short-term high-fat overfeeding on genome-wide DNA methylation in the skeletal muscle of healthy young men. *Diabetologia* 55:3341–3349.

Stover PJ, James WPT, Krook A, et al. Emerging concepts on the role of epigenetics in the relationships between nutrition and health. *J Intern Med*. 2018 Jul;284(1):37-49

Lundstrom K. Epigenetics, Nutrition, Disease and Drug Development. *Curr Drug Discov Technol*. 2019;16(4):386-391.

Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R (2018) A time to fast. *Science* 362:770–775.

Parrillo L et al (2019) Nutritional factors, DNA methylation, and risk of type 2 diabetes and obesity: perspectives and challenges. *Int J Mol Sci*.

Milagro FI et al (2011) A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. *FASEB J* 25:1378–1389.

Moleres A et al (2013) Differential DNA methylation patterns between high and low responders to a weight loss intervention in overweight or obese adolescents: the EVASYON study. *FASEB J* 27:2504–2512.

do Amaral CL, Milagro FI, Curi R, Martinez JA (2014) DNA methylation pattern in overweight women under an energy-restricted diet supplemented with fish oil. *Biomed Res Int* 2014:675021.

Hernandez-Saavedra D, Moody L, Xu GB, Chen H, Pan YX (2019). Epigenetic regulation of metabolism and inflammation by calorie restriction. *Adv Nutr* 10:520–536.

Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie ME, Mill J, Perusse, L, Vohl MC (2010) Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. *Am J Clin Nutr* 91:309–320.

Ling C, Ronn T (2019) Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab* 29:1028–1044.

Choi SW, Friso S Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health..*Adv Nutr.* 2010 Nov;1(1):8-16.

Ling C, Ronn T. Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *Drug Discov Today.* 2014;19(7):1015-8.

Denham J, Marques FZ, O'Brien BJ, Charchar FJ. Exercise: Putting action into our epigenome. *Sport Med.* 2014;44(2):189-209.

Zimmer P, Bloch W. Physical exercise and epigenetic adaptations of the cardiovascular system. *Herz.* 2015;(March):4213–7

Lindholm ME, Marabita F, Gomez-cabrero D, Ekström TJ, Tegnér J, Sundberg CJ, et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal mus. 2016;2294(February):1557-69

Kilgore JA, Hoose SA, Gustafson TL, Porter W, Kladde MP. Single-molecule and population probing of chromatin structure using DNA methyltransferases. *Methods.* 2007;41:320-32

Caiafa P, Zampieri M. DNA methylation and chromatin structure: the puzzling CpG islands. *J Cell Biochem.* 2005;94:257-65.

Fan H, Zhao ZJ, Cheng J, Su XW, Wu QX, Shan YF. Overexpression of DNA methyltransferase 1 and its biological significance in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2020-6.

Yen CY, Huang HW, Shu CW, Hou MF, Yuan SS, Wang HR, et al. DNA methylation, histone acetylation and methylation of epigenetic modifications as a therapeutic approach for cancers. *Cancer Lett.* 2016;373:185-92.

Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002;16:6-21.

Deng X, Ma W, Ramani V, Hill A, Yang F, Ay F, et al. Bipartite structure of the inactive mouse X chromosome. *Genome Biol.* 2015;16:152.

Kota SK, Roy Chowdhury D, Rao LK, Padmalatha V, Singh L, Bhadra U. Uncoupling of X-linked gene silencing from XIST binding by DICER1 and chromatin modulation on human inactive X chromosome. *Chromosoma.* 2015;124:249-62.

Xu W, Wang F, Yu Z, Xin F. Epigenetics and cellular metabolism. *Genet Epigenet.* 2016;8:43-51.

Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 2004;429:457-63.

Luczak MW, Jagodzinski PP. The role of DNA methylation in cancer development. *Folia Histochem Cytobiol.* 2006;44:143-54.

Liddle RA, Jirtle RL. Epigenetic silencing of genes in human colon cancer. *Gastroenterology.* 2006;131:960-2.

Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2014 Jun 7;383(9933):1990-8

Richmond RC, Sharp GC, Ward ME, et al. ADN methylation and IMC: investigating identified methylation sites at HIF3A in a causal framework. *Diabetes.* 2016;65:1231-44.



Main AM, Gillberg L, Jacobsen AL, et al. ADN methylation and gene expression of HIF3A: cross-tissue validation and associations with IMC and insulin resistance. *Clin Epigenetics.* 2016;8:89. doi:10.1186/s13148-016-0258-6.

Aslibekyan S, Demerath EW, Mendelson M, et al., A Epigenome-wide study identifies novel methylation loci associated with body mass index and waist circumference. *Obesity.* 2015;23:1493-1501

Bell CG. The Epigenomic Analysis of Human Obesity. *Obesity.* 2017;25:1471-81.

Vehmeijer FOL, Küpers LK, Sharp GC., Salas LA, Lent S., Jima DD et al. DNA methylation and body mass index from birth to adolescence: meta-analyses of epigenome-wide association studies. *Genome Medicine.* 2020; 12:105

SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL NO PACIENTE PÓS BARÁTRICA

  10.56238/livrosindi202436-014

Silvia Pereira

Pós doutorado em Ciências Nutricionais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutorado e Mestrado pelo programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da
UFRJ

Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro
(NPqM/UFRJ)

Coordenadora Do Núcleo De Saúde Alimentar da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial, complexa e de difícil controle, principalmente em graus mais avançados. Atualmente, a cirurgia bariátrica é reconhecida como a alternativa mais eficaz para casos graves de obesidade, promovendo perda de peso e melhora de comorbidades de forma substancial e sustentável a longo prazo, diferentemente de estratégias conservadoras. Contudo, as alterações anatômicas e fisiológicas promovidas pela intervenção cirúrgica favorecem o desenvolvimento de determinadas deficiências nutricionais a curto, médio e longo prazo, aumentando o risco de complicações e desfechos negativos. Assim, é de suma importância a suplementação nutricional adequada para maximizar os benefícios dessa estratégia, minimizar os riscos e garantir a sustentabilidade dos resultados obtidos. No presente capítulo são abordados os protocolos de suplementação de indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Bypass gástrico em Y de Roux, Sleeve, Cirurgia bariátrica, Deficiências nutricionais, Obesidade.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade, doença crônica, multifatorial e de difícil controle¹, tem como um dos tratamentos, a realização da cirurgia bariátrica, sobretudo nos casos mais graves (classe II e III).

Nos últimos anos, observa-se aumento exponencial no número de procedimentos para controle do excesso do peso ao redor do mundo. Este crescimento pode ser atribuído à prevalência dessa doença, assim como a melhora expressiva das comorbidades e à baixa ocorrência de complicações associadas aos diferentes tipos cirurgia^{2:3}.

Em pesquisa realizada pela Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos (IFSO) envolvendo 62 países, estimou-se que em 2016, 685.874 cirurgias bariátricas/metabólicas foram realizadas. Deste número, 7,4% (50.977) foram procedimentos revisionais⁴.

No Brasil, de acordo com dados publicados pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), no ano de 2018 foram realizadas 63.969 cirurgias, envolvendo o sistema único de saúde (SUS), o sistema de saúde complementar e o sistema privado de saúde. Nos últimos

oito anos, observou-se um crescimento de 84,73% no número de operações realizadas, perfazendo neste período um total de 424.682 procedimentos bariátricos⁵.

Independentemente dos excelentes resultados obtidos com as diferentes propostas cirúrgicas para o controle da obesidade, a ocorrência de deficiências nutricionais representa motivo de preocupação entre os profissionais envolvidos com o tratamento desta doença.

No período que antecede a cirurgia, a avaliação e correção das carências de macro e micronutrientes deve ser cuidadosa e realizada por profissionais com experiência em procedimentos bariátricos, principalmente para minimizar os riscos no per e pós-operatório. Ressaltando-se que até o processo de cicatrização da cirurgia é dependente de vários nutrientes que estão envolvidos na formação de novos tecidos e supressão da oxidação⁶.

De acordo com os consensos existentes, no período pré-operatório, além da avaliação clínica, dietética e antropométrica, deve-se incluir a análise bioquímica contendo hemograma completo, ferro, B12, ácido fólico, vitamina D (25 OH), paratormônio (PTH) e tiamina em alguns casos. Em pacientes que serão submetidos a procedimentos disabsortivos – derivação biliopancreática (BPD) e Duodenal Switch (DS), deve-se considerar a avaliação mais extensa de micronutrientes, de acordo com os sintomas e risco apresentados^{7;8}.

As principais deficiências observadas neste período que antecede a cirurgia estão descritas no quadro abaixo.

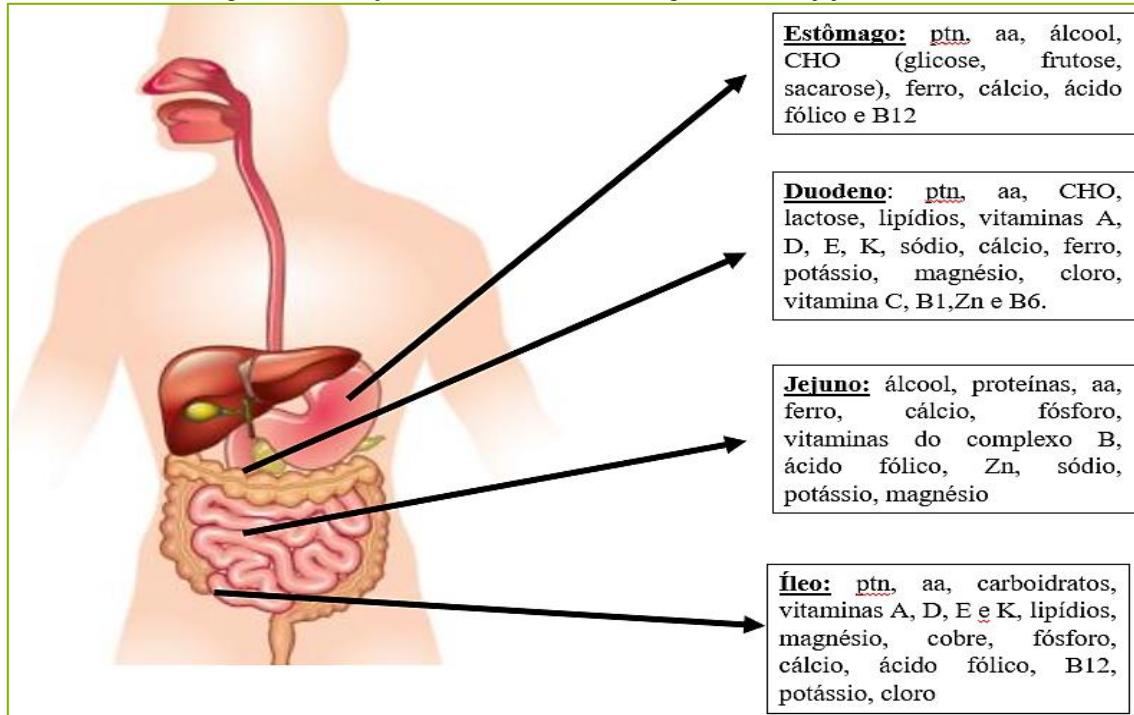
Quadro 1. Principais deficiências de micronutrientes no pré-operatório

NUTRIENTE	% DE DEFICIÊNCIA
Deficiência de ferro e baixos níveis de hemoglobina	0 a 47%
Ácido fólico	0 a 63%
Vitamina B12	0 a 23%
Vitamina D	Até 99%

Fonte: Referências 7

Considerando-se que as alterações anatômicas decorrentes da cirurgia implicam em restrição do volume gástrico e má-absorção secundária à diminuição da área de absorção no intestino delgado, local onde os nutrientes são preferencialmente absorvidos – os quadros carenciais tendem a aumentar consideravelmente (Figuras 1, 2 e 3)⁷⁻¹³.

Figura 1. Absorção de nutrientes no estômago, duodeno, jejuno e íleo



Legenda: ptn: proteínas; aa: aminoácidos; CHO: carboidratos; Zn: zinco.

Figura 2. Alteração na absorção de nutrientes na Gastroplastia Redutora com Reconstituição em Y de Roux (RYGB).

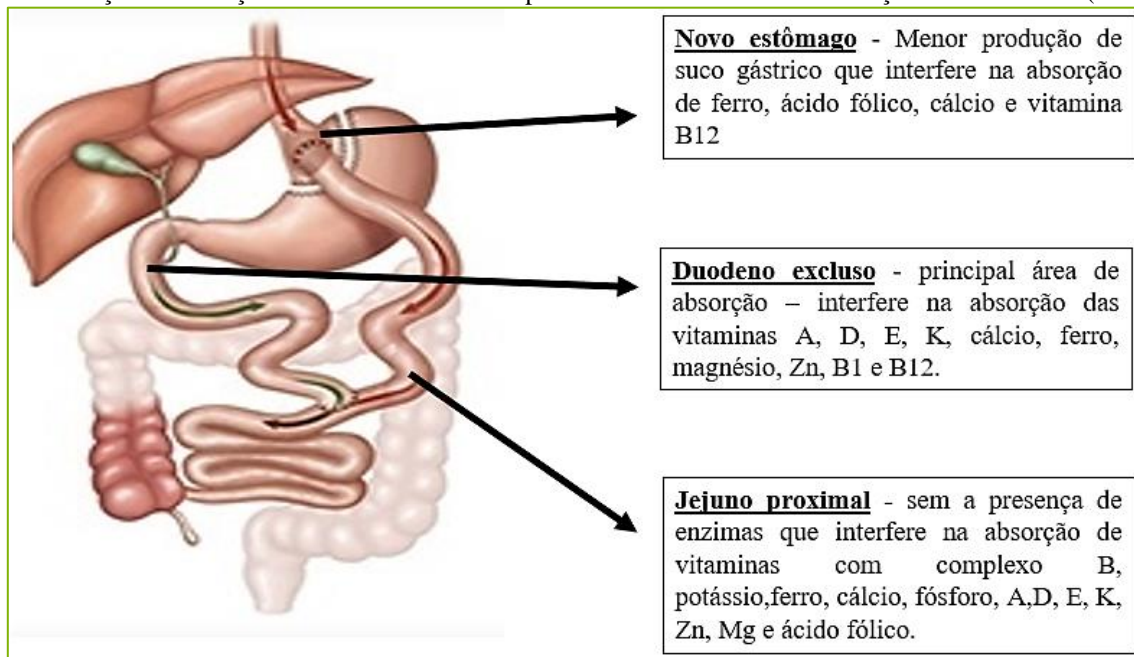
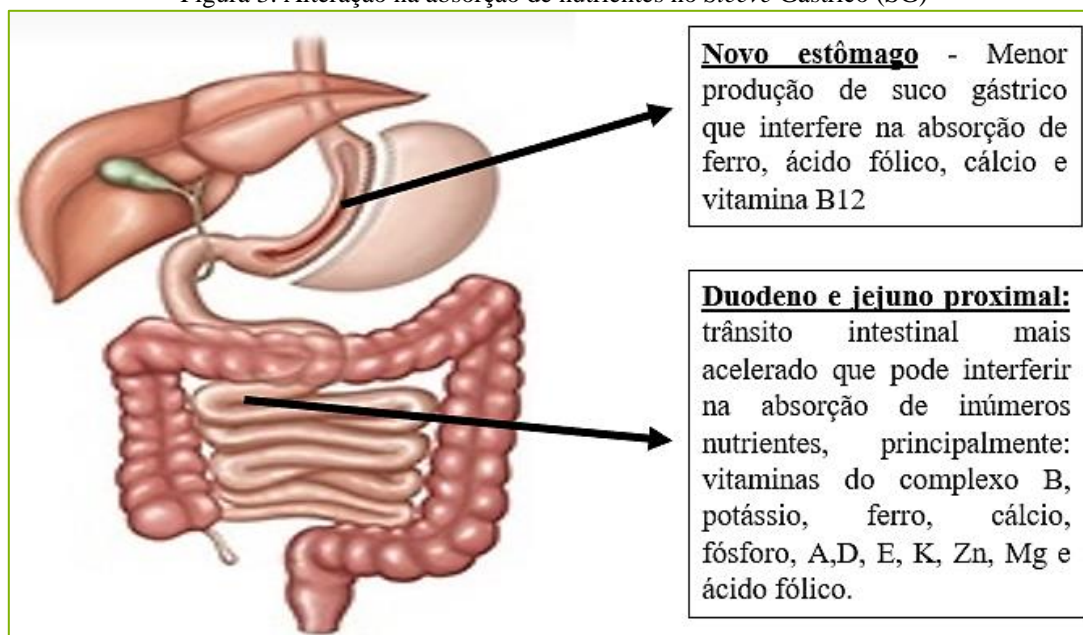


Figura 3. Alteração na absorção de nutrientes no *Sleeve* Gástrico (SG)



Adicionalmente, pode ocorrer síndrome de *dumping* e intolerâncias alimentares que limitam a ingestão de alimentos fontes de vitaminas/minerais, além da falta ou uso inadequado dos suplementos vitamínicos e mineralícos, que são comumente recomendados e fundamentais para manutenção e ou tratamento das desordens nutricionais.

No Quadro 2 é possível observar o percentual de deficiências de nutrientes após as diferentes técnicas cirúrgicas.

Quadro 2. Principais deficiências de micronutrientes no pós-operatório

MICRONUTRIENTE	PERCENTUAL DE DEFICIÊNCIA
TIAMINA	1 A 49%
VITAMINA B12	RYGB: <20% SG: 4 a 20%
ÁCIDO FÓLICO	Até 65%
FERRO	3 meses a 10 anos de pós-operatório Banda Gástrica (AGB): 14% SG: <18% RYGB: 20 a 55% BPD: 13 a 62% DS: 8 a 50%
VITAMINA D	Até 100%
VITAMINA A	Até 70% (até 4 anos)
VITAMINA E	Incomum
VITAMINA K	Incomum
ZINCO	BPD e DS: até 70% RYGB: até 40% SG: até 19% AGB: até 34%
COBRE	BPD e DS: até 90% RYGB: 10 a 20% SG: 1 caso reportado

Fonte: Referências 7

A ocorrência dos múltiplos estados carenciais de vitaminas e minerais, torna imperiosa a recomendação de multivitamínicos após as cirurgias bariátricas^{7;8}.

Além disso, como as necessidades nutricionais e adesão à suplementação podem variar ao longo do tempo, há requerimento de revisão e ajuste periódico dos suplementos por profissionais habilitados.

Outro ponto importante, é o monitoramento bioquímico (Quadro 3) após a realização das cirurgias de RYGB, SG, BPD e DS, que em geral, deve ser realizado em intervalos regulares, aos 3, 6 e 12 meses no primeiro ano e anualmente a partir deste.

Quadro 3. Monitoramento bioquímico após as cirurgias bariátricas

Hemograma Completo	Ácido Fólico
Vitamina B12	Vitamina C
Cálcio Avaliar também o PTH (para excluir hiperparatireoidismo primário), caso não tenha sido avaliado no período pré-operatório.	Vitamina A
Vitamina E Considerar realizar esta avaliação após os procedimentos disabsortivos (BPD e DS).	Vitamina K Considerar realizar esta avaliação após os procedimentos disabsortivos (BPD e DS).
Zinco Avaliar no soro ou plasma e considerar monitorar anualmente nos casos de anemias inexplicáveis, queda de cabelos e alteração de paladar.	Cobre Considerar realizar esta avaliação anualmente após estes procedimentos e em casos de anemias inexplicáveis e em pacientes com suplementação de zinco.
Selênio	Tiamina
Proteínas Totais e Frações	Ferro
Ferritina	Vitamina D (25 OH)

Fonte: Referências 7 e 8

2 FERRO

A deficiência de ferro é uma das mais prevalentes, sobretudo pela baixa ingestão das fontes alimentares, hipocloridria que dificulta a redução do ferro férrico em ferroso e exclusão do principal sítio de absorção intestinal no delgado (no caso da Gastroplastia Redutora com Reconstituição em Y de Roux - RYGB) e passagem mais rápida do alimento na primeira porção do intestino delgado (no caso da *Sleeve* Gástrico - SG). Nas cirurgias disabsortivas (Gastroplastia Redutora com Derivação Biliopancreática - BPD e Duodenal Switch - DS) o mesmo é observado.

Outro aspecto importante é que mulheres em idade reprodutiva e com fluxo menstrual volumoso, há uma maior perda e conseqüentemente maior risco de anemia^{7;8;10;11}.

Além do uso de polivitamínicos, há indicação de suplementação adicional de ferro, tanto para prevenção como para o tratamento da deficiência.

- **Prevenção da deficiência:** homens e pacientes sem história de anemia: 18mg de ferro ao dia contido nos multivitamínicos. Mulheres com ciclo menstrual e pacientes submetidos ao RYGB e SG ou cirurgias disabsortivas: 45-60mg de ferro elementar ao dia (incluindo o ferro contido no polivitamínico)⁷.

A suplementação oral de ferro deve ser fracionada e distante do cálcio, inibidores de bomba de prótons e alimentos contendo fitatos e polifenóis⁷.

- **Nos casos de deficiência:** 150 a 200mg de ferro elementar por via oral ao dia. Suplemento de vitamina C pode ser adicionado para aumentar a absorção do ferro e reduzir o risco de sobrecarga de ferro⁷.

A administração de ferro intravenoso pode ser necessária quando não há resposta a suplementação oral⁷.

3 VITAMINA B12

A absorção da vitamina B12 também é afetada após a realização da cirurgia bariátrica (RYGB, SG, BPD e DS), pois requer um ambiente ácido e a presença de fator intrínseco produzido pelas células parietais no estômago, que diminui radicalmente após a redução do volume gástrico^{7;8;10;11}. Além disso, a absorção de B12 requer um pH ileal adequado para absorção, o que também pode estar alterado após os procedimentos cirúrgicos.

Como a vitamina B12 é armazenada no fígado, esta reserva pode perdurar por longo período, e desta forma recomenda-se monitoramento contínuo, pois a deficiência pode ocorrer após anos de pós-operatório⁸.

A vitamina B12 é fundamental tanto para eritropoiese como também para o sistema nervoso e sua concentração inadequada pode resultar em anemia megaloblástica e em neuropatia irreversível – de forma que, na vigência de suspeita da deficiência recomenda-se tratamento imediato⁸.

É importante ressaltar que a avaliação dos níveis séricos de B12 não constitui um bom indicador de deficiência devido a baixa sensibilidade e especificidade do método de análise. Neste sentido, o ácido metilmalônico tem sido proposto como um melhor indicador por ser capaz diagnosticar precocemente a carência.

No tocante a suplementação, como a deficiência é muito prevalente e potencialmente grave, recomenda-se um protocolo de prevenção.

- **Prevenção da deficiência:** via oral - 350-1000mcg diariamente (sublingual ou líquida ou tablete de absorção oral ou spray nasal). Via parenteral (subcutânea ou intramuscular) 1000mcg mensalmente. O uso de 5000mcg via intramuscular trimestralmente também é recomendado^{7;8}.

4 ÁCIDO FÓLICO

No que se refere ao ácido fólico cuja absorção se dá no intestino delgado, esta pode ser afetada, principalmente após o RYGB, BPD e DS. Entretanto, como deficiência também ocorre após SG, acredita-se que a carência encontrada seja mais relacionada à baixa ingestão alimentar e a não adesão à suplementação, do que a redução da absorção em si⁸.

É importante salientar que a anemia megaloblástica e macrocítica, associada à deficiência de vitamina B12 pode ser mascarada pelo ácido fólico^{7;8;10;11}.

As sugestões para prevenção e tratamento da deficiência segue abaixo:

- **Prevenção da deficiência:** 400-800mcg contido nos polivitamínicos; 800-1000mcg em mulheres em idade fértil⁷.
- **Nos casos de deficiência:** suplementação oral diária com 1000mcg de folato até atingir os níveis normais e em seguida retomar a dosagem para manutenção do estado nutricional. Recomenda-se evitar doses acima de 1mg por dia para não mascarar a deficiência de B12⁷.

5 VITAMINA D

A vitamina D, dentre outras funções, é fundamental à saúde músculo esquelética e essencial para absorção de cálcio e mineralização óssea.

Após a cirurgia bariátrica, as concentrações de 25OH ideais para manutenção da saúde óssea e prevenção do hiperparatireoismo secundário, ainda não foram definidas. Estudos com a opinião de especialistas e outras publicações mais robustas recomendaram como níveis séricos ideais: ≥ 75 nmol/L e ≥ 30 nmol/L respectivamente, contudo mais pesquisas são necessárias para adequada determinação dessas concentrações^{7;8;14}.

Em vigência de hipercalcemia e persistência de paratormônio (PTH) elevado, é importante verificar este hormônio na linha de base com vistas a excluir o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário^{7;8}.

Após a bariátrica, o risco de desenvolver deficiência de vitamina D (DVD) é elevado, contudo naqueles com procedimentos mais disabsortivos o risco é ainda maior. Desta forma, após a realização da cirurgia, deve-se monitorar a vitamina D, assim como o cálcio sérico periodicamente, inclusive após o ajuste dos suplementos para garantir o adequado estado nutricional^{7;8;10;11}.

Considerando a elevada prevalência de déficit de vitamina D, a suplementação, tanto para prevenção, como para o tratamento do quadro carencial deve ser instituída.

- **Prevenção da deficiência:** 3000UI via oral diariamente até que os níveis séricos de 25OH estejam suficientes (30ng/mL)⁷.
- **Nos casos de deficiência:** 3000 a 6000UI de D3 via oral diariamente ou 50000UI de D2 1 a 3x por semana⁷.

6 CÁLCIO

As cirurgias bariátricas que envolvem maior disabsorção intestinal, têm sido reconhecidas como risco para o desenvolvimento de doença óssea e por esta razão, atenção a ingestão das necessidades de cálcio (na dieta e suplemento) deve ser considerada¹⁵.

Acredita-se que em vigência de deficiência de vitamina D e cálcio, o aumento do PTH eleva a atividade dos osteoclastos que conduz à destruição óssea cortical, enfraquecendo os ossos com o potencial risco de fraturas¹⁵.

Neste sentido, a realização da densitometria óssea do fêmur, coluna lombar e antebraço de forma rotineira (anualmente), além dos marcadores bioquímicos, deve ser proposta em virtude do risco de osteoporose.

Recomenda-se estimular a ingestão de alimentos fontes de cálcio, pois o cálcio dietético é mais biodisponível do que o suplemento de cálcio e pode ter um papel protetor na formação de litíase renal^{8:10}.

Para otimizar a absorção desse mineral deve-se aconselhar a ingestão fracionada do carbonato de cálcio com alimentos ou do citrato de cálcio com ou sem a presença de alimentos^{8:10}.

Nos indivíduos com risco de litíase renal, recomenda-se preferir citrato de cálcio.

Várias diretrizes recomendam a suplementação adicional de cálcio, no entanto, a ingestão de cálcio ideal para indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica ainda não é consensual⁸.

O protocolo abaixo descreve a sugestão de suplementação para prevenção da hipocalcemia.

- **Prevenção da deficiência:** RYGB, SG e AGB: 1200-1500mg ao dia por via oral. Cirurgias disabsortivas: 1800-2400mg por via oral diariamente⁷.

7 VITAMINA A

A deficiência de vitamina A (DVA) é mais prevalente após as cirurgias do tipo BPD e DS, e deve ser monitorada periodicamente no pós-operatório^{7:8:10:11}.

Após a realização da RYGB e em adolescentes, há relatos de DVA na literatura, e desta forma, também deve-se considerar monitorar o estado nutricional desta vitamina nestes indivíduos, assim como nos quadros de desnutrição proteico-calórica, cegueira noturna e olhos secos⁸.

A sugestão de suplementação segue abaixo:

- **Prevenção da deficiência:** AGB – 5000UI por via oral dia. SG e RYGB – 5000-10000UI via oral diariamente. DS – 10000UI por via oral/dia⁷.

Nos casos e deficiência pretérita, doses maiores de vitamina A podem ser necessárias para manutenção do estado nutricional⁷.

- **Nos casos de deficiência:** sem alteração na córnea – 10000-25000UI via oral/dia até a melhora clínica. Com alteração na córnea – 50000-100000UI via intramuscular por 3 dias, seguido por 50000UI intramuscular ao dia por duas semanas⁷.

8 VITAMINA E E K

Tal como observado em relação a vitamina A, a deficiência das lipossolúveis E e K também é mais relatada após as cirurgias disabsortivas devendo haver monitoramento periódico após estes procedimentos^{7;8;16}.

Recomenda-se que a avaliação da vitamina E seja realizada através da dosagem do α -tocoferol sérico. Já o estado nutricional de vitamina K, deve ser avaliado através dos níveis séricos de K1 e pela proteína induzida pela vitamina K (PIVKA-II)⁸.

Na prática clínica rotineira, a dosagem da vitamina K ainda não é uma realidade, principalmente pelo alto custo. Neste sentido é importante enfatizar que os testes de coagulação não são confiáveis para avaliação do estado nutricional desta vitamina.

Embora não seja recomendado monitoramento de rotina de vitamina E e K em indivíduos submetidos ao RYGB, SG e Banda Gástrica Ajustável (AGB), nos casos de anemias inexplicáveis, neuropatia e hematomas, deve-se considerar a avaliação das mesmas^{7;8}.

A sugestão de suplementação está descrita a seguir:

8.1 VITAMINA E

- **Prevenção da deficiência:** 15mg dia por via oral. Doses maiores podem ser necessárias para manutenção do estado nutricional em pacientes com histórico prévio de deficiência⁷.
- **Nos casos de deficiência:** A dose de vitamina E para pacientes bariátricos ainda não foi definida. Potenciais benefícios antioxidantes podem ser alcançados com 100-400UI ao dia. Como esta dose é superior às encontradas nos polivitamínicos, suplementação adicional pode ser necessária⁷.

8.2 VITAMINA K

- **Prevenção da deficiência:** AGB, RYGB e SG: 90-120mcg por via oral/dia. DS: 300mcg/dia⁷.
- **Nos casos de deficiência:** 10mg por via parenteral nas cirurgias disabsortivas. Dose de 1-2mg via oral diariamente ou 1-2mg por via parenteral semanal é recomendada para pacientes com má absorção crônica⁷.

9 ZINCO, COBRE, SELÊNIO E MAGNÉSIO

A deficiência de zinco também é mais comumente encontrada após as cirurgias disabsortivas, mas ocasionalmente pode ocorrer após RYGB e SG^{7;8;10;11}.

Recomenda-se que as concentrações de zinco no plasma/soro sejam monitoradas se houver sintomas como alteração de paladar, anemias, dificuldade de cicatrização de feridas, queda de cabelos e glossite⁸.

Em relação ao cobre, a maior prevalência de deficiência também ocorre após as cirurgias disabsortivas, contudo, há relatos na literatura da sua ocorrência após o RYGB. Assim, recomenda-se o monitoramento do cobre sérico após as cirurgias de RYGB, SG, BPD e DS, bem como em indivíduos em uso de suplementação com altas doses de zinco e com anemia, leucopenia, trombocitopenia e anormalidades neuromusculares⁸.

Embora a avaliação sérica do selênio após as cirurgias bariátricas não seja comumente realizada, há estudos na literatura demonstrando a deficiência desse mineral após o SG, RYGB e nas cirurgias disabsortivas^{7;8;11}.

De acordo com O'Kane *et al* (2020)⁸ nos casos de diarreia crônica, doença óssea metabólica, anemia inexplicada ou cardiomiopatia inexplicada, o selênio deve ser monitorado.

No que concerne ao magnésio, não há dados suficientes para recomendar a avaliação de rotina, no entanto, nos casos de hipocalcemia, a hipomagnesemia deve ser investigada e o tratamento deve preceder a suplementação com cálcio.

A sugestão de suplementação está descrita a seguir:

9.1 ZINCO

- **Prevenção da deficiência:** Cirurgias disabsortivas: 16-22mg por via oral/dia. RYGB: 8-22mg por via oral/dia. SG: 8-11mg por via oral/dia⁷.
- **Nos casos de deficiência:** Não há evidências suficientes para recomendação de doses específicas de zinco, contudo, ao suplementar, deve-se atentar para dose versus deficiência do cobre. A administração de 8-15mg de zinco requer 1mg de cobre⁷.

9.2 COBRE

- **Prevenção da deficiência:** RYGB e cirurgias disabsortivas: 2mg ao dia por via oral. SG e AGB: 1mg dia por via oral. A forma recomendada para suplementação é o gluconato ou sulfato de cobre⁷.
- **Nos casos de deficiência:** Deficiência leve a moderada: 3-8mg de gluconato ou sulfato de cobre por via oral diariamente até a melhora do quadro. Deficiência grave: 2-4mg por via intravenosa por 6 dias ou até que os níveis séricos normalizem e os sintomas neurológicos melhorem. As concentrações séricas de cobre devem ser monitoradas a cada 3 meses até normalização⁷.

9.3 SELÊNIO

Recomenda-se multivitamínico contendo RDA de selênio^{7;8}.

Após as cirurgias disabsortivas, suplementação oral adicional de selênio pode ser necessária para prevenção da deficiência^{7;8}.

Castanha do Pará também pode ser usada para suplementar selênio após a cirurgia bariátrica^{7;8}.

10 TIAMINA

Tendo em vista as consequências graves da deficiência de tiamina (Beriberi úmido ou cardíaco, beribéri seco ou neurológico e encefalopatia de Wernicke, que pode evoluir para coma e óbito), todos os centros envolvidos no acompanhamento pós bariátrica devem estar cientes do risco potencial de carência grave, principalmente se houver ocorrência de vômitos prolongados, perda rápida de peso, abuso de álcool, ingestão alimentar inadequada, edema e neuropatia^{7;8;10;11;17}.

Nos casos suspeitos de deficiência desta vitamina, recomenda-se o tratamento imediato por via oral ou intravenosa, ainda que sem confirmação bioquímica^{7;8}.

Os protocolos sugeridos de suplementação seguem abaixo:

- **Prevenção da deficiência:** \geq 12mg de tiamina por via oral diariamente; preferencialmente 50-100mg de tiamina contida em um suplemento de complexo B ou multivitamínico⁷.
- **Nos casos de deficiência:** terapia oral: 100mg 2-3 x ao dia até a melhora dos sintomas. Terapia intravenosa: 200mg 3x ao dia ou 500mg uma ou duas vezes ao dia por 3 a 5 dias, seguido de 250mg ao dia por 3 a 5 dias ou até a melhora dos sintomas. Terapia intramuscular: 250mg 1x ao dia por 3 a 5 dias ou 100-250mg por mês⁷.

11 PROTEINAS

Após a cirurgia bariátrica, há um maior risco de déficits proteicos, tendo em vista a redução acentuada do volume gástrico com conseqüente redução do ácido clorídrico, fundamental para conversão do pepsinogênio em pepsina, assim como o desvio (ou trânsito acelerado) no intestino delgado, local preferencial de absorção proteica^{7;8;11;18;19}.

Ademais, além das alterações no trato digestório que interferem na absorção proteica, a ocorrência de vômitos prolongados, diarreia, intolerância alimentar, depressão, medo de recuperação do peso, consumo de álcool, status sócio econômico, mastigação inadequada e dietas hipocalóricas, também corroboram para o menor consumo proteica¹¹.

A ingestão inadequada de calorías e proteínas geralmente está associada a anemia, relacionada a deficiência de ferro, vitamina B12, ácido fólico e cobre. Outras deficiências como a de zinco e B6, também podem ser observadas¹¹.

A literatura científica demonstra que a ocorrência de desnutrição proteico- calórica não é prevalente nas cirurgias do tipo SG e RYGB^{7;8;11;18;19}, todavia, os estudos são limitados a *follow-up* em curto prazo e também avaliaram basicamente albumina e proteínas totais, o que certamente subestima a real ocorrência.

É importante enfatizar que em pacientes submetidos a cirurgias disabsortivas como a BPD e DS, a ocorrência de desnutrição ocorre em sete e 21% dos pacientes e nestes casos, há maior necessidade de suplementação proteica para compensar as perdas (em média de 30g/dia) decorrentes da acentuada disabsorção^{7;8;11;18;19}.

Vale ressaltar, que a presença do edema é um importante indicador da desnutrição energético- proteica, contudo pode mascarar a perda de peso e a de massa muscular. Neste sentido, além da anamnese dietética detalhada, a avaliação clínica/bioquímica/antropométrica é fundamental para o adequado diagnóstico.

As recomendações atuais na prática clínica para a ingestão de proteínas é entre 60g a 120g/dia no mínimo, ou 1,5g/kg/dia do peso ideal. Maiores quantidades de ingestão proteica- até 2,1g/kg/dia de peso ideal - requer avaliação individualizada. O aporte proteico deve constituir entre 10 a 35% da ingestão calórica diária⁷. Embora as necessidades proteicas exatas ainda não tenham sido definidas, acredita-se que esse aporte previna a perda muscular.

12 SUPLEMENTAÇÃO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

12.1 GESTAÇÃO

A cirurgia bariátrica leva a acentuada perda de peso com conseqüente impacto positivo na fertilidade em virtude da melhora dos ciclos ovulatórios e regularização da menstruação, o que aumenta a chance de gestação, principalmente porque 80% dos procedimentos bariátricos é realizado no sexo feminino e em idade fértil^{20;21}.

A gestação por si, compreende um estado de aumento de demandas nutricionais e quando ocorre após a bariátrica, as deficiências podem se acentuar devido as alterações no trato digestório.

O planejamento para gravidez deve ser estimulado para que a concepção ocorra num cenário adequado de vitaminas, minerais e proteínas – o que contribuirá para menores riscos de estados carenciais, além de outras complicações²⁰.

Outro ponto importante é a suplementação proposta para este grupo em questão (Quadro 4), assim como deve-se avaliar bioquimicamente a cada trimestre gestacional para identificação e tratamento adequado das deficiências^{20;21}.

Quadro 4. Sugestão de suplementação em gestantes bariátricas

Possível deficiência	Suplementação rotina
Proteína	Min.60g/dia
Ácido fólico	400mcg/d primeiro trimestre
Ferro	BGA >18mg BPGYR/SG 45-60mg ferro elementar diariamente100mg
Cálcio	1200-1500mg/dia inclui cálcio da dieta (fracionar ao longo do dia)
Vitamina A (β-caroteno)	5000UI (β-caroteno)
Vitamina B1	12-50mg/d
Vitamina B12	1000mcg/diariamente oral OU 1000mcg IM 4-12 semanas
Vitamina K	90-300mcg/d
Zinco	15mg
Cobre	2mg
Selênio	50mcg
Vitamina D	>1000UI
Vitamina E	15mg

Fonte: Referências 7 e 22

12.2 ADOLESCÊNCIA

A adolescência é o período caracterizado pelas intensas mudanças corporais, onde os requerimentos de nutrientes estão aumentados. As necessidades da maioria dos minerais duplicam durante esta fase, principalmente em relação ao cálcio, ferro e zinco. Da mesma forma, as necessidades vitamínicas estão todas elevadas devido ao anabolismo e ao gasto energético na puberdade²³.

Quando a cirurgia bariátrica é realizada neste período, as deficiências podem se acentuar ainda mais e por esse motivo precisam continuamente de monitoramento e suplementação adequada.

Metade da saúde óssea é formada na adolescência e por esta razão é motivo de preocupação neste grupo – enfatizando-se a importância do uso de suplementos de cálcio e vitamina D, assim como de outros nutrientes, conforme descrito no Quadro 5.

Existe também, um maior risco de deficiência de vitamina B1 na população adolescente e aconselha-se o uso profilático dessa vitamina nos seis primeiros meses de pós-operatório²⁴.

Outro ponto importante que agrava a situação nutricional nestes indivíduos, é a baixa adesão ao uso dos suplementos vitamínicos/minerálicos, principalmente porque há dificuldade na deglutição dos comprimidos, assim como falta de rotina cotidiana²⁴.

Quadro 5. Sugestão de suplementação após cirurgia bariátrica em adolescentes

Suplemento	Dose
Multivitáminico ou vitamina pré-natal	1 tablete 2x ao dia (200%DRIs)
Citrato de cálcio	500ml 3x por dia
Vitamina B12	500mcg/d ou 1000mcg IM a cada 4-6 semanas
Vitamina B1	50mg/d
Vitamina D3	3000UI
Ferro	45 a 60mg de ferro elementar (considerar o contido nos polivitamínicos)

Fonte: ^{25;26}

12.3 IDOSOS

A busca pela cirurgia bariátrica entre os idosos tem sido crescente, sobretudo em virtude do aumento da expectativa de vida²⁷.

Neste grupo, além do risco de deficiências nutricionais observado nos adultos em geral, pelas alterações fisiológicas inerentes a idade, deve-se atentar para o risco adicional de déficit de outros nutrientes e instituir precocemente a suplementação adequada²⁸.

Geralmente idosos apresentam menor absorção de vitamina B12, devido à atrofia da mucosa gástrica. Adicionalmente, de acordo com as DRI's estes indivíduos também apresentam necessidades superiores de vitamina B6 (piridoxina) e de vitamina D.

Outro ponto fundamental é que nesta faixa etária, há necessidade de maior aporte proteico (entre 1 e 1,5g/kg/dia) para manutenção da massa corporal magra e prevenção da sarcopenia. Com a finalidade de favorecer o turnover da proteína muscular, deve-se fracionar as proteínas ao longo dia e possivelmente suplementos serão necessários para suprir a demanda proteica²⁹.

12.4 VEGETARIANISMO

No que se refere ao vegetarianismo, tem-se observado aumento de adesão a este padrão alimentar entre indivíduos com obesidade. Neste contexto, a adesão a este tipo de dieta normalmente é por questões éticas e não por saúde – implicando um elevado consumo de alimentos refinados e processados³⁰.

A prevalência de vegetarianismo no mundo varia amplamente, podendo chegar a 42%, dependendo do país e cultura, e apesar dos vários benefícios descritos para a saúde, quando a dieta é mal planejada, não supre as necessidades nutricionais, aumentando o risco de déficits de: B12, vitamina D, zinco, ferro, cálcio, iodo, ácido graxo ômega 3 e proteínas³¹.

Nos vegetarianos bariátricos, com o surgimento de intolerâncias alimentares e redução da absorção de nutrientes, o planejamento cuidadoso das refeições e suplementação adicional deverá permear o dia a dia do acompanhamento nutricional³¹.

Ademais, deve-se atentar para o aporte de ferro, sobretudo em mulheres em idade fértil, onde as perdas nos ciclos menstruais podem levar a anemia grave. Nestes casos, além da suplementação adicional de ferro, pode-se incluir plantas bio-fortificadas e ferritina vegetal³⁰.

O quadro abaixo mostra as recomendações e suplementação para este grupo.

Quadro 6. Recomendação de suplementação para pacientes bariátricos vegetarianos e veganos

Nutriente	Recomendação para pacientes bariátricos vegetarianos e veganos
Proteína	<ul style="list-style-type: none">• Ingestão recomendada entre 60-90g/d ou 1.1-1,5g/kg (peso ideal)• Priorizar o consumo de alimentos ricos em proteínas• Consumir uma variedade de proteínas de origem vegetal, tais como produtos à base de soja, seitan e proteínas de origem animal (de acordo com o estilo de vegetarianismo)• Vegetarianos que tenham como principais fontes de proteína na dieta cereais e leguminosas apresentam necessidades proteicas maiores, devido à menor digestibilidade desses alimentos• Caso a ingestão proteica dietética não seja adequada, pode ser necessário o aumento da ingestão de suplementos de proteínas veganas em pó, para preservar a massa magra
Ferro	<ul style="list-style-type: none">• Suplementação entre 45-60mg/d com multivitamínico e suplemento adicional, conforme a necessidade• Consumo de alimentos ricos em vitamina C junto com alimentos e suplementos de ferro, para melhorar a sua absorção
Zinco	<ul style="list-style-type: none">• Consumir alimentos ricos em zinco vegetal (produtos de soja não processados, legumes, grãos, queijo e nozes)• Consumo de ácidos orgânicos, como ácido cítrico, para melhorar a absorção de zinco• O multivitamínico diário de rotina deve conter entre 8-22mg de zinco/d
Cálcio	<ul style="list-style-type: none">• Consumir laticínios ou demais alimentos com alto teor de cálcio (produtos de soja não processados, grão de bico, couve, nabo, couve e gergelim), de acordo com o tipo de dieta vegetariana• Entre 1200-2400mg/d pela dieta e por suplementos, quando necessário
Iodo	<ul style="list-style-type: none">• Dietas à base de plantas são tipicamente pobres em iodo• Consumir multivitamínico que contenha uma grande variedade de minerais, incluindo iodo

Vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os vegetarianos devem suplementar pelo menos 500 µ/dia de vitamina B12
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> • A dose de vitamina D recomendada após a cirurgia bariátrica é de 3000 UI, porém, depende se as concentrações séricas do paciente se encontram em níveis adequados (>30 ng/ml)
Ômega 3	<ul style="list-style-type: none"> • Incluir fontes de ácido alfa-linolênico, como linhaça, chia, nozes, óleo de canola e soja, além de consumir peixes ou frutos do mar, dependendo do tipo de vegetarianismo • No caso de suplementação, existem suplementos à base de linhaça, sálvia ou microalgas, sem elementos de origem animal

Fonte: Referências 30 e 31

REFERÊNCIAS

OMS (WHO). World Health Organization (WHO). Available at. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acessado em setembro de 2021.

Khan KA, Sowers JR. Surgical treatment of the cardiometabolic syndrome and obesity. *Journal cardiometabolic syndrome*. 2008; 3:254-257.

Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*.2013 Apr;23(4):427-36.

Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018 Dec;28(12):3783-3794.

SBCBM (Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica). Disponível em <https://www.scbm.org.br/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-aumenta-467/>. Acessado em janeiro de 2021.

Quain AM, Khardori NM. Nutrition in Wound Care Management: A Comprehensive Overview. *Wounds*. 2015 Dec;27(12):327-35.

Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE: COSPONSORED BY AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, THE OBESITY SOCIETY, A AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY, OBESITY MEDICINE ASSOCIATION, AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS - EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2019 Dec;25(12):1346-1359

O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*. 2020;1-23

Stroh C, Benedix F, Meyer F, Manger T. Nutrient Deficiencies after Bariatric Surgery - Systematic Literature Review and Suggestions for Diagnostics and Treatment. *Zentralbl Chir*. 2015 Aug;140(4):407-16.

Parrott J, Frank L, Rabena R, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. 2017 May;13(5):727-741.

Sherf-Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, et al. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv Nutr*. 2017 Mar 15;8(2):382-394

Busetto L, Dicker D, Azran C, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Released "Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management". *Obes Surg*. 2018 Jul;28(7):2117-2121

Andromalos L, Crowley N, Brown J, et al. Nutrition Care in Bariatric Surgery: An Academy Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2019 Apr;119(4):678-686

Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, et al. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal. *Metabolism*. 2016 Apr;65(4):586-97

Cabral JAV; Souza GP; Nascimento JA, et al. Impacto da deficiência de vitamina D e cálcio em ossos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica: uma revisão sistemática. *Arq Bras Cir Dig* 2016;29(Supl.1):120-123

Lewis CA, de Jersey S, Hopkins G, et al. Does Bariatric Surgery Cause Vitamin A, B1, C or E Deficiency? A Systematic Review. *Obes Surg*. 2018 Nov;28(11):3640-3657.

Aasheim ET. Wernicke encephalopathy after bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg*. 2008 Nov;248(5):714-20

Ito MK, Gonçalves VSS, Faria SLCM, et al. Effect of Protein Intake on the Protein Status and Lean Mass of Post-Bariatric Surgery Patients: a Systematic Review. *Obes Surg*. 2017 Feb;27(2):502-512

Steenackers N, Gesquiere I, Matthys C. The relevance of dietary protein after bariatric surgery: what do we know?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018 Jan;21(1):58-63.

Rottenstreich, A, Elazary, R, Goldenshluger, A., et al. Maternal nutritional status and related pregnancy outcomes following bariatric surgery: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Feb;15(2):324-332

Maslin, K., James, A., Brown, A., Bogaerts, A., & Shawe, J. (2019). What is known about the nutritional intake of women during pregnancy following bariatric surgery? A scoping review. *Nutrients*. 2019 Sep 5;11(9):2116.

Kominiarek, M. A. (2011). Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Semin Perinatol*. 2011 Dec;35(6):356-61

Eisenstein E; Coelho KSC; Coelho SC, et al, Nutrição na adolescência. *J. pediatr. (Rio J)*. 2000; 76 (Supl.3): S263-S274.

Pratt JSA, Browne A, Browne NT, et al. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 Jul;14(7):882-901

Sugerman H, Anderson W, Collazo-Clavell M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric. *End Pract*. 2013 14(Supplement 1), 1–83.

Via MA, Mechanick JI. Nutritional and Micronutrient Care of Bariatric Surgery Patients: Current Evidence Update. *Curr Obes Rep*. 2017 Sep;6(3):286-296.

Mendiratta P, Dayama N, Azhar G, et al. Bariatric Procedures in Older Adults in the United States: Analysis of a Multicenter Database *Geriatrics (Basel)*. 2019 Apr 21;4(2):32.


Berger MM, Pantet O, Schneider A, et al. Micronutrient Deficiencies in Medical and Surgical Inpatients. *J Clin Med*. 2019 Jun 28;8(7):931.

Ellis AC. Nutrition and Healthy Aging. In: Coll P. (eds) *Healthy Aging*. Springer, Cham. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-06200-2_22

Chan DL, Tam PT, Kan YK, et al. Bariatric Surgery in Vegetarians: Asia-Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society (APMBSS) survey of Asian surgeon experience. *Asian J Surg*. 2021 Jan;44(1):303-306.

Sherf-Dagan S, Hod K, Buch A, et al. Health and Nutritional Status of Vegetarian Candidates for Bariatric Surgery and Practical Recommendations. *Obes Surg*. 2018. Jan;28(1):152-160.

COMPOSTOS BIOATIVOS NA OBESIDADE

 10.56238/livrosindi202436-015**Ana Luísa Kremer Faller**

Professora Adjunta do Departamento de Nutrição e Dietética da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora em Ciências Nutricionais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) /Cornell University, EUA
Docente do Mestrado Profissional em Nutrição Clínica – UFRJ

RESUMO

Os compostos bioativos são compostos não-nutrientes produzidos, na sua maioria, a partir do metabolismo secundário de vegetais. Ocorrem em pequenas quantidades nos alimentos, com efeitos fisiológicos são mais sutis do que os de macro e micronutrientes. São subdivididos em diferentes classes de acordo com suas características químicas: podem ser de natureza hidrofílica, como os compostos fenólicos presentes em frutas, hortaliças, cereais integrais e bebidas como chá e café, ou lipofílica, como é o caso de ácidos graxos poliinsaturados de origem vegetal ou animal e carotenoides. A literatura científica tem demonstrado que tais compostos podem contribuir para o controle da obesidade através do controle do estado inflamatório de baixo grau e modulação da microbiota intestinal, por exemplo. Estando, assim, o consumo regular de frutas, hortaliças e outros produtos de origem vegetal (cereais integrais, leguminosas, sementes e oleaginosas) associado a maior capacidade antioxidante e menor estado pró-inflamatório em indivíduos com obesidade. Inclusive, o consumo de compostos fenólicos já foi associado, por diferentes mecanismos, à redução do peso e às mudanças na composição corporal.

Palavras-chave: Obesidade, Fitoquímicos, Antioxidantes.

1 COMPOSTOS BIOATIVOS EM ALIMENTOS

Compostos bioativos (CBs) são muitas vezes chamados também de fitoquímicos, ou seja, substâncias químicas oriundas de plantas (fito). Podem ser definidos como compostos não-nutrientes produzidos na sua maioria a partir do metabolismo secundário de vegetais. Por isso, sua larga distribuição em alimentos de origem vegetal. Os CBs ocorrem em pequenas quantidades nos alimentos, de forma que seus efeitos fisiológicos são mais sutis do que os de macro e micronutrientes. Outra característica, hoje reconhecida como importante para os efeitos fisiológicos no organismo, é a presença simultânea de diferentes CB em um mesmo alimento, exercendo um efeito sinérgico resultando daquela matriz alimentar, muitas vezes distinto daquele observado com um composto isolado¹.

Estes compostos são subdivididos em diferentes classes em função de suas características químicas, e podem ser de natureza hidrofílica, como os compostos fenólicos presentes em frutas, hortaliças, cereais integrais e bebidas como chá e café, ou lipofílica, como é o caso de ácidos graxos poliinsaturados de origem vegetal ou animal e carotenoides. Independentemente de sua característica

química ou solubilidade, o ponto crucial para discussão é que, para exercer um efeito sistêmico, estes CBs presentes nos alimentos precisam resistir ao processamento (seja doméstico ou industrial), ser liberados da matriz alimentar após a ingestão, ser absorvidos pelo trato gastrointestinal e alcançar o tecido alvo na sua forma biologicamente ativa, que pode ser a molécula original ou outro metabólito, caso observado para muitos CB. Em outras palavras, a biodisponibilidade do CB é crucial para sua eficácia clínica e isso depende de diferentes fatores, intrínsecos e extrínsecos, corroborando a observação de que as evidências identificadas com um alimento não podem ser automaticamente extrapoladas para outro similar apenas baseado em sua composição química².

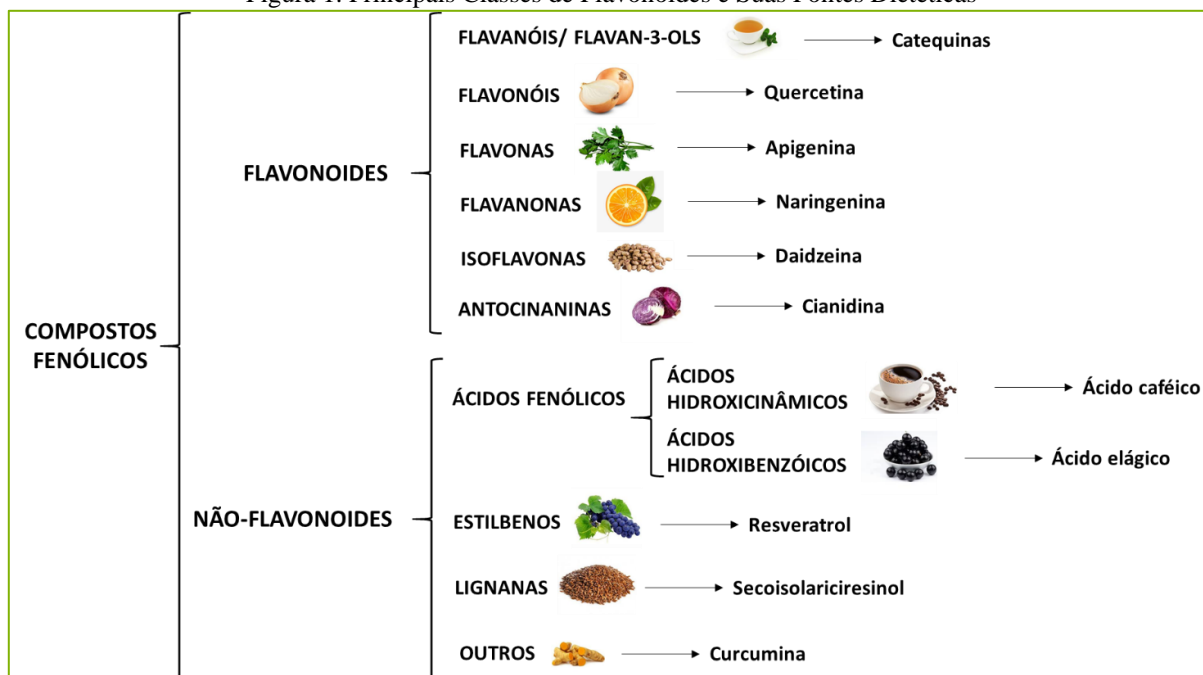
1.1 COMPOSTOS FENÓLICOS

Sendo alimentos de origem vegetal as principais fontes dietéticas de compostos fenólicos, evidências recentes, no Brasil e no mundo, têm demonstrado que uma parcela importante dos benefícios do consumo de frutas e hortaliças se dá pela alta concentração de diferentes classes de polifenóis. Além destes grupos alimentares, destacam-se ainda os cereais integrais, uma vez que uma parcela dos fenólicos, em especial os ácidos fenólicos, se encontram associados à fração fibra dietética.

Faller & Fialho (2009b), com base na POF 2002/2003, estimaram um consumo médio nacional de 48,3 mg de compostos fenólicos ao dia, relativo ao consumo de 66,8 g/dia per capita, das seis frutas e seis hortaliças mais consumidas no Brasil: abacaxi, banana, laranja, mamão, manga, tangerina, batata, brócolis, cebola, cenoura, repolho e tomate³. O estudo, porém, não analisou leguminosas, cereais integrais ou bebidas como chá e café, importantes fontes de fenólicos. Dados mais recentes, com grupos específicos da população, estimam um consumo médio em 392,6mg ao dia, ainda bastante inferior ao de outros países onde sugere-se uma ingestão diária em torno de 1g. A estimativa de consumo destes compostos aumentou com a criação de bancos de dados eletrônicos com a composição de fenólicos nos alimentos, como o Phenol-Explorer.

Os polifenóis podem ser divididos em compostos não-flavonoides (como os ácidos fenólicos e os estilbenos) e os flavonóides. Os flavonoides apresentam estrutura química básica composta por três anéis aromáticos são as principais classes de polifenóis e podem novamente ser divididos em seis sub classes (Fig. 1). A absorção e transporte dos flavonoides presentes nos alimentos parece depender de sua estrutura química. Muitos flavonoides encontram-se na forma glicosídica (associado a uma molécula de açúcar), a ésteres ou polímeros, não sendo absorvidos na sua forma nativa. Dependendo do composto e da matriz alimentar, o nosso processo digestório pode, ou não, apresentar capacidade enzimática para clivagem destas ligações e liberação da forma glicona para posterior absorção⁴.

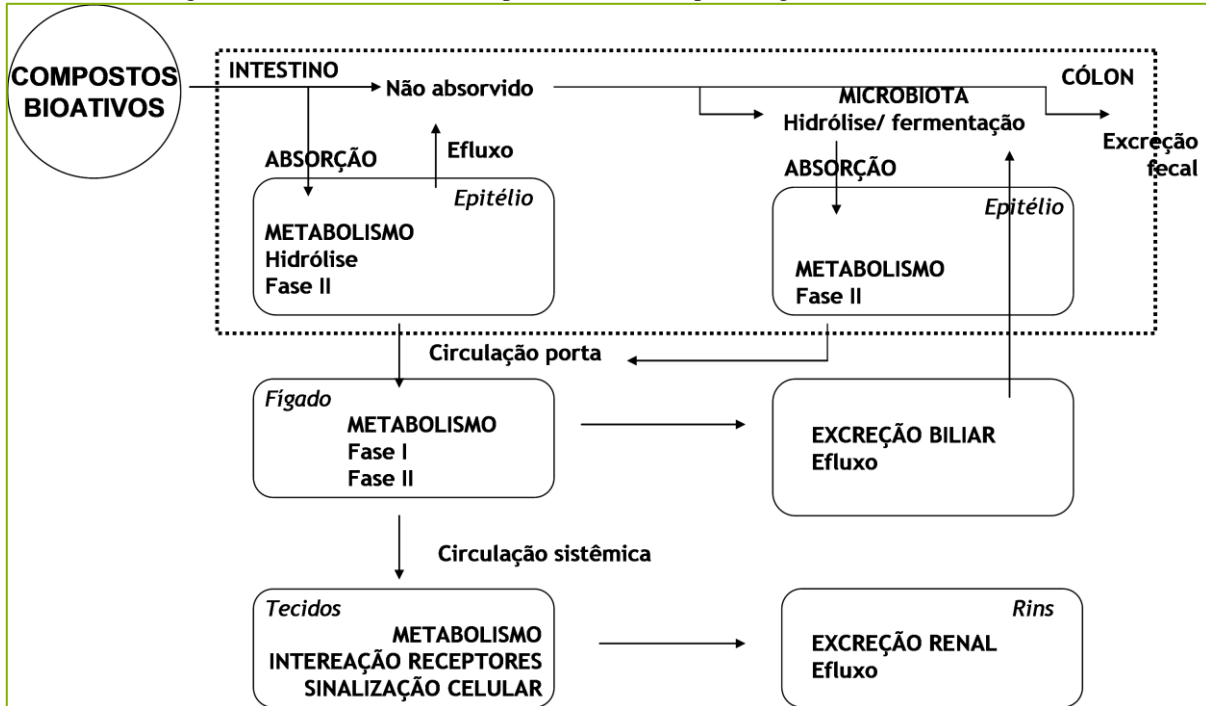
Figura 1. Principais Classes de Flavonoides e Suas Fontes Dietéticas



Ainda no intestino grosso, estes polifenóis podem ser extensamente metabolizados pela microbiota residente gerando novos metabólitos. A relação entre compostos fenólicos e microbiota intestinal tem ganhado atenção de pesquisadores uma vez que são os metabólitos responsáveis por muitos efeitos fisiológicos e, ao mesmo tempo, ao serem metabolizados, os polifenóis podem atuar modulando o crescimento de microrganismos intestinais. A absorção celular de polifenóis pela mucosa intestinal, muitas vezes depende de proteínas transportadoras, uma vez que tendem a ser hidrofílicos, dificultando a passagem passiva. Ainda na forma glicosídica a absorção intestinal de flavonoides pode ocorrer pelo transportador de glicose dependente de sódio 1, SGLT-1 (*sodium-dependent glucose transporter 1*) ou *monocarboxylate transporter* (MCT)⁵.

Alguns conjugados fenólicos, como as catequinas do chá verde, podem também seguir via circulação porta para o fígado, onde são sujeitos a metilação, sulfatação e/ou glicuronidação, sendo estes os metabólitos encontrados na urina. Dessa forma, a ação biotiva dos polifenóis depende não apenas da sua liberação da matriz alimentar, mas também do efeito da metabolização dos mesmos pelo intestino e fígado evitando o efluxo e sua excreção precoce (Fig. 2).

Figura 2. Metabolismo dos compostos fenólicos após a ingestão de alimentos fonte.



Como mencionado anteriormente, outra questão prática importante a ser considerada são as alterações que podem ocorrer na quantidade de CB no alimento em função de técnicas de pré-preparo e preparo. As alterações na concentração de compostos fenólicos em função da cocção são variáveis, uma vez que cada classe responde de forma diferenciada dependendo da sua solubilidade em água, estabilidade à temperatura e a mudanças no pH do meio de cocção. Sendo assim, caracterizar o efeito geral do processamento como benéfico ou deletério na retenção destes compostos bioativos é difícil. Em alguns casos, o preparo do alimento pode aumentar a extração destes compostos de estruturas celulares, como a parede celular ou vacúolos, o que seria favorável, mas também podem deixá-los mais susceptíveis a reações de hidrólise e oxidação, o que seria desfavorável ⁶.

1.2 CAROTENOIDES

Carotenoides são pigmentos presentes em todos os organismos vivos passíveis de realizar fotossíntese, logo, pensando em possíveis alimentos fonte temos frutas, legumes, verduras e algas. Além destes, carotenoides são encontrados nas membranas de bactérias e cianobactérias, exemplo atual deste segundo caso é a spirulina. Por ser uma classe bastante diversa em termos de estrutura química e função, os carotenoides majoritários em cada alimento variam. Além de alguns carotenoides poderem ter atividade pró-vitamina A (como o β -caroteno), são conhecidos por exercerem importante proteção física e química contra o oxigênio singlete ($^1O^2$) e outras espécies reativas de oxigênio. Dos mais de 700 carotenoides já identificados, aproximadamente 50 fazem parte

da dieta humana, sendo os mais importantes β -caroteno, α -caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, β -criptoxantina, α -criptoxantina, γ -caroteno, neurosporeno, ζ -caroteno, fitoflueno e fitoeno ⁷.

Por serem altamente lipofílicos ficam, usualmente, armazenados no interior das membranas celulares, no caso de moléculas estritamente compostas de hidrocarbonos (β -caroteno e licopeno, por exemplo) ou de forma perpendicular a membrana no caso de moléculas que contém átomos de oxigênio, como é o caso da luteína e zeaxantina. Esta característica explica em parte a ação biológica observada pelos carotenoides uma vez que a sua presença na membrana celular aumenta a capacidade de defesa desta estrutura contra dano oxidativo ⁷.

No entanto, assim como para demais CB, para exercer efeito fisiológico os carotenoides presentes na dieta precisam alcançar o plasma e os tecidos alvos, o que depende principalmente do tipo, quantidade e matriz na qual este carotenoide está presente. O licopeno, presente no tomate, e β -caroteno, na cenoura, por exemplo, estão presentes na forma microcristalina, menos disponível para absorção que quando estão presentes em uma solução micelar⁷. Em outras palavras, a forma como estes carotenoides estão naturalmente presentes no alimento não favorece sua absorção, sendo positivo nesses casos a indicação de técnicas de pré-preparo (ex.: cortar) e preparo (ex.: aquecimento ou inclusão de ingrediente lipídico) para aumentar sua biodisponibilidade. Na prática, isso mostra a importância da orientação nutricional por parte do profissional para seu melhor aproveitamento.

A absorção intestinal de carotenoides segue o mesmo processo dos lipídios dietéticos e vitaminas lipossolúveis, ou seja, incorporação nas micelas junto aos demais componentes lipofílicos, incorporação aos quilomícrons e liberação no sistema linfático. Após a absorção podemos encontrar os carotenoides distribuídos nas demais lipoproteínas, como a de muito baixa densidade (VLDL) e de baixa densidade (LDL), sendo estas as formas que o organismo utiliza para carrear os carotenoides até os tecidos adiposo e hepático, adrenais, corpo lúteo, testículos, pele e retina ⁷.

1.2.1 Licopeno

Licopeno é o carotenoide encontrado naturalmente em tomate, melancia, goiaba e outras frutas, como a pitanga (Tabela 2). No caso deste pigmento o impacto do processamento do alimento já está bem claro na literatura. O tratamento térmico promove ruptura da parede celular do vegetal, induz isomerização da molécula da forma *trans* para forma *cis* (mais biodisponível), maior concentração, por perda de água pelo alimento, e que a presença de lipídios (em torno de 3g na refeição) contribui para formação de micelas e, conseqüentemente, sua absorção⁸. Por estas razões os derivados de tomate como molho e extrato são as mais comuns pela população e a que apresenta o maior número de publicações e evidências científicas.

Tabela 1. Alimentos Fonte de Licopeno*

Alimento	Quantidade (g/medida caseira)	Licopeno (µg/medida caseira)
Tomate, molho em lata	245 (1 xíc)	34043
Tomate seco	54 (1 xíc)	24787
Tomate, pasta em lata	66 (¼ xíc)	18984
Goiaba	165 (1 xíc)	8587
Melancia	165 (1 xíc)	6979
Tomate cereja	149 (1 xíc)	3834
Mamão papaya	145 (1 xíc)	2651
Caqui	168 (1 und M)	267

* USDA National Nutrient Database for Standard Reference (Release 28)

O consumo de licopeno varia de acordo com o padrão alimentar do país estudado, sendo estimado em 7,4 mg/dia na Itália, entre 5,7 e 10,5 mg/dia nos Estados Unidos, 1,1 mg/dia na Grã-Bretanha e 4,8 mg/dia na França. A principal associação positiva observada com o consumo de alimentos fonte de licopeno é a redução do risco de câncer de próstata e doenças cardiovasculares (DCV)⁸.

As evidências epidemiológicas mais robustas em relação a associação entre o consumo de produtos à base de tomate e câncer de próstata foram obtidas pelo *Health Professionals Follow-Up Study* (HFPS) e pelos trabalhos do grupo do pesquisador Giovannucci. Em revisão sistemática recente, com meta-análise, que incluiu vinte e seis estudos, não foi observada associação inversa entre o consumo de licopeno e o risco para câncer de próstata em todos os estudos analisados. No entanto, houve uma tendência a menor incidência deste tipo de câncer com o maior consumo dietético (9-21 mg/dia) de licopeno ($P = 0.078$)⁹.

Em relação ao menor risco para DCV as evidências são mais robustas. Meta-análise por Cheng e colaboradores, incluindo 25 estudos, mostrou que indivíduos com maior consumo, ou maior concentração sérica de licopeno, apresentam risco reduzido para derrame (-26%), DCV (-14%) e mortalidade em 37%, não sendo associado, no entanto, com infarto agudo do miocárdio¹⁰. Outra meta-análise, pelo mesmo grupo, analisou estudos de suplementação com tomate ou licopeno sobre fatores de risco pra DCV. Dos 21 estudos incluídos foi observada redução significativa no LDL colesterol (-0,22 mmol/L), melhora na dilatação mediada por fluxo (2,53%) e redução da pressão arterial sistólica (-5,66mmHg)¹¹.

Em função dessas evidências, a ANVISA coloca o licopeno como ingrediente com alegação de saúde onde suplementos contendo licopeno extraído de tomate, ou sintético, podem divulgar a informação: “o licopeno tem ação antioxidante que protege as células contra os radicais livres. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis”. Esse é um exemplo claro de como as alegações de saúde, e os alimentos funcionais, devem apresentar grau de evidência específica para cada matriz. Ou seja, caso o suplemento utilize licopeno extraído de outro

alimento fonte que não o tomate há necessidade de comprovação de sua atividade para uso da alegação de saúde.

1.2.2 Luteína e Zeaxantina

Luteína e zeaxantina são xantofilas, carotenoides de característica mais polar devido a presença de átomos de oxigênio em sua estrutura. Estão presentes em maior concentração em alimentos como espinafre, couve, salsinha e gema de ovo (**Tabela 2**). Estima-se uma razão de 12 a 63 luteína/zeaxantina nos vegetais verde escuro enquanto em frutas e hortaliças amarelo-alaranjadas esta razão cai para 0,1-1,4. No entanto, a biodisponibilidade destes carotenoides é maior na gema de ovo quando comparado aos vegetais folhosos devido ao conteúdo lipídico da mesma. Além do teor de gorduras do alimento e refeição, fatores como a matriz alimentar (crua, coccionada, etc), presença de fosfolipídios, fibra dietética e outros carotenoides também influenciam na sua absorção¹².

Tabela 2. Alimentos Fonte de Luteínas e Zeaxantina*

Alimento	Quantidade (g/medida caseira)	Luteína + zeaxantina (µg/medida caseira)
Couve, cozida	130 (1 xic)	23720
Espinafre, cozido	180 (1 xic)	20354
Mostarda (folhas), cozida	140 (1 xic)	14560
Salsinha	60 (1 xic)	3337
Beterraba (folhas), cozida	144 (1 xic)	2619
Milho (grão)	166 (1 xic)	2249
Ovo cozido	50 (1 und)	250

* USDA National Nutrient Database for Standard Reference (Release 28)

Estima-se que nos Estados Unidos o consume dietético de luteína e zeaxantina alcance 1-3 mg/dia, quantidade ainda inferior àquela associada aos efeitos benéficos à visão, de aproximadamente 6 mg/dia. O desenvolvimento de catarata associado à idade é uma das principais causas de cegueira no mundo e apesar de haver correção cirúrgica, o retardo do aparecimento da catarata em dez anos pode reduzir à metade a necessidade deste tipo de intervenção. Liu e colaboradores, analisando os resultados de seis estudos de coorte prospectivos, verificaram relação inversa entre o maior consumo dietético de luteína e zeaxantina com a incidência de catarata, havendo uma redução do risco em 3% a cada incremento de 300µg/dia destas xantofilas¹³.

O mesmo grupo também identificou relação inversa positiva entre o consumo dietético de luteína e zeaxantina e o risco de desenvolver degeneração macular relacionada à idade, em especial a de ocorrência tardia¹⁴. Considerando apenas os valores de composição nutricional apresentados na tabela 4 podemos sugerir que a inclusão diária de uma porção de 100g de hortaliças verde escuras já seria uma estratégia para alcançar valores próximos aos indicados de exercer proteção à saúde visual.

Pela ANVISA, luteína e zeaxantina integram o rol de ingredientes com alegação de saúde pela sua ação antioxidante e proteção contra radicais livres.

1.3 GLICOSINOLATOS

Os glicosinolatos são metabólitos secundários de vegetais, tendo como precursores aminoácidos como metionina, triptofano e fenilalanina/tirosina, responsáveis estes por sua classificação em alifáticos, indóis ou aromáticos, respectivamente. São conhecidos por apresentar em sua estrutura enxofre, o que confere aspetos sensoriais característicos aos seus alimentos fonte, as brássicas (**Tabela 3**). Nas células vegetais, os glicosinolatos estão presentes em comportamento distinto das mirosinases, classe de enzimas hidrolíticas que os utilizam como substrato gerando os isotiocianatos, que podem ser posteriormente degradados em diversos metabólitos, sendo estes normalmente mais bioativos que a molécula original¹⁵.

Esta característica apresenta estreita relação com o preparo do alimento, uma vez que a ruptura do vegetal por cortes durante o pré-preparo e a mastigação podem auxiliar a interação enzima/substrato e, conseqüentemente, a formação destes metabólitos. Ao contrário, fatores que interfiram com a atividade da mirosinase, como alterações de pH e temperatura do meio de cocção, podem impactar negativamente. A absorção intestinal dos glicosinolatos, portanto, pode ocorrer em sua forma nativa, quando ocorre a inativação da mirosinase, de seus metabólitos enzimáticos ou ainda de metabólitos gerados pela ação da microbiota, sendo ainda difícil a identificação de quais estruturas estão de fato associadas aos efeitos benéficos obtidos pelo consumo destes alimentos.

Tabela 3. Conteúdo de Glicosinolatos em Alimentos Fonte¹⁶

Alimento	Quantidade (g/medida caseira)	Glicosinolatos (mg/ medida caseira)
Couve-de-Bruxelas	44g (1/2 xic)	104
Folha de mostarda, picada	28g (1/2 xic)	79
Nabo, cubos	65g (1/2 xic)	60
Repolho verde, picado	45g (1/2 xic)	35
Couve, picada	67g (1 xic)	67
Agrião, picado	34g (1 xic)	32
Repolho roxo, picado	45g (1/2 xic)	29
Brócolis, picado	44g (1/2 xic)	27
Couve-flor, picada	50g (1/2 xic)	22

O principal benefício à saúde associado ao consumo de crucíferas é a redução do risco de câncer. Atividades quimiopreventivas normalmente se referem à habilidade de uma substância em promover aumento da atividade de enzimas que atuam no processo de destoxificação, ou seja, no metabolismo de xenobióticos, e de defesa antioxidante. Durante a destoxificação ocorrem reações com o objetivo de modificar a estrutura química de substâncias potencialmente tóxicas ao organismo

de forma a reduzir sua toxicidade e torná-la polar suficiente para ser excretada¹⁷.

Durante este processo enzimas do complexo citocromo P450, denominadas de fase 1 e fase 2, atuam de forma simultânea. No entanto, as enzimas de fase 1 podem ao reagir com a molécula nativa torná-la temporariamente mais reativa ou ser responsáveis pela ativação de pró-carcinógenos, ao passo que as enzimas de fase 2, em geral, tendem a realizar a conjugação destas moléculas intermediárias reduzindo sua toxicidade. De maneira extremamente simplista, portanto, pode-se dizer que para proteção celular seria ideal substâncias que pudessem atuar tanto sobre a atividade das enzimas de fase 1 e de fase 2, as chamadas substâncias indutoras bifuncionais ou monofuncionais específicas de fase 2¹⁷.

Por esta razão que isotiocianatos, como o sulforafano resultante da hidrólise da glicorafarina do brócolis, são associados com a redução do risco de câncer, por serem indutores seletivos de enzimas de fase 2 de destoxificação. Nos últimos anos, diferentes meta-análises foram publicadas sugerindo uma relação positiva entre o consumo de brássicas e a redução do risco de diferentes cânceres como colorretal, bexiga, ovário, mama, pâncreas, dentre outros. No entanto, a maioria das revisões incluíram um número pequeno de estudos não sendo possível ainda definir questões importantes para a prática clínica, como qual alimento dentre o grupo das crucíferas ou em qual quantidade de consumo seriam indicados.

Outro aspecto bastante relevante para a prática clínica são os possíveis efeitos goitrogênicos das crucíferas. Apenar dos efeitos possivelmente benéficos reduzindo do risco de tumores, alguns isotiocianatos podem interferir com a captação de iodo pelas glândulas tireoidianas e com isso prejudicar a síntese endógena destes hormônios. No entanto, o impacto clínico deste efeito é diretamente associado ao tipo de brassica consumida, o que impactará no tipo e quantidade de glicosinolato de origem e dos metabólitos que serão gerados¹⁸.

Considerando a concentração de sulforafano como parâmetro para outros isotiocianatos presentes no plasma após o consumo de glicosinolatos, a literatura sugere que para que haja de fato um impacto negativo sobre a tireóide o consumo deve ser superior a 1Kg ao dia, por um tempo prolongado (meses) e majoritariamente na forma de hortaliças cruas, prática pouco usual no dia a dia¹⁸. Apesar de tudo, deve-se ter atenção a padrões monótonos de alimentação, consumo exagerado de alimentos específicos ou situações que possam conciliar outros fatores de risco para a função tireoidiana.

2 IMPACTO DO CONSUMO DE COMPOSTOS BIOATIVOS NA OBESIDADE E SUAS COMORBIDADES

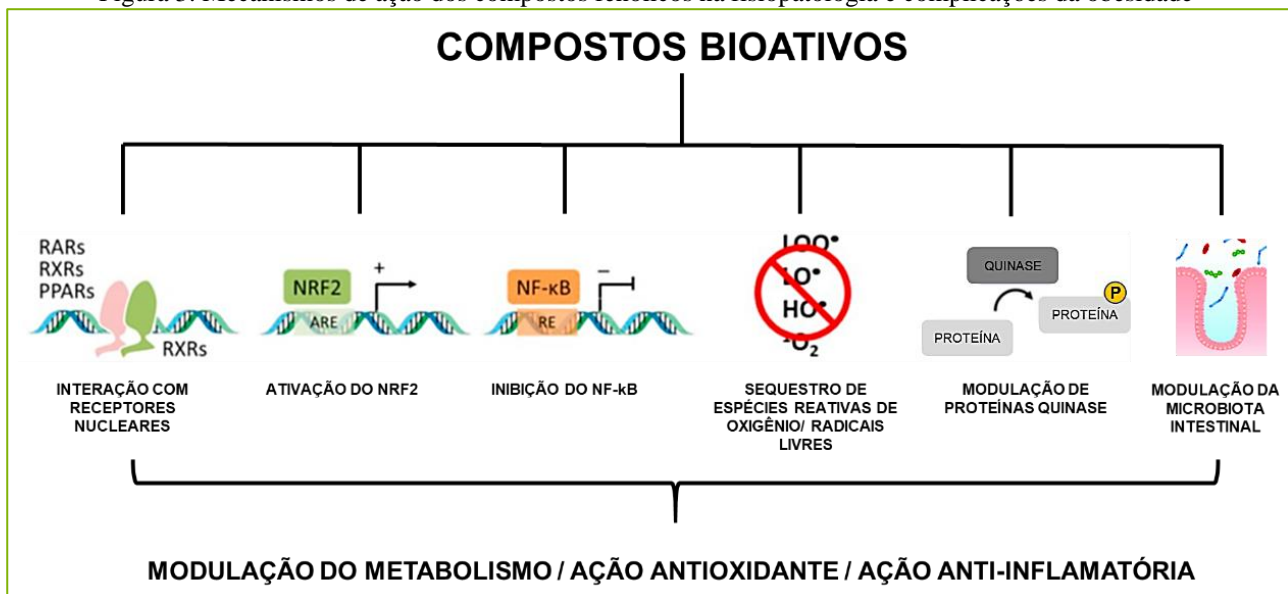
Obesidade é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo sendo o principal fator de risco para outras doenças crônicas, como Diabetes Mellitus, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. É uma desordem metabólica decorrente do desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, sendo este balanço influenciado por fatores genéticos e de estilo de vida. Fisiologicamente, a obesidade ocorre quando há o aumento do tamanho das células do tecido adiposo e recrutamento de novos adipócitos a partir de células precursoras. Estes dois processos já foram alvos para diferentes medicamentos utilizados no tratamento da obesidade, no entanto, o uso deste tipo de recurso normalmente é associado a efeitos adversos¹⁹. Nesse sentido, a identificação de alimentos que possam apresentar compostos bioativos que modulem estas vias de sinalização para hiperplasia e hipertrofia do tecido adipócitos ganham destaque.

O consumo de alimentos de origem vegetal fornece uma matriz complexa, com múltiplos compostos bioativos, que pode atuar de forma aditiva ou sinérgica em diferentes vias metabólicas importantes para a promoção da perda de peso, dentre elas podemos citar: modulação de hormônios que regulam fome/ saciedade, aumento do gasto energético e ativação de UCP1 (proteínas desacopladoras 1) para indução de termogênese, inibição da diferenciação de adipócitos, até controle de co-morbidades como Diabetes Mellitus, melhorando sinalização insulínica ou doenças cardiovasculares ao impactar concentração de lipídios séricos. Compostos bioativos podem ainda contribuir diretamente no controle do estado inflamatório de baixo grau e indiretamente via modulação da microbiota intestinal²⁰ O consumo regular de frutas, hortaliças e outros produtos de origem vegetal (cereais integrais, leguminosas, sementes e oleaginosas) está associado a maior capacidade antioxidante e menor estado pró-inflamatório (mensurado pela concentração sérica de proteína C-reativa) em indivíduos obesos e com síndrome metabólica²¹.

Sabe-se que o tecido adiposo secreta diferentes mediadores inflamatórios como adipocitocinas (adiponectina, leptina, resistina), citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e interleucina 6), sendo esta secreção potencializada com a hipertrofia das células, e pode ainda induzir inflamação via interação com macrófagos. O aumento do estado inflamatório, proporcional com o incremento do peso corporal, está relacionado com o maior risco para co-morbidades como resistência insulínica, alterações lipidêmicas e disfunções do tecido adiposo. Além de poderem atuar inibindo fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o NF- κ B, são potentes indutores de outro fator de transcrição, *Nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nfr2), que quando ativado se liga ao elemento de resposta antioxidante no núcleo celular promovendo maior resposta antioxidante, anti-inflamatória e indutora de biotransformação (**Fig. 3**).

O consumo de compostos fenólicos já foi associado, por diferentes mecanismos, à redução do peso e às mudanças na composição corporal, porém a maioria dos estudos ainda em modelos animais. Em humanos, além de escassos, as evidências muitas vezes não corroboram os achados em estudos experimentais por diferenças fisiológicas e metabólicas entre os modelos de estudo, considerando tanto aspectos de estilo de vida como de biodisponibilidade das substâncias. Recente revisão sistemática avaliou o impacto do consumo de compostos fenólicos sobre o peso e/ou composição corporal quando não associados à dieta hipocalórica ou exercício físico. Dos 19 estudos clínicos randomizados incluídos 9 observaram redução do peso corporal, com uma média de perda de 1,47Kg em 4 -12 semanas de intervenção, redução esta que não foi superior a 5% do peso inicial, havendo, portanto, pouca relevância clínica²².

Figura 3. Mecanismos de ação dos compostos fenólicos na fisiopatologia e complicações da obesidade



No caso de alimentos ricos em compostos fenólicos, o chá verde (*Camellia sinensis*) é um dos que apresenta mais estudos em relação à obesidade e que é mais associado com emagrecimento pela população, por atuar induzindo aumento da taxa metabólica basal em 24h. O chá verde apresenta diferentes substâncias da classe dos flavonóis se destacando pelo conteúdo de galato epigallocatequina, da sigla em inglês EGCG, e pela presença concomitante do alcalóide cafeína, que por atuar no sistema nervoso age de forma sinérgica. A associação destas duas substâncias apresenta efeito potencializado comparado com o uso isolado de cada um. O consumo em curto prazo de EGCG (em doses entre 270 a 1200mg/ dia) promove aumento do gasto energético e aumento da oxidação de lipídios, observado pela redução significativa do quociente respiratório.²³

Meta-análise recente sugere uma redução modesta, apesar de estatisticamente significativa, do percentual de gordura (- 0,76%). Apesar de alguns ensaios clínicos mostrarem resultados estatisticamente significativos para redução do peso total ou do percentual de gordura deve-se sempre considerar a relevância clínica destes resultados.²⁴ O consumo de catequinas do chá verde, em curto prazo, porém não em longo prazo, também impactam a sensação de saciedade²⁵. Antocianinas são outra classe de compostos fenólicos cujo consumo a longo prazo de seus alimentos fonte majoritariamente constituídos por alimentos de cor vermelha-roxa (morango, amora, framboesa, açaí, jaboticaba, romã, cebola e repolho roxo, por exemplo) pode trazer benefícios à indivíduos com síndrome metabólica.

O consumo de amora, em torno de 600g/ dia, parece impactar reduzindo o coeficiente respiratório em 24h correspondendo ao aumento da oxidação de lipídios. De forma similar, o consumo de 100g de frutas vermelhas em pó, por 35 dias, promoveu redução da circunferência abdominal e peso corporal. Ainda assim, estudos sobre o impacto de frutas vermelhas no controle do peso ainda são limitados, sendo importante ponderar também a quantidade de fruta diária utilizada, dentro de um contexto de restrição energética comum no caso de dietas para perda de peso. O consumo de frutas vermelhas em quantidades menores (150-200g/ dia) poderia ainda contribuir de forma complementar ao quadro de síndrome metabólica por reduzir a pressão arterial. Ainda assim, a possibilidade do uso de frutas vermelhas deve ainda considerar questões dos hábitos alimentares dos indivíduos e acesso da população a este tipo de alimento.²⁶

Assim como o chá verde, outros alimentos com possível efeito sobre termogênese são divulgados, como a pimenta. No entanto, apesar de algumas evidências em modelos experimentais, a sua eficácia e aplicabilidade em humanos ainda é discutível. As pimentas do gênero *Capsicum* são conhecidas por serem ricas em capsaicinoides, em especial capsaicina e dihidrocapsaicina que correspondem a 90% do total. A capsaicina é responsável pelo sabor pungente das pimentas por se ligar aos receptores TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) presente em diferentes tecidos e também associado aos possíveis efeitos sobre a ingestão e gasto energético²⁷.

O consumo de capsaicinoides, seja via alimento ou suplemento, parece reduzir significativamente a ingestão calórica em aproximadamente 74Kcal por refeição. Este efeito pode ser pela modulação de hormônios associados ao sistema fome-saciedade, onde os capsaicinoides aumentariam a liberação de GLP-1 e reduziriam a secreção de grelina. Apesar destas evidências, novamente questiona-se a relevância clínica desta redução (74Kcal/refeição ou 220Kcal diárias considerando o uso em três refeições) quando associada, ou não, a outras medidas. Em acréscimo, poucos estudos relataram a adesão à intervenção em médio e longo prazos, sendo a maioria dados de

intervenções pontuais ou de curta duração²⁷.

Outros compostos fenólicos, como curcumina, quercetina e resveratrol também vem sendo estudados para uso complementar no controle da obesidade, porém todos ainda com poucas evidências a partir de estudos clínicos. Há evidências da ação da curcumina, principal composto da cúrcuma, estimulando a oxidação de ácidos graxos livres, inibindo a síntese destes e assim reduzindo o armazenamento nos adipócitos. Estudos pré-clínicos sugerem que a curcumina poderia, portanto, atenuar o ganho de peso e melhorar a sensibilidade insulínica, porém sendo administradas quantidades altas, em torno de 1g/ dia. No caso da quercetina, presente em alimentos como maçã e cebola, e do resveratrol, presente em uvas tintas, estudos clínicos são ainda mais escassos, porém indicam que doses diárias, em torno de 150mg, poderiam contribuir para redução da circunferência da cintura e da pressão arterial, no caso da quercetina, e para redução da insulina e do tamanho dos adipócitos no caso do resveratrol.²⁸

Por outro lado, a suplementação de mistura de polifenóis, por exemplo, não contribuiu de forma significativa sobre o peso corporal, mesmo como estratégia sinérgica a restrição calórica e/ou atividade física.²⁹ Por ainda serem bastante escassos os estudos de intervenção com o uso dos compostos bioativos bioativos de forma isolada, suplementar, o consumo via dieta abundante e variedade em alimentos de origem vegetal ainda deve ser priorizada, inclusive por atuar também na modulação da microbiota intestinal.

Nesse aspecto, características da matriz alimentar e do padrão dietético, em especial a presença de fibras e outros carboidratos fermentáveis e fenólicos, que hoje são reconhecidos como agente prebióticos, se fazem cruciais³⁰. A fermentação, ocorrida no lumen intestinal, no entanto, pode resultar em impactos sistêmicos, uma vez que podem inibir o crescimento de bactérias gram-negativas que apresentam na sua membrana externa lipopolissacarídeo (LPS), molécula associada à indução de inflamação. CBs que possam contribuir para a integridade da mucosa intestinal ao induzir a síntese de proteínas de conexão, como ocludina e zonulina, evitando aumento da permeabilidade intestinal também impactariam o estado de inflamação crônica de baixo grau que ocorre na obesidade³¹.

Compostos fenólicos podem ser utilizados pelos microorganismos gerando ácidos graxos de cadeia curta (butirato, propionato e acetato) que contribuem para redução do pH intestinal e para nutrição dos enterócitos. Atuam ainda como moduladores imunológicos e inflamatórios, uma vez que produzem padrões moleculares associados a microrganismos (do inglês *microorganism-associated molecular patterns*, MAMP) que são reconhecidos por receptores celulares, como receptores *Toll-like* (TLR), por exemplo. Estas moléculas quando reconhecidas por seus ligantes podem ativar ou inibir diferentes cascatas de sinalização resultando em ações pró ou anti-inflamatórias. Dessa forma, o consumo frequente e recorrente de compostos fenólicos, e com isso de alimentos vegetais, regula

via celulares, moleculares e fisiológicas relacionadas ao estresse oxidativo e inflamação na obesidade³².

No caso dos carotenoides, é sabido que indivíduos com obesidade apresentam menores concentrações séricas destes compostos, havendo correlação inversa com o índice de massa corporal (IMC). Assim como no caso dos polifenóis, poucos estudos clínicos foram conduzidos para avaliar o impacto de carotenoides na obesidade. Dois deles, utilizando um suplemento misto de β -caroteno, α -caroteno, luteína, zeaxantina, licopeno, astaxantina e γ -tocoferol, por seis meses, em crianças obesas e outro com xantofilas oriundas da paprika por três meses, tiveram resultados positivos na redução do IMC, da gordura subcutânea e visceral, além de melhora na razão cintura/quadril. Por apresentar características lipossolúveis, além dos mecanismos já citados, de modulação de fatores de transcrição NF-kB e Nrf2, os carotenoides atuam regulando a receptores nucleares no tecido adiposo, como receptores retinoides X (RXR) e peroxisome proliferator activated receptors PPARs.³³

Dentre os glicosinolatos, o sulforafano, isotiocianato majoritário no brócolis, é o que apresenta mais estudos in vitro em relação à obesidade. Atua também na modulação de estresse e inflamação via regulação de Nrf2 e NF-kB mas também estudos in vitro e in vivo demonstraram ação do sulforafano na biogênese mitocondrial e aumento da expressão de UCP1 no tecido adiposo branco, tornando-o mais similar, metabolicamente, com o tecido adiposo marrom. Adicionalmente, este glicosinolato parece ativar proteínas quinase, como a AMPK, levando a inibição da lipogênese. Apesar de promissores, no caso deste composto bioativo, no entanto, ainda não há estudos clínicos relacionando o consumo de bráxicas ou glicosinolatos com obesidade.³⁴

A Associação Brasileira para Estudos da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) em sua diretriz publicada em 2016, Diretrizes Brasileiras de Obesidade, comenta sobre o efeito e indicação de uso de diversos alimentos fonte de compostos bioativos, nutrientes ou fitoterápicos sobre a obesidade, dentre eles a chia, ácido linoleico conjugado, Psyllium (*Plantago ovata*), Erva-de-São-João, *Garcinia cambogia*, *Citrus aurantium* dentre outros. Apesar do apelo da indústria e da mídia e popularidade, a ABESO não faz indicação de uso de nenhum suplemento alimentar ou fitoterápico em função da ausência de estudos bem conduzidos, informações sobre efeitos adversos ou toxicidade, não havendo, portanto, volume de evidência para o uso seguro como auxiliar terapêutico³⁵.

2.1 USO DE COMPOSTOS BIOATIVOS COMO AUXILIAR ÀS COMORBIDADES RELACIONADAS COM A OBESIDADE

A resistência à insulina, ou Diabetes Melitus tipo 2 (DM2), está bastante associada ao quadro de obesidade, sendo duas condições presentes na Síndrome Metabólica. Dessa forma, a melhora da sensibilidade à insulina tem sido alvo de pesquisas para identificação de fitoquímicos ou alimentos que podem atuar de forma coadjuvante à terapia tradicional³⁶. Dentre os alimentos associados à melhora da sensibilidade insulínica está a canela. Esta especiaria é rica em cinamaldeído, composto fenólico responsável por seu aroma e sabor, mas que também apresenta ação insulínica. O cinamaldeído parece atuar em diferentes pontos, em especial regulando proteínas como a tirosina fosfatase 1B (PTP1B) que quando ativadas aceleram a desfosforilação dos resíduos de tirosina no receptor de insulina diminuindo a sensibilidade da célula³⁷.

Apesar das evidências em modelos animais, poucos estudos clínicos randomizados (ECR) bem conduzidos foram realizados. Adicionalmente, os protocolos variam bastante entre si, com doses de 120 mg/dia a 6 g/dia, formas de administração com extrato aquoso ou canela em pó, diferentes tempos de intervenção (4 a 8 semanas) e populações bastante heterogêneas. Meta-análise incluindo 10 ECR, com um total de 543 indivíduos com DM2, mostrou redução significativa da glicemia de jejum (-24,59 mg/dL), colesterol total (-15,60 mg/dL), LDL-C (-9,42 mg/dL) e triglicerídeos (-29,59 mg/dL). Não houve efeito sobre hemoglobina glicada³⁷.

Ainda que promissor, o uso da canela requer alguns cuidados são imprescindíveis, em especial por haver grande variação do cinamaldeído nas diferentes espécies de canela, *Cinnamomum cassia*, a mais comumente encontrada e utilizada, a *Cinnamomum verum*. A forma de administração utilizada também resulta em concentrações variáveis de princípio ativo, informação está frequentemente não divulgada. E, por fim, pela ausência de dados sobre segurança e toxicidade em humanos, com evidências de possível hepatotoxicidade de cumarinas presentes na *Cinnamomum cassia* em animais. Diante deste cenário, a Sociedade Brasileira de Diabetes, assim como, a *American Diabetes Association* ainda não recomenda o uso da canela como estratégia terapêutica para o DM2³⁶.

A obesidade também está associada a maior risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, o estado pró-inflamatório gerado pela disfunção do tecido adiposo pode induzir a disfunção cardíaca e promover formação de placas de ateroma. No contexto dietético, compostos bioativos em alimentos poderiam ser auxiliares importantes no controle de alterações no perfil lipídico e de complicações hemodinâmicas, alguns já com grau de evidência forte e indicação clínica inclusive pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Talvez o componente dietético mais antigo associado à redução do colesterol sejam os fitoesteróis. Fitoesteróis, fitostanóis e seus ésteres são um grupo de esteroides presentes exclusivamente em alimentos vegetais, como óleos vegetais, cereais,

sementes e oleaginosas.

Estruturalmente são semelhantes ao colesterol, tendo parte de seu efeito por esta característica química. Os fitoesteróis são metabolizados e absorvidos de forma semelhante ao colesterol, sendo incorporados às micelas para seu transporte para o interior dos enterócitos, porém grande parte retorna ao lúmen intestinal pelos cotransportadores ABC G5/G8. Neste processo há a redução da incorporação de colesterol nas micelas reduzindo sua absorção intestinal. O consumo dietético habitual de fitoesteróis por diferentes populações varia de 300-600mg ao dia, muito abaixo dos 2g diários, via suplementos ou alimentos enriquecidos, associados à redução de aproximadamente 8% do colesterol total e 9% de LDL-c. A recomendação de ingestão de 2g/dia deve ocorrer preferencialmente nas refeições, em dose única ou fracionada ao longo do dia³⁸.

Apesar do impacto do consumo usual de alimentos naturalmente fonte de fitoesteróis ainda não estar claro, a sua inclusão no plano dietético, quando associada a outras estratégias nutricionais, pode ser interessante. Isso porque no Brasil o principal alimento enriquecido encontrado é o creme vegetal, cujo consumo precisa ser de duas colheres de sopa ao dia para alcançar a recomendação de 2g. Considerando as demais características nutricionais desta matriz alimentar, sendo um alimento ultraprocessado, deve-se ponderar se é pertinente sua indicação dentro do plano alimentar em especial no quadro de obesidade. Adicionalmente, estudos sugerem que a inclusão de oleaginosas (amêndoas) em um plano alimentar de restrição calórica promoveu uma perda de peso e de tecido adiposo, 62% e 56% maior, respectivamente, quando comparado ao grupo apenas com a restrição de calorias. Além de serem fontes de fitoesteróis, o consumo de oleaginosas parece contribuir para saciedade devido à sua composição rica em proteínas, lipídios e fibras.²⁶

Os ácidos graxos da série n-3 são representados pelos ácidos α -linolênico (ALA, C18:3), eicosapentanóico (EPA, C20:5) e docosahexaenóico (DHA, C22:6). O ALA pode ser encontrado em matrizes vegetais estando presente em óleos (soja, canola e linhaça), enquanto o EPA e DHA se encontram naturalmente em alimentos de origem animal, como pescados de águas muito frias dos oceanos Pacífico e Ártico. Além da fonte dietética, a síntese endógena de EPA e DHA pode ocorrer a partir da utilização de ALA como substrato das enzimas dessaturases e elongases. No entanto, esta conversão pode ser limitada por diferentes fatores internos e externos, sendo indicado o consumo destes já pré-formados no alimento.

Pela via dos eicosanoides, os ácidos graxos n-3 podem gerar substâncias com ação anti-inflamatória, como prostaglandinas e leucotrienos de série ímpar, que reduzem inflamação sistêmica e agregação plaquetária promovendo melhora da função endotelial, redução da pressão arterial e de triglicerídeos. Quando disponível, a recomendação é que se tenha o consumo de pelo menos duas porções por semana de peixes fonte de EPA e DHA, dentro de um contexto de alimentação saudável.

Outra questão importante é que, apesar da associação inversa entre a concentração sérica de EPA e DHA e risco de DCV, estudos clínicos randomizados com a suplementação destes ácidos graxos não demonstram benefício claro sobre infarto ou mortalidade por DCV³⁷. Recentemente, esta falta de consenso sobre o benefício da suplementação de ácidos graxos n-3 ficou evidente com as publicações dos rebustos estudos STRENGTH e REDUCE-IT.³⁹

As duas porções semanais, em teoria, significariam em média um aporte de 500 mg de EPA + DHA, mas esta concentração pode variar diretamente em função do peixe de escolha e do método de preparo do pescado. Um aspecto sempre questionado na prática clínica é o impacto da procedência do peixe (selvagem ou de cativeiro) sobre o teor de ácidos graxos n-3. Em ambos os casos a concentração no tecido será consequência da ingestão do animal, fator muitas vezes não apenas incontrolável pelo consumidor, mas cuja informação não é divulgada, como qual região geográfica ou qual tipo de ração é administrada. Dessa forma, não há consenso na literatura de que o melhor aporte de EPA e DHA seja pelo consumo de peixe selvagem ou de cativeiro⁴⁰.

Pelos mesmos motivos de falta de informação sobre procedência, sugere-se também a moderação no consumo destes alimentos fonte de ácidos graxos n-3. Primeiro porque acima de duas porções semanais as concentrações plasmáticas de EPA e DHA parecem alcançar um plateau, não aumentando de forma proporcional ao consumo. Segundo, por sua maior concentração lipídica e característica de hábito alimentar, estes peixes sofrem diretamente com o processo de bioacumulação, podendo apresentar também grande quantidade de poluentes orgânicos persistentes e metais pesados⁴⁰.

Fibras em geral, polissacarídeos indigeríveis, podem ser classificadas em função de sua solubilidade em água, com solúveis e insolúveis. As fibras solúveis, pela sua viscosidade, são conhecidas por participarem na redução do colesterol ao se ligarem aos ácidos biliares no lúmen intestinal, aumentando sua excreção nas fezes e diminuindo sua reabsorção. Mecanismo este que sinaliza para maior síntese de novos ácidos biliares, diminuindo o colesterol disponível para incorporação em lipoproteínas. Dentre as fibras solúveis destacam-se o *Psyllium* e a beta-glucana, a primeira também citada no documento da ABESO, e que em doses de 7 a 15 g ao dia podem promover reduções de até 20% e 15% no LDL-c e colesterol total, respectivamente³⁵.

Apesar do grande interesse do uso de suplementos ou consumo de alimentos fonte de probióticos sobre alterações endócrino-metabólicas, as evidências ainda apontam para efeitos modestos ou ainda preliminares sobre fatores de risco para DCV. Algumas meta-análises foram conduzidas mostrando impacto positivo sobre a redução do LDL-c, CT e TG, quando comparados com o grupo controle. Porém, as mesmas meta-análises apontam para algumas limitações, como o pequeno tamanho amostral e baixa qualidade metodológica de alguns estudos, a diversidade de cepas

utilizadas (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus* dentre outras), formas de administração (suplemento, queijos, iogurte, leite fermentados) e possibilidade de conflito de interesses uma vez que muitos estudos são financiados por empresas que comercializam probióticos⁴¹.

A semente do cacau, do qual se gera a massa utilizada como base para preparo do chocolate, é um alimento rico em flavanóis ou procianidinas. A concentração de flavanóis varia com cultivar, processo de fermentação da semente e do quanto que esta é incorporada no produto, sendo os chocolates amargo (> 70% cacau) as principais fontes destes flavonoides. O consumo de chocolate já foi associado à melhora de fatores cardiometabólicos, como pressão arterial, sensibilidade insulínica e indicadores de agregação plaquetária^{42,43}.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços tecnológicos e em pesquisa, aliados ao interesse da população por alimentos que exerçam alguma função além de prover macro e micronutrientes. No entanto, apesar do consumo regular de alimentos fonte de compostos bioativos poder auxiliar na redução do risco de desenvolver algumas doenças, eles não apresentam efeito terapêutico ou curativo, como muitas vezes colocado na divulgação das evidências científicas e, principalmente, de produtos comerciais. Adicionalmente, como profissionais de saúde, sabemos dos diversos fatores (modo de cultivo do alimento, técnicas de preparo, composição da microbiota, expressão gênica e polimorfismos, dentre outros) que influenciam a biodisponibilidade e bioatividade dos compostos, dificultando a consolidação de evidências que subsidiem alegações de saúde.

Um caso evidente é dos compostos fenólicos, que já foram estudados de forma exaustiva em relação às suas ações biológicas, mas que as informações sobre o impacto clínico ainda não são claras para gerar recomendações de consumo, protocolos ou diretrizes. Dessa forma, apesar de indicativos na literatura, poucas as substâncias apresentam grau de evidência robusto para sua indicação direta no tratamento da obesidade ou no controle de comorbidades (**Tabela 4**). A ausência de consenso ou de indicação clara para o uso de compostos bioativos, em especial sob a forma de suplementos, deva guiar o profissional a trabalhar sempre que possível com a matriz alimentar, focando majoritariamente o consumo de alimentos de origem vegetal. Tabela 4. Alimentos e compostos bioativos com Indicações Clínicas para Obesidade e Co-Morbidades

Tabela 4. Alimentos e compostos bioativos com Indicações Clínicas para Obesidade e Co-Morbidades

SUBSTÂNCIA/ ALIMENTO	FORMA DE CONSUMO	QUANTIDADE	EFEITO
Ácido α -linolênico* EPA+DHA*	Suplemento	2 – 4g $\geq 2g$ /dia	Redução de triglicerídeos (casos entre 200 e 499 mg/dL) Redução da pressão arterial
Catequinas EGCG + cafeína	Suplemento Suplemento	491mg/ dia EGCG (90mg/dia) + cafeína (50mg/dia)	Redução do peso corporal Aumento de termogênese
Canela	Alimento	120mg/dia a 6g/dia	Redução de glicemia de jejum, colesterol total, triglicerídeos e LDL-c
Carotenoides	Alimento	Consumo na dieta	Associado a melhora do estado pró-inflamatório
Chocolate amargo (>70% cacau)*	Alimento	25-80g/dia	Redução da pressão arterial Melhora sensibilidade insulínica
Amora	Alimento	600g/dia	Aumento da oxidação de lipídios, melhora sensibilidade à insulina
Frutas vermelhas	Alimento	163g/ dia	Redução de pressão sistólica e diastólica
Frutas vermelhas	Alimento em pó	100g/ dia	Redução do peso corporal e circunferência da cintura
Fitosteróis*	Suplemento/Alimento	1,2 a 1,5g/dia	Redução de colesterol total e LDL-c
Fibras totais*	Alimento	25g/d (sendo 6g fibra solúvel)	Redução do risco de DCV Redução da pressão arterial Redução de colesterol total (até -15%)
<i>Psyllium</i>	Suplemento	7-15g-d	Redução de colesterol total (até -5%)
β -glucana	Alimento	3g/d	Redução de colesterol total Redução discreta da pressão arterial
Brócolis/ isotiocianato	Alimento	Consumo na dieta	Associado a melhora do estado pró-inflamatório
Probióticos*	Alimento/suplemento	10 ⁹ UFC (dose usual) 100-150mL/dia ou doses acima de 10 ¹¹ UFC	Melhora do perfil lipídico Melhora da pressão arterial sistêmica
Pimenta	Alimento/ suplemento	2 mg capsaicinoides/dose	Redução do consumo calórico

* Alimentos/ compostos bioativos citados nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia

REFERÊNCIAS

- Shahidi E. Functional Foods: Their Role in Health Promotion and Disease Prevention. *J Food Sci* 2004;69:146-9.
- Rein MJ, Renouf M, Cruz-Hernandez C, Actis-Goretta L, Thakkar SK, da Silva Pinto M. Bioavailability of bioactive food compounds: a challenging journey to bioefficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):588-602.
- Faller ALK, Fialho E. Polyphenol availability in fruits and vegetables consumed in Brazil. *Rev Saúde Pública* 2009;43(2):211-8.
- Bohn T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev* 2013;72(7):429–52.
- Velderrain-Rodríguez GR, Palafox-Carlos H, Wall-Medrano A, Ayala-Zavala JF, Chen CY, Robles-Sánchez M et al. Phenolic compounds: their journey after intake. *Food Funct*. 2014;5(2):189-97.
- Ruiz-Rodriguez A, Marin FR, Ocaña A, Soler-Rivas C. Effect of domestic processing on bioactive compounds. *Phytochem. Rev*. 2008;7:345-84.
- Fiedor J, Burda K. Potential Role of Carotenoids as Antioxidants in Human Health and Disease. *Nutrients* 2014;6:466-488.
- Story EN, Kopec RE, Schwartz SJ, Harris GK. An Update on the Health Effects of Tomato Lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2010;1.
- Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi SD, Zhuo L et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2015;94(33):e1260.
- Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor AW, Siervo M, Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;11:1-18.
- Cheng HM, Koutsidis G, Lodge JK, Ashor A, Siervo M, Lara J. Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;257:100-8.
- Abdel-Aal EM, Akhtar H, Zaheer K, Ali R. Dietary Sources of Lutein and Zeaxanthin Carotenoids and Their Role in Eye Health. *Nutrients* 2013;5:1169-85.
- Liu XH, Yu RB, Liu R, Hao ZX, Han CC, Zhu ZH et al. Association between Lutein and Zeaxanthin Status and the Risk of Cataract: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2014;6:452-65.
- Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR et al. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012;107:350–9.
- Barba FJ, Nikmaram N, Roohinejad S, Khelifa A, Zhu Z, Koubaa M. Bioavailability of Glucosinolates and Their Breakdown Products: Impact of Processing. *Front. Nutr*. 2016; 3:24.

McNaughton SA, Marks GC. Development of a food composition database for the estimation of dietary intakes of glucosinolates, the biologically active constituents of cruciferous vegetables. *Br J Nutr.* 2003;90(3):687-97.

Becker TM, Juvik JA. The Role of Glucosinolate Hydrolysis Products from Brassica Vegetable Consumption in Inducing Antioxidant Activity and Reducing Cancer Incidence. *Diseases* 2016; 4:22.

Felker P, Bunch R, Leung AM. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. *Nutr Rev* 2016;74(4):248–58.

Mopuri R, Islam S. Medicinal plants and phytochemicals with anti-obesogenic potentials: A review. *Biomed & Pharmacotherapy* 2017;89:1442–52.

Rupasinghe HP, Sekhon-Loodu S, Mantso T, Panayiotidis MI. Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. *Pharmacol Ther.* 2016 Sep;165:153-63

Poulsen NB, Lambert MNT, Jeppesen PB. The effect of plant derived bioactive compounds on inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020; 64:2000473.

Farhat G, Drummond S, Al-Dujaili EAS. Polyphenols and their role in obesity management: a systematic review of randomized clinical trials. *Phytother. Res.* 2017;31: 1005–18

Horvath C, Wolfrum C. Feeding brown fat: dietary phytochemicals targeting non-shivering thermogenesis to control body weight. *Proc Nutr Soc.* 2020 Aug;79(3):338-356.

Baladia E, Basulto J, Manera M, Martínez R, Calbet D. Efecto del consumo de té verde o extractos de té verde en el peso y en la composición corporal; revisión sistemática y meta-análisis. *Nutr Hosp.* 2014;29(3):479-90.

Stubby J, Gravestock I, Wolfram E, Pichierri G, Steurer J, Burgstaller JM. Appetite-Suppressing and Satiety-Increasing Bioactive Phytochemicals: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Sep 17;11(9):2238. doi: 10.3390/nu11092238.

Konstantinidi M, Koutelidakis AE. Functional Foods and Bioactive Compounds: A Review of Its Possible Role on Weight Management and Obesity's Metabolic Consequences. *Medicines (Basel).* 2019 Sep 9;6(3):94

Whiting S, Derbyshire EJ, Tiwari B. Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. *Appetite* 2014;73:183–8

Boccellino M, D'Angelo S. Anti-Obesity Effects of Polyphenol Intake: Current Status and Future Possibilities. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 5642

Llaha F, Zamora-Ros R. The effects of polyphenol supplementation in addition to calorie restricted diets and/or physical activity on body composition parameters: a systematic review of randomized trials. *Front. Nutr.* 2020;7:84.

Gibson G, Hutkins R, Sanders M, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al. Expert consensus

document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502.

Man AWC, Zhou Y, Xia N, Li H. Involvement of Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Interaction with Polyphenol in Host Immunometabolism. *Nutrients*. 2020;12(10):3054.

Koudoufio M, Desjardins Y, Feldman F, Spahis S, Delvin E, Levy E. Insight into Polyphenol and Gut Microbiota Crosstalk: Are Their Metabolites the Key to Understand Protective Effects against Metabolic Disorders? *Antioxidants*. 2020;9:982.

Bonet ML, Ribot J, Galmés S, Serra F, Palou A. Carotenoids and carotenoid conversion products in adipose tissue biology and obesity: Pre-clinical and human studies. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Nov;1865(11):158676.

Martins T, Colaço B, Venâncio C, Pires MJ, Oliveira PA, Rosa E, Antunes LM. Potential effects of sulforaphane to fight obesity. *J Sci Food Agric*. 2018 Jun;98(8):2837-2844.

Associação brasileira para estudo da obesidade e síndrome metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade – 2016, 4ª edição. Disponível em: <https://abeso.org.br/diretrizes/>. Acesso em 30 de outubro de 2020.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2015-2016.

Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med*. 2013;11(5):452-9.

Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017 *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.

Curfman G. Do Omega-3 Fatty Acids Benefit Health? *JAMA*. 2020 Nov 15. doi: 10.1001/jama.2020.22898. Epub ahead of print.



Lundebye AK, Lock EJ, Rasinger JD, Nøstbakken OJ, Hannisdal R, Karlsbakk E et al. Lower levels of Persistent Organic Pollutants, metals and the marine omega 3-fatty acid DHA in farmed compared to wild Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Environ Res*. 2017;155:49-59.

Cho YA, Kim J. Effect of Probiotics on Blood Lipid Concentrations A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* 2015;94(43):e1714.

Lin X, Zhang I, Li A, Manson JE, Sesso HD, Wang L, Liu S. Cocoa Flavanol Intake and Biomarkers for Cardiometabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr* 2016;146:2325–33.

Kwok CS, Boekholdt SM, Lentjes MA, Loke YK, Luben RN, Yeong JK et al. Habitual chocolate consumption and risk of cardiovascular disease among healthy men and women. *Heart*. 2015;101(16):1279-87.

FITOTERAPIA NO MANEJO DA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-016

Gabriela Deutsch

Doutorado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Graduação em Farmácia Industrial pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Deborah Marques

Farmacêutica
Membro do Conselho Diretor da ABFIT- Associação Brasileira de Fitoterapia
Membro do SPFito- Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
Mestranda em Suplementos Alimentares e Produtos para a Saúde
Especialista em Farmácia Clínica e Magistral

Maria Angélica Fiut

Presidente da Associação Brasileira de Fitoterapia (ABFIT)
Coordenadora do ambulatório de fitoterapia do Hospital Federal do Andaraí/RJ
Mestre em Psicanálise, Saúde e Sociedade (UVA)
Pós-graduada em Nutrição Clínica, Fitoterapia Aplicada a Nutrição e Nutrição Ortomolecular

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica complexa e multifatorial. Assim, estratégias visando seu controle devem respeitar tal natureza, compreendendo os inúmeros fatores envolvidos em sua instalação e agravamento, desde o controle alimentar, modificação do estilo de vida e de comportamento, até uso de ativos ou medicamentos que possam auxiliar no controle do peso e suas intercorrências. Neste último item entram as plantas medicinais e os fitoterápicos. No Brasil a fitoterapia está inserida no Programa de Práticas Integrativas e Complementares do Ministério da Saúde. As plantas medicinais podem ser prescritas *in natura*, na forma de droga vegetal e seus derivados, que podem ser utilizados na alimentação ou como chá medicinal (infusão, decocção ou maceração em água) ou em formas farmacêuticas (cápsulas, comprimidos, xaropes e outros). Nesse sentido, a fitoterapia pode ser utilizada de modo complementar à estratégia dietética e mudança de estilo de vida, a fim de potencializar os resultados e favorecer uma abordagem integrativa do paciente. No presente capítulo, serão abordados os fitoterápicos indicados para inúmeros fatores envolvidos no quadro de obesidade.

Palavras-chave: Obesidade, Fitoterapia, Plantas medicinais.

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que a obesidade é uma doença crônica multifatorial, de alta prevalência. Desse modo, os caminhos para seu tratamento também são multifatoriais e envolvem desde controle alimentar, modificação do estilo de vida e de comportamento, até uso de ativos ou medicamentos que possam auxiliar no controle do peso e suas intercorrências. Neste último item entram as plantas medicinais e os fitoterápicos.

Na etiologia da palavra, fitoterapia significa "tratamento pelas plantas", as plantas medicinais são utilizadas pela humanidade desde a antiguidade, no entanto, na última década o número de estudos

envolvendo a fitoterapia e sua utilização quer seja como terapia de primeira escolha, ou ainda como complementar vem crescendo, sendo considerado um tratamento eficaz e seguro. A garantia da qualidade dos insumos fitoterápicos, presentes no mercado, se deve a legislação sanitária atual. Além da garantia de segurança em relação aos efeitos tóxicos e a eficácia dessas plantas medicinais, contribuíram de forma incisiva para este cenário^{1, 2}.

Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC-ANVISA) n° 26, de 13 de maio de 2014, fitoterápico é um produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie vegetal⁴.

Desde 1978, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta a posição da fitoterapia, quanto à necessidade de se valorizar a utilização de plantas medicinais, em especial quando consideramos que mais de 80% da população mundial tradicionalmente faz uso de plantas ou preparações em uso medicinal, garantir a sua acessibilidade e um custo menor em relação aos medicamentos sintéticos, deverá favorecer o fortalecimento e a difusão do uso de fitoterápicos. A abordagem multidisciplinar deverá ser responsável por um olhar mais ampliado, quanto ao contexto socioeconômico e cultural, adaptando as recomendações e as estratégias com o objetivo de se estabelecer um melhor resultado e conseqüentemente o bem estar e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes^{1,3}.

No Brasil a fitoterapia está inserida no Programa de Práticas Integrativas e Complementares do Ministério da Saúde desde o ano de 2006 e ocupa hoje espaços dentro do Sistema Único de Saúde (SUS). A fitoterapia e o uso de plantas medicinais fazem parte da prática clínica e da medicina popular. Além disso, com o avanço dos estudos na área, as plantas principalmente de uso tradicional tornaram-se de relevância estratégica para a indústria farmacêutica, como fonte de substâncias químicas para produção de novos medicamentos^{5, 6}.

As plantas medicinais podem ser prescritas *in natura*, na forma de droga vegetal e seus derivados que podem ser utilizados na alimentação ou como chá medicinal (infusão, decocção ou maceração em água) ou em formas farmacêuticas (cápsulas, comprimidos, xaropes e outros)⁴.

A escolha do tratamento depende, entre outros fatores, do perfil do paciente e a eficácia clínica da forma correta de prescrição, que envolve no caso do chá medicinal formas diferentes de preparo de acordo com a parte da planta utilizada. A infusão é um método indicado para partes de drogas vegetais de consistência menos rígida, tais como folhas, flores, inflorescências e frutos, ou com substâncias ativas voláteis ou ainda com boa solubilidade em água. É obtida vertendo-se água potável em temperatura variando de aproximadamente de 80 a 100°C, sobre a droga vegetal e, em seguida, deve-se tampar ou abafar o recipiente por um período de tempo determinado (variável de acordo com

a planta); o decocto é indicado para partes de drogas vegetais com consistência rígida, tais como cascas, raízes, rizomas, caules, sementes e folhas coriáceas ou que contenham substâncias de interesse com baixa solubilidade em água. É obtido pela ebulição da droga vegetal por tempo adequado; já a maceração com água ocorre com a água em temperatura ambiente e pode ser aplicado a todas as partes das plantas, variando no tempo adequado a cada parte. É um método indicado para drogas vegetais que possuam substâncias que se degradem com o aquecimento^{4, 7}.

Quando se trata de fitoterapia magistral os fitoterápicos podem, também, ser utilizados em pó, tintura ou extratos. Este último pode ser padronizado (com marcador) ou concentrado. Nos extratos padronizados, o teor de um ou mais constituintes é ajustado a valores previamente definidos e assim, perfis de eficácia clínica e efeitos farmacológicos podem ser analisados mais facilmente dos que os não padronizados. Segundo definição da Farmacopeia Brasileira, extratos são preparações de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir de material vegetal ou animal (no caso da fitoterapia apenas vegetal)^{4,7,8,9}.

Agora que vimos alguns conceitos e ações da fitoterapia vamos coloca-la no contexto da obesidade e suas intercorrências. Os caminhos são múltiplos e envolvem plantas que irão atuar no manejo da ansiedade, compulsão, estresse, redução da absorção, controle da inflamação, melhora da circulação e do edema do paciente, aumento do metabolismo e manejo de comorbidades com os adaptogênicos.

2 ANSIEDADE E ESTRESSE

O controle da obesidade envolve fatores emocionais e muitas vezes a necessidade de psicoterapia uma vez que fatores psicológicos podem dificultar seu tratamento. Ela está, em grande parte, diretamente ligada ao estilo de vida do indivíduo, como inatividade física, dietas hipercalóricas e estressores psicossociais responsáveis por comportamentos negativos e autodestrutivos, como a ansiedade. Controlar a ansiedade e o estresse do paciente na fitoterapia envolve modulação de neurotransmissores e hormônios como GABA e cortisol^{8,10}.

Diferente dos pacientes que apresentam excesso de apetite ou momentos compulsivos, este grupo de plantas está indicado para pacientes que respondem ao estresse com a ingestão de alimentos, são chamados “beliscadores”.

2.1 MELISSA OFFICINALIS^{7,8,11,12,13,14}

Nome Popular: Erva-cidreira, Melissa, Citronela-pequena, Anafa, Anafe, Chá-de-frança, Citronela-menor, Capim-cheiroso, Capim cidreira.

Família: Lamiaceae.

Parte utilizada: Folha.

Origem: Europa, região mediterrânea.

Principais constituintes: Ácidos hidroxicinâmicos (ácidos rosmarínico, p-cumárico, caféico e clorogênico), óleo essencial composto por mais de 40% de monoterpenos e mais de 35% de sesquiterpenos, flavonóides, taninos e triterpenos ácidos: Ácido caféico, Ácido Oleanico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, Isoquercitrina.

Indicação: Auxiliar no tratamento sintomático da ansiedade e insônia leve; e no alívio de sintomas gastrintestinais leves, incluindo distensão e flatulência.

Propriedades: Anti-espasmódica, antibactericida, antimicrobiana, antioxidante, antisséptica, antiviral, carminativa, cicatrizante, digestiva, emenagoga, espasmolítico, repelente, sedativa, tônica.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco padronizado a 5% ácido rosmarínico: de 500 mg a 1000 mg.
- Tintura de 2 ml a 6 ml, diluídos em 50 ml de água, uma a três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez e lactação. Não deve ser utilizado por pessoas com hipotireoidismo. Não recomendado em pessoas com úlcera gastroduodenal, síndrome do intestino irritável, doença de Crohn, hepatopatia, epilepsia e doença de Parkinson. É contraindicado em pessoas com glaucoma e hiperplasia benigna de próstata.

Efeitos colaterais Doses elevadas podem reduzir o pulso e provocar leve torpor.

Interações medicamentosas: Pode intensificar a ação de depressores do Sistema Nervoso Central (SNC).

2.2 ERYTHRINA MULUNGU^{7,8,11,12}

Nome popular: Mulungu.

Família: Leguminosae.

Parte utilizada: Casca do caule.

Origem: Brasil.

Principais constituintes: Alcalóides, taninos, Flavonóides e isoflavonóide, erivelutinona, 3'-O-metilsigmoidina, faseolidina e homohesperetina.

Indicação: Calmante, ansiolítico, relaxante muscular, analgésico e antibacteriano.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 0,06% Taninos de 50 mg a 200 mg.
- Tintura: 5 ml a 20 ml diluídos em 50 ml de água, uma a duas vezes ao dia.

Interações medicamentosas: Pelo seu efeito calmante precaução no uso de ansiolíticos e anti-hipertensivos.

2.3 *PASSIFLORA INCARNATA* ^{8,11,12,15,16,17}

Nome popular: Maracujá.

Família: Passifloraceae.

Parte utilizada: Folha.

Origem: América Central e América do Sul.

Principais constituintes: Fitosteróis, heterosídeos cianogênicos, alcaloides indólicos, flavonóides (di-C-heterosídeos de flavonas, vitexina e apigenina) e cumarinas.

Indicação: Ansiedade, insônia leve.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 3% Flavonóides de 250 mg a 1000 mg.
- Pó de 500 mg a 2000 mg.
- Tintura: de 1,5 ml a 6,5 ml, diluídos em 50 ml de água, três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez, lactação e crianças menores de 12 anos. Existem casos de hipersensibilidade, asma ocupacional mediada por IgE e rinite.

Efeitos colaterais: Doses elevadas poderão causar estados de sonolência excessiva.

Interações medicamentosas: Pode potencializar a ação de anti-histamínicos, álcool, analgésicos, pentobarbital, hexobarbital, anticoagulantes e inibidores da monoamina oxidase (MAO). Pode prejudicar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. Anti-inflamatórios não esteroidais aumento do risco de sangramento. Cafeína e efedrina aumento da pressão arterial.

2.4 *PHELLODENDRON AMURENSE* ^{18,19}

Nome popular: Sobreiro chinês.

Família: Rutaceae.

Parte utilizada: Casca.

Origem: Norte da China, Japão, Coreia do Sul e do Norte.

Principais constituintes: Alcalóides isoquinolina, principalmente berberina, magnofloro, palmatina, jatrorrizina, felodendrina e candicina.

Indicação: Anti-inflamatório, imunomodulador, antimicrobiano, anti-hipertensivo, hipoglicemiante e hipolipemiante.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 97% Berberina de 300 mg a 500 mg.

Contra indicações: Lactação.

Efeitos colaterais: Dores de cabeça.

Interações medicamentosas: Pode elevar significativamente a concentração sanguínea da ciclosporina A em receptores de transplante renal. Esta combinação pode permitir uma redução da dosagem de ciclosporina A. Administração simultânea da berberina com uma droga metabolizada via citocromo P450 pode afetar o metabolismo da mesma. Interações com ciclosporina, sildenafil, claritromicina e lovastatina.

3 ANSIEDADE E COMPULSÃO

Em relação ao componente emocional da obesidade, estudos revelam que entre os pacientes com obesidade há uma alta incidência (cerca de 75%) de comportamentos de compulsão alimentar. A ansiedade e o transtorno da compulsão alimentar podem estar associados também ao maior risco de diabetes e outras disfunções metabólicas e psicopatológicas. Para estes pacientes, o tratamento deve incluir terapia multidisciplinar com apoio cognitivo-comportamental, e na fitoterapia, plantas com ação antidepressiva como inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores da monoamina oxidase^{8,19}.

3.1 GARCINIA CAMBOJA ^{8,11,12,20}

Nome popular: Garcínea.

Família: Clusiaceae.

Parte utilizada: Casca do fruto.

Origem: Ásia, sul da África e Polinésia.

Principais constituintes: Ácido hidroxícitrico e compostos fenólicos (bioflavonoides, xantonas e benfenonas).

Indicação: Sacietógeno, queima de gordura, metabolismo de lipídios.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 50% Ácido Hidroxicítrico de 400 mg a 1250 mg, uma hora antes das refeições.
- Tintura de 3 ml a 6 ml, diluídos em 50 ml de água, três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez.

Interações medicamentosas: Dieta rica em fibras reduzem a absorção do ácido hidroxicítrico.

3.2 *GYMNENA SYLVESTRE* ^{7,11,12}

Nome popular: Gimnena.

Família: Apocinaceae.

Parte utilizada: Folha.

Origem: Índia e sul da África.

Principais constituintes: Heterosídeos triterpenos, uma mistura de saponinas chamada como ácido gimnênico.

Propriedades: Hipoglicemiante, antimicrobiana, protetor gástrico. O ácido gimnênico bloqueia a percepção gustativa na língua para carboidratos refinados, glicerol e sacarose.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 75% Ácido Gimnênico de 400 mg a 600 mg.
- Tintura em spray a 20%, borrifar sob a língua duas a três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

Interações medicamentosas: Pode interferir com insulina, glibenclamida e tolbutamida.

3.3 *CROCUS SATIVUS* ^{8,11,12,21}

Nome popular: Açafrão verdadeiro.

Família: Iridaceae.

Parte utilizada: Estigma Floral.

Origem: Ásia ou Grécia.

Principais constituintes: Glucosídeos (picrocrocina); licopeno; zeaxantina; carotenoides (crocina); flavonoides; óleo essencial (safranal).

Indicação: Supressor do apetite, hipolipemiante, afrodisíaco, depressão, dispepsia, cefaleia.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 0,3% Safranól de 88 mg a 177 mg.

Contra indicações: Gravidez.

Interações medicamentosas: Não se recomenda a associação com anticoagulantes.

3.4 *GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA* ^{7,8,11,12,22}

Nome popular: Grifonia.

Família: Leguminosae.

Parte utilizada: Semente.

Origem: Oeste da África.

Principais constituintes: 5-Hidroxitriptofano.

Indicação: Auxilia no tratamento da ansiedade, depressão, insônia, TPM, compulsão alimentar. Tratamento de ansiedade, depressão, fibromialgia, insônia, dores de cabeça crônicas, tensão pré-menstrual e sobrepeso.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 98% 5-HTP de 50 mg a 450 mg.

Contra indicações: O uso de 5-HTP não é recomendado para crianças, pessoas com hipertensão, diabetes mellitus ou com o uso de antidepressivos em mulheres gestantes ou lactantes.

Efeitos colaterais: Pode causar náuseas, constipação, gases e sonolência. Doses acima de 500mg podem causar toxicidades

Interações medicamentosas: Pode aumentar a ação de antidepressivos, inibidores da MAO e fármacos que causam danos hepáticos.

4 REDUTORES DE ABSORÇÃO

Este grupo de plantas geralmente são ricas em fibras alimentares e /ou substâncias que reduzem a absorção de macronutrientes, podendo também levar à saciedade. Contribuem para reduzir a glicemia e controlar os lipídios sanguíneos, além de auxiliar na melhora do funcionamento intestinal¹⁰.

Indicadas para obesidade associada à hiperfagia, dislipidemia e constipação.

4.1 CASSIA NOMAME^{11,12,23}

Nome popular: Cassiolamina.

Família: Fabaceae.

Parte utilizada: Planta inteira.

Origem: África do Sul.

Principais constituintes: Fenóis e flavonóides.

Indicação: Obesidade, hipercolesteremia, reduz a absorção e digestão de gorduras pela ação inibitória da lipase.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 8% Catequinas de 600 mg a 1800 mg, pode ser dividido em 3 vezes ao dia com bastante água e antes das refeições.

Efeitos colaterais: Pode causar diarreia.

Interações medicamentosas: Pode interferir com a absorção de compostos lipossolúveis com a Vitamina A, D, E e K.

4.2 PHASEOLUS VULGARIS^{10,11,12}

Nome popular: Feijão branco.

Família: Fabaceae.

Parte utilizada: Vagem do fruto.

Origem: América.

Principais constituintes: Glicoproteínas (a mais importante é a faseolamina), alfa-galactosídeos, fibras.

Indicação: Síndrome metabólica, obesidade, hipoglicemiante, hipolipemiante.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 6% Inibidor Alfa amilase 200 mg.
- Extrato seco (10:1) de 600mg a 1.500 mg.
- Ingerir junto as principais refeições.

Contra indicações: Pacientes com gota e hiperuricemia devido ao alto teor de purinas.

Efeitos colaterais: Pode provocar flatulência.

Interações medicamentosas: Pode interagir com hipoglicemiantes.

4.3 *CYNARA SCOLYMUS*^{7,10,11,12,23}

Nome popular: Alcachofra.

Família: Asteraceae.

Parte utilizada: Folha.

Origem: Mediterrânea e Norte da África.

Principais constituintes: Cinarina, sais minerais, ácido cafeico, mucilagem, pectina, tanino, ácidos orgânicos, componentes flavônicos glicosilados, enzimas, vitaminas A, B1, B2, C.

Indicação: Desintoxicante. Alívio dos sintomas dispépticos, antiflatulento, antiemético. Auxiliar no tratamento de dislipidemia mista leve a moderada e como colagogo.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 0,5% cinarina de 200 mg a 1200 mg.
- Tintura de 2,5 ml a 5 ml em 75 ml de água, uma a três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez, lactação e obstrução de vias biliares. Não usar em crianças menores de 12 anos.

Efeitos colaterais: Em casos raros podem ocorrer distúrbios gastrintestinais, incluindo diarreia, náuseas e pirose.

Interações medicamentosas: O uso concomitante com diuréticos em presença de hipertensão arterial ou cardiopatias deve ser realizado sob estrita supervisão, dada a possibilidade de haver descompensação da pressão arterial, ou, se eliminação de potássio é considerável, uma potencialização de drogas cardiotônicas. Pode reduzir a eficácia de medicamentos que interferem na coagulação sanguínea, como ácido acetilsalicílico e anticoagulantes cumarínicos.

4.4 *CYAMOPSIS TETRAGONOLOBUS*^{11,12}

Nome popular: Goma guar.

Família: Leguminosa.

Parte utilizada: Endosperma da semente.

Origem: Índia.

Principais constituintes: Considerada uma galactomanana que são polissacarídeos que consistem em um eixo estrutural de manose com grupos laterais de galactose uma goma natural não iônica, constituída principalmente de polissacarídeos hidrofílicos de alto peso molecular, extraído dos cotilédones das sementes.

Indicação: Por ser rica em fibras modera o apetite e auxilia no manejo do colesterol, obesidade e diabetes.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Pó de 1000 mg a 6000 mg, antes ou durante as refeições.
- Cada dose deve ser ingerida com no mínimo, 150 ml de água.

4.5 AMORPHOPHALLUS KONJAC ^{7,11,12}

Nome popular: Glucomannan.

Família: Araceae.

Parte utilizada: Tubérculo.

Origem: Ásia.

Principais constituintes: Polissacarídeo composto por moléculas de D-glucose e D-manose na proporção de 1:16.

Indicação: Obesidade, plenitude gástrica, redução de colesterol e triglicerídeos, hipoglicemiante e constipação.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Pó de 1000 mg a 2000 mg.
- ingerir com, no mínimo, dois copos de água.

Contra indicações: Estenose esofágica ou pilórica. Contra indicado para pacientes com dificuldade de deglutição.

Interações medicamentosas: Se for administrado com outro medicamento, pode reduzir de forma importante a absorção do mesmo. Recomenda-se que não seja tomado concomitantemente com outros medicamentos ou suplementos com efeitos hipoglicemiantes.

4.6 GRACILARIA CONFERVOIDES ^{7,11}

Nome popular: ágar-ágar.

Família: Gracilariaceae e Gigartinaceae.

Parte utilizada: Planta inteira.

Origem: Ásia.

Principais constituintes: Polissacarídeos: agarose e agaro-pectina. Sais minerais: P, Fe, K, CL, I e sais de cálcio. Celulose, anidrogactose, fibras, proteínas.

Indicação: Laxativo suave, absorve água no intestino, aumentando o volume do bolo fecal, excitando por via reflexa as contrações intestinais. Apresenta ação no controle do metabolismo endócrino e provoca aumento da taxa metabólica de iodo.

Forma farmacêutica / dose diária:

- Pó: 500 mg a 1000 mg duas vezes ao dia, antes das refeições, juntamente com dois copos de água.

Contra indicações: Não utilizar em caso de gravidez. Pacientes diabéticos devem consumir com cautela, pois o ágar-ágar pode reduzir a glicemia após as refeições e alterar, conseqüentemente, as necessidades de insulina.

Efeito colateral: Pode levar a obstrução intestinal.

4.7 *PLANTAGO PSYLLIUM* ^{7,10,11,12}

Nome popular: Psyllium.

Família: Plantaginaceae.

Parte utilizada: Sementes.

Origem: Índia, Mediterrâneo e Ásia Ocidental.

Principais constituintes: Mucilagens composta por polissacarídeos solúveis, fitosteróis, triterpenoides e glicosídeos.

Indicação: Laxante (estimula o peristaltismo quando ingerido com água), antidiarreico (ação adsorvente, neste caso não deve ser ingerido com água), diurético suave, hipocolesterolemiantes, hipoglicemiantes, anti-inflamatório, sacietógeno.

Forma farmacêutica/ dose diária:

- Pó de 5000 mg a 10000 mg.
- A dose média sugerida é de 7,5g dissolvidos em 240 ml de água ou suco administrado por via oral 1 – 3 vezes ao dia.

Contra indicações: Não deve ser usado em pacientes com obstrução esofágica, intestinal ou ileal, hipersensibilidade conhecida ou alergia à planta, diabetes mellitus onde o ajuste da insulina é difícil.

Efeitos colaterais: Pode causar flatulência ou sensação de obstrução intestinal quando a ingestão de líquido for insuficiente.

Interações medicamentosas: Deve ser ingerido pelo menos meia hora após os outros medicamentos, para evitar a absorção retardada destes.

Pode reduzir absorção de Ca, Zn, Mg, Cu, Fe e K, vitamina B12, glicosídeos cardíacos e derivados cumarínicos. Foi relatado que a coadministração de psyllium com sais de lítio reduz as concentrações plasmáticas dos sais de lítio e pode inibir sua absorção pelo trato gastrointestinal; também diminui a taxa e a extensão da absorção da carbamazepina. Portanto, a ingestão de sais de lítio ou carbamazepina

e psyllium deve ser separada por um intervalo de tempo. Pessoas com diabetes insulino-dependentes podem necessitar de menos insulina.

5 LIPOLÍTICOS E ANTINFLAMATÓRIOS

A obesidade pode levar a uma condição inflamatória diretamente envolvida na etiologia de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e certos tipos de câncer. Esse processo inflamatório se manifesta de forma sistêmica e é caracterizado por uma reação crônica de baixa intensidade²⁴.

A lipólise é um processo no tecido adiposo pelo qual há degradação de lipídios no tecido adiposo armazenado e mantém a homeostase energética. Ativos lipolíticos podem auxiliar os ácidos graxos a atravessar a matriz mitocondrial onde ocorrerá sua oxidação. Este é um processo oposto ao da lipogênese, promovida, sobretudo pela secreção de glucagon, o hormônio contra regulatório da insulina²⁵.

Estas plantas atuam diretamente nos adipócitos, induzindo a lipólise através da oxidação preferencial de ácidos graxos como fonte de energia para o organismo e reduzem a inflamação por diminuição dos marcadores inflamatórios. São indicadas para pacientes com grande circunferência abdominal e histórico de dificuldade de perda de peso, mesmo em restrição calórica uma vez que o tecido adiposo reduz capacidade de estocar gorduras¹⁰.

5.1 *RUBUS IDAEUS*^{10,12,26}

Nome popular: Raspberry / Framboeseiro, Framboesa, Amora-framboesa.

Família: Rosaceae.

Parte utilizada: Frutos / Folhas.

Origem: Centro e Norte da Europa.

Principais constituintes: Vitamina C, betacaroteno, glutathiona, quercetina e vitamina E.

Indicação: Termogênico e antioxidante.

Forma farmacêutica/ dose diária:

- Extrato seco 98% cetonas de 100 mg a 200 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

5.2 *IRVINGIA GABONENSES*^{11,12}

Nome popular: Manga Africana.

Família: Irvingiaceae.

Origem: África.

Parte utilizada: Semente.

Principais constituintes: Fibras alimentares solúveis.

Indicação: Auxilia no emagrecimento, hipoglicemiante e hipolipemiante.

Forma Farmacêutica / dose diária:

- Extrato seco (10:1) 150 mg a 500 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

5.3 CURCUMA LONGA ^{7,10,11,12,23}

Nome popular: Açafrão.

Família: Zingiberaceae.

Parte utilizada: Rizoma.

Origem: Índia e do sudeste da Ásia.

Principais constituintes: Compostos de curcuminóides (curcumina, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina), responsáveis pela pigmentação dos rizomas (pigmento fenólico de cor amarelo avermelhado), tendo a curcumina como principal substância ativa (60 a 76%), além do carbinol, resina, amido, polissacarídeos, sais de potássio e açúcares.

Indicação: Antioxidante, hepatoprotetor, gastroprotetor, anti-inflamatório, dislipidemia, dispepsia, hipoglicemiante, colescistite, litíase biliar, artrite, artrose, osteoartrite.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 95% curcuminóides de 300 mg a 600 mg.
- A associação com piperina aumenta a biodisponibilidade da curcumina (para cada 100 mg de *Curcuma longa*, adicionar 1 mg de piperina).
- Pó de 1500 mg a 3000 mg.
- Tintura de 1, 5ml a 9 ml, diluídos em 50 ml de água, três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez, lactação e crianças menores de 12 anos.

Efeitos colaterais: Oclusão das vias biliares e úlcera gástrica. Deve ser evitada a exposição solar excessiva quando durante uso do produto. Leves sintomas de boca seca, flatulência e irritação gástrica podem ocorrer.

Interações medicamentosas: Não associar com anticoagulantes ou antiplaquetários. A coadministração com paracetamol pode aumentar a toxicidade deste último, devido a indução de CYP1A2.

5.4 *BOSWELLIA SERRATA* ^{7,11,12,23}

Nome popular: Incenso Indiano, Olíbano.

Família: Burseraceae.

Parte utilizada: Goma resina do tronco.

Origem: Índia, Etiópia, Somália e da península arábica.

Principais constituintes: Óleos-resinas, óleos essenciais, gomas e triterpenóides, entre eles os ácidos boswélicos. A parte de resina possui monoterpenos, diterpenos, triterpenos, ácidos triterpénicos tetracíclico e quatro principais ácidos terpénicos pentacíclico, ou seja, β -boswélico, ácido acetil- β -boswélico ácido, 11-ceto- β -boswélico e ácido acetil-11-ceto- p-boswélico.

Indicação: Asma, doença inflamatória intestinal (Crohn e colite ulcerosa), artrite reumatóide e osteoartrite. Imunomoduladora.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 60% Ácido Boswelico de 400 mg a 1200 mg, durante as refeições.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

Interações medicamentosas: Possível redução da eficácia de alguns anti-inflamatórios, tais como o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno.

5.5 *ZIZIPHUS JUJUBA* ^{23,27,28}

Nome popular: Jujuba.

Família: Rhamnaceae.

Parte utilizada: Semente.

Origem: Ásia.

Principais constituintes: Jujuboside A, jujuboside B, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido araquídico e ácido docosanóico, saponinas, flavonóides e triterpenos, alcalóides.

Indicação: Sedativo, analgésico. Na medicina tradicional chinesa, o fruto e as sementes são utilizados como anti-inflamatórios e antiestresse.

Forma farmacêutica/ dose diária:

- Extrato seco (10:1) de 360 mg a 720 mg.
- Tintura 4 ml a 6 ml, diluídos em 50 ml de água.

Interações medicamentosas: As catequinas presentes no chá verde podem aumentar a citotoxicidade do extrato.

5.6 *ZINGIBER OFFICINALE* ^{7,11,12,23}

Nome popular: Gengibre.

Família: Zingiberaceae.

Parte utilizada: Rizoma.

Origem: Sudoeste da Ásia e do Arquipélago Malaio.

Principais constituintes: Vitaminas do complexo B, vitamina C, flavonoides, constituintes polifenólicos, gingeróis, enquanto a pungência do gengibre seco se deve aos shogaóis, como por exemplo: [6]-shogaol, que é a forma desidratada de [6]-gingerol. O 6-gingerol também conhecido como 5-hidroxi-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) decan-3-ona.

Indicação: Gripes, resfriados, bronquite, inflamação na garganta, digestão lenta, gastrite, processos inflamatórios articulares, náuseas e vômitos. Termogênico, anti-agregante, anti-inflamatório.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 5% Gingerol de 250 mg a 1.000 mg.
- Pó de 250 mg a 3.000 mg.
- Tintura de 2,5 ml a 7,5 ml, diluídos em 50 ml de água.

Contra indicações: Evitar doses elevadas na gravidez.

Interações medicamentosas: Uso simultâneo com Atorvastatina pode causar dano hepático. Não usar com anticoagulantes e no caso de litíase biliar.

5.7 *CITRUS SINENSIS* ^{12, 28}

Nome popular: Laranja vermelha, laranja moro.

Família: Rutaceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: Ásia Oriental.

Principais constituintes: Bioflavonóides, antocianinas, ácido ascórbico e ácidos hidroxicinâmicos.

Indicação: Antioxidante, redução de colesterol total e triglicérideo, gordura abdominal e na esteatose hepática, termogênico.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco (Antocianinas 0,9% + Flavononas 2,2% + Ácido Hidroxi-cinâmicos 1%) de 400 mg a 500 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

Efeitos colaterais: Palpitações, insônia, pode elevar a pressão arterial.

5.8 *GARCINIA MANGOSTANA* ^{11,12, 28}

Nome popular: Mangostão.

Família: Clusiaceae (Guttíferae).

Origem: Tailândia.

Parte utilizada: Pericarpo do fruto.

Principais constituintes: Xantonas, principalmente a mangostina, taninos, proantocianidinas e polissacarídeos.

Indicação: Antioxidante, lipolítica, anti-inflamatória.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 10% Alfa Mangostina 600 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

6 CIRCULATÓRIAS E VENOTÔNICA

O paciente com obesidade constantemente refere edema de membros inferiores, inchaço e dores nas pernas, além da presença constante de vasos sanguíneos aparentes, o que sugere uma circulação sanguínea prejudicada^{10, 28}.

As plantas medicinais deste grupo atuam na melhora da circulação sanguínea por meio de estimulação periférica.

6.1 *CENTELLA ASIÁTICA* ^{7,11,12, 28}

Nome popular: Centella, Gotu Kola.

Família: Apiaceae.

Parte utilizada: Planta toda.

Origem: Índia.

Principais constituintes: Ácidos triterpênicos (ácido asiático, ácido madecássico e ácido asiaticosídeo); flavonóides (kampferol, quercetina, 3–glucosil–kampferol); ácidos graxos (ácidos linoleicos, lignocérico, linolênico, oleico, palmítico, elaídico e esteárico); alcalóides; saponinas; óleos essenciais; cânfora; cineol; açúcares; sais minerais; aminoácidos; resinas.

Indicação: Insuficiência venosa nos membros inferiores, edema, microangiopatia, aterosclerose, cicatrizante.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 2% Polissacarídeos de 100 mg a 300 mg (60 a 120 mg de asiaticosídeo).
- Tintura de 1,5 ml a 4 ml, diluídas em 50 ml de água.

Contra indicações: Gravidez. Devido à presença de taninos não deve ser usada por longos períodos por via oral em casos de gastrite ou úlcera gastroduodenal. Não deve ser usada em casos de epilepsia e hiperlipedemia.

6.2 *HIBISCUS SABDARIFFA* ^{11,12,28}

Nome popular: Hibisco.

Família: Malvaceae.

Parte utilizada: Flor.

Origem: Ásia tropical e Sudão.

Principais constituintes: Antocianidinas, polissacarídeos mucilaginosos, ácidos orgânicos.

Indicação: Vasodilatador periférico, angioprotetor, diurético, hipoglicemiante, carminativo, anti-inflamatório.

Forma farmacêutica / dose diária:

- Extrato seco 5:1 – 100 mg a 300 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

6.3 *EQUISETUM ARVENSE* ^{7,11,12,28}

Nome popular: Cavalinha.

Família: Equisetaceae.

Parte utilizada: Partes aéreas.

Origem: Europa (região Ártica até ao sul), Norte de África, Sul da Ásia e da América.

Principais constituintes: Ácido sílico, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, manganês e enxofre. Flavonóides. Triglicerídeos. Alcalóides. Ácidos orgânicos. Saponinas. Pequena quantidade de óleos, substâncias amargas, vitamina C e taninos

Indicação: Diurético, remineralizante (tecido ósseo em fraturas). Distúrbios urinários leves e como diurético suave nos casos de retenção hídrica e edema.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 0,01-0,06% Isoquercitrosídeo de 400 mg a 1000 mg.
- Tintura de 10 ml a 30 ml, diluídos em 50 ml de água.

Contra indicações: Gastrite e úlcera gastroduodenal. Não utilizar na gestação e lactação. Crianças menores de 12 anos.

Efeitos colaterais: Em excesso pode provocar carência de vitamina B1 (tiamina).

Interações medicamentosas: Pode haver interação com digitálicos e glicosídeos cardioativos, devido à perda de potássio associada ao efeito diurético. Precaução com anti-hipertensivos. Pacientes que apresentam insuficiência renal crônica e que fazem uso de medicamentos que alteram níveis de potássio, pode causar hipercalemia. Pode inibir a enzima CYP1A2, interferindo possivelmente com fármacos metabolizados por essa via.

6.4 *AESCULUS HIPPOCASTANUM* ^{7,11,12,28}

Nome popular: Castanha da Índia.

Família: Hippocastanaceae.

Parte utilizada: Semente.

Origem: Península Balcânica, norte da Grécia.

Principais constituintes: Saponinas (escina), triterpenóides, flavonóides, esteróis, antocianidinas, cumarinas, taninos, glicosídeos e óleos essenciais.

Indicação: Insuficiência venosa crônica, edemas, varizes, sequelas de flebite, tromboflebite, hemorroidas.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 30% da escina de 100 mg a 400 mg.
- Tintura de 2 ml a 10 ml, diluídos em 50 ml de água.

Contra indicações: Insuficiência hepática e renal. Não utilizar na gestação e na lactação.

Efeitos colaterais: Pode ocorrer irritação do aparelho digestivo.

Interação medicamentosa: Pode interferir com anticoagulantes. Intensifica o efeito do sene. Aumenta a nefrotoxicidade da gentamicina. A escina pode interferir no metabolismo de outros medicamentos pela sua afinidade com proteínas plasmáticas. Não associar a sais alcalinos, ferro, iodo e taninos.

6.5 *OPUNTIA FICUS-INDICA* ^{10,12, 28,29}

Nome popular: Figo-da-Índia.

Família: Cactaceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: México.

Principais constituintes: Pectina, taninos, carotenóides, bataxantinas, vitamina C, ácido cítrico, sais minerais, sacarose e fibra.

Indicação: Hipoglicemiante, hipolipemiante, antioxidante e diurética.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 10% Betaína e 0,06% Indicaxantina de 500 mg a 1000 mg
- se for associado a outras plantas ou 2000 mg isolado.

Interações medicamentosas: Pode interagir com hipoglicemiantes.

6.6 MELILOTUS OFFICINALIS^{12,28}

Nome popular: Trevo amarelo.

Família: Fabaceae.

Parte utilizada: Flores e folhas.

Origem: Europa e Ásia.

Principais constituintes: Cumarina, principalmente melilotosídeo, cumarinas substituídas (umbeliferona e escopoletina), flavonóides, saponinas, óleo essencial, ácidos fenólicos.

Indicação: Melhora a circulação periférica, aumenta o retorno venoso e melhora o fluxo linfático, reduz o edema inflamatório e congestivo, carminativo, antiespasmódico, hemorroidas, veias varicosas.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 3% Cumarina de 200 mg a 400 mg.

Contra indicações: Úlcera gástrica ou duodenal. Evitar em pacientes com insuficiência hepática ou enzimas hepáticas elevadas.

Efeitos colaterais: Em doses elevadas, tem um ligeiro efeito narcótico. Se ingerido com álcool, pode causar lesões gastrointestinais.

Interações medicamentosas: Cautela ao prescrever com varfarina e ácido acetilsalicílico.

7 TERMOGÊNICOS

O exercício e o controle da ingestão de calorias são reconhecidos como os principais mecanismos para lidar com o excesso de peso corporal. Entende-se por termogênese a produção fisiológica de calor no organismo, consequente ao metabolismo glicolítico. O calor é necessário para manter a temperatura corporal e para sua produção há gasto energético. No entanto, sabe-se que os mecanismos de controle da termogênese oferecem muitos pontos positivos de intervenção³⁰.

Este grupo de plantas medicinais possuem constituintes naturais termogênicos das plantas que oferecem meios para auxiliar no controle de peso através do aumento a taxa metabólica basal e a termogênese (via aumento endógeno de calor)¹⁰.

7.1 *CAMELIA SINENSIS* ^{7,10,11,12,28,31}

Nome popular: Chá verde.

Família: Theaceae.

Parte utilizada: Folhas aquecidas, imediatamente após a colheita.

Origem: Ásia Continental e Indonésia.

Principais constituintes: Proteínas, glicídios, ácido ascórbico, vitaminas do complexo B e bases púricas, especialmente, cafeína, polifenóis: monosídeos de flavonóis e flavonas, catequinas e epicatequinas livres e esterificados pelo ácido gálico (epigallocatequina galato), produtos de condensação e taninos.

Indicação: Antioxidante, antimutagênico, anticancerígeno, dislipidemias, fadiga crônica. Reduz a incidência de doenças crônicas como disfunções cardiovasculares e câncer; - antioxidante; - antialérgico; - antibacteriana.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 50% Polifenóis de 100 mg a 600 mg.

Contra indicações: Gravidez, lactação.

Efeitos colaterais: Pode causar insônia e aumentar a pressão arterial. Os taninos podem diminuir a absorção de Ferro e Vitamina C.

Interações medicamentosas: Com os inibidores da MAO, com os inibidores da recaptção de serotonina (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina e citalopram) e com as xantinas. Pois potencializa a hiperexcitabilidade. Com os digitálicos, potencializa a sua toxicidade. Com a tiamina e a niacina, pode alterar a utilização da tiamina e aumentar a excreção urinária da niacina.

7.2 *IILEX PARAGUARIENSIS* ^{7,10,11,12,2,32}

Nome popular: Erva mate.

Família: Aquifoliaceae.

Parte utilizada: Folha.

Origem: América do Sul.

Principais constituintes: Metilxantinas (principalmente cafeína), ácido clorogênico, flavonóides (quercetina, rutina, kaempferol), saponinas, taninos.

Indicação: Antioxidante, estimulante, digestivo, hepatoprotetor, diurético, hipolipemiante. Auxiliar no tratamento da obesidade.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco (20:1) 3 a 10% Cafeína de 100 mg a 500 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação. Cuidado com pacientes com ansiedade, tremores, sensíveis a cafeína, hipertensos, com taquicardia e distúrbios do ritmo cardíaco.

Interações medicamentosas: Pode aumentar a ação do ácido acetilsalicílico, paracetamol, agonistas adrenérgicos, diuréticos e teofilina. Pode diminuir a ação dos benzodiazepínicos. Altera os níveis de catecolaminas e aumenta o tempo de protombina. Com inibidores da MAO pode causar crise hipertensiva. Pode diminuir a ação de betabloqueadores.

7.3 *CITRUS AURANTIUM* ^{7,11,14,23}

Nome popular: Laranja amarga.

Família: Rutaceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: Ásia Oriental.

Indicação: Dispneia, palpitação, perturbações digestivas em geral. Aumenta gasto calórico e da lipólise.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 6% sinefrina de 200 mg a 600 mg.
- Tintura de 2,5 ml a 6 ml, diluídos em 50 ml de água.

Contra indicações: Gravidez e lactação. Fotos sensibilização em indivíduos sensíveis. O extrato a 30% de sinefrina não deve ser tomado por hipertensos ou que tenham arritmias cardíacas.

Interações medicamentosas: Não associar com inibidores da MAO e cautela com pacientes em uso de ciclosporina, pode aumentar sua absorção.

7.4 *CAPSICUM ANNUUM* ^{10,11,12,33}

Nome popular: Pimenta cayena.

Família: Solanaceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: Continente Americano.

Principais constituintes: Capsaicina, dihidrocapsaicina, nor-dihidrocapsaicina; pigmentos carotenóides; Vitamina C, Proteína.

Indicação: Anti-inflamatório, termogênico, gastroprotetor.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 40% Capsinóides de 6 mg a 9 mg.
- Tintura de 0,3 ml a 1 ml., diluídos em 50 ml de água duas vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

Interações medicamentosas: O capsicum pode interferir com inibidores da MAO e com drogas anti-hipertensivas (pelo aumento da secreção catecolaminérgica). Também pode aumentar o metabolismo de determinadas drogas a nível hepático, e se tem observado um aumento da atividade das enzimas G6PD e lipoproteína lípase.

7.5 *COFFEA ROBUSTA* ^{11,12,28}

Nome popular: Café verde.

Família: Rubiaceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: África.

Principais constituintes: Cafeína, a teobromina e teofilina, os taninos e flavonoides e o ácido clorogênico, onde se destaca o ácido 5 cafeoilquínico. Elementos presentes no café verde como cálcio, magnésio e potássio, também contribuem para os seus benefícios na saúde nomeadamente, na prevenção e estabilização da hipertensão.

Indicação: Auxilia no tratamento da obesidade, antioxidante, estimulante, hipotensora.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 45% Ácido Clorogênico de 100 mg a 600 mg.

Efeitos colaterais: Ansiedade, insônia, hipertireoidismo, gastrite crônica e úlceras duodenais e em crianças, sobretudo se sofrerem de hiperatividade.

7.6 *EVODIA RUTAECARPA* ^{12,28}

Nome popular: Wu zhu yu.

Família: Rutaceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: Norte da China e Coreia.

Principais constituintes: Evodiamina (alcalóide) mínimo de 30%, dehydroevodiamine e rutaecarpina.

Indicação: Termogênica, anti-inflamatória, analgésica e diurética.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 30% Evodiamina de 10 mg a 40 mg.

Contra indicações: Gravidez e lactação.

8 ADAPTÓGENOS

Plantas adaptógenas possuem capacidade de aumentar a resistência não específica de um organismo ao estresse, aumentando sua capacidade de se adaptar e sobreviver. Os mecanismos de ação dos adaptógenos estão especificamente relacionados à atividade protetora do estresse e ao aumento da adaptabilidade do organismo. Consequentemente, exibem efeitos benéficos polivalentes contra inflamação crônica, aterosclerose, comprometimento cognitivo neurodegenerativo, distúrbios metabólicos, câncer e outras doenças relacionadas ao envelhecimento. Os usos atuais e potenciais dos adaptógenos estão principalmente relacionados à fadiga induzida pelo estresse, a função cognitiva, doenças mentais e distúrbios comportamentais^{34, 35,36}.

O estresse crônico tem sido associado a várias doenças, incluindo a obesidade. Diversos estudos sugerem que o uso de plantas com propriedades adaptógenas podem ser utilizadas no controle de peso em adultos sob estresse crônico^{34, 35,37}.

Este grupo de plantas medicinais têm como ação a melhora da disposição e o fortalecimento do sistema imunológico. Podendo ser usadas com todos os pacientes com obesidade, a escolha de qual planta adaptogênica usar irá depender do perfil do paciente e das comorbidades associadas à obesidade⁸.

8.1 RHODIOLA ROSEA ^{11,12,28}

Nome popular: Rodiola.

Família: Crassulaceae.

Parte utilizada: Raiz.

Origem: Ártico, montanhas da Ásia Central e Europa.

Principais constituintes: Óleo essencial; monoterpenos; álcoois monoterpênicos e seus glicosídeos (rodiolosídeos A-E); triterpenos; glicosídeos cianogênicos e salidrosideos.

Indicação: Adaptogênico, antidepressivo, antioxidante, tônico, imunomodulador, cardioprotetor. Combate fadiga mental, estresse, ansiedade.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 3% Salidrosideos de 200 mg a 600 mg.
- Ingerir com o estômago vazio, em jejum, ou antes, do jantar. Nas primeiras semanas de uso evitar a ingestão à noite, pode alterar o sono.

Contra indicações: Gravidez e lactação por falta de estudos. Não utilizar em pacientes com depressão bipolar, pode despertar crises maníacas.

8.2 *WITHANIA SOMNIFERA* ^{11,12,28, 35}

Nome popular: Ashwaganda, ginseng indiano.

Família: Solanaceae.

Parte utilizada: Raiz.

Origem: Índia.

Principais constituintes: Alcalóides, lactonas esteroidais (chamadas withanolídeos), e glicosídeos acilestéris (chamados sitoindosídeos). Mistura de ácidos graxos tem sido isolada. Atualmente, 16 alcalóides e mais de 30 withanolídeos têm sido isolados e caracterizados. Algumas das lactonas extraídas destas espécies (Withaferina-A e withanolídeos D e E) têm propriedades citotóxicas interessantes (em modelos animais e in vitro).

Indicação: Imunoestimulante, anti-inflamatória, antioxidante, estresse, ansiedade, fadiga, transtornos cognitivos, artrite, artrose.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 2,5% Withanolídeos e Alcalóides de 300mg a 1000mg.

Contra indicações: Gravidez, uso concomitante com ansiolíticos pode levar a sonolência.

8.3 *PANAX GINSENG* ^{8,11,12,27}

Nome popular: Ginseng coreano.

Família: Araliaceae.

Parte utilizada: Raiz.

Origem: China, Indochina, Coreia, Vietnã e Japão.

Principais constituintes: Saponinas triterpênicas, chamada ginsenosídeos, polissacarídeos, óleo essencial, diacetilenos, peptídeos, trilinoleína e outros lipídeos, e arginina.

Indicação: Adaptogênico, tônico, imunomodulador, promove a atividade cognitiva, antioxidante, cardiotônico, coadjuvante no manejo do diabetes tipo 2, afrodisíaco, atividade estrogênica.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 10% Ginsenosídeo de 80 mg a 160 mg.
- Tintura de 3 ml, diluídos em 50 ml de água, três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez e lactação. Usar por no máximo três meses.

Interações medicamentosas: Aumento de hepatotoxicidade com o quimioterápico imatinibe. Aumento dos efeitos colaterais da nifedipina. Efeito aditivo na ação dos estrogênios, falha nos períodos menstruais, sangramentos pós-menopausa, aumento de mama em homens, dificuldade na manutenção da ereção, aumento da libido. Redução nos efeitos anticoagulantes da Varfarina. Aumento do risco de sangramento com antiplaquetários. Diminuição da efetividade de bloqueadores do canal de cálcio. Inibidores da MAO promoção de insônia, tremor, intensificação da depressão, agitação e cefaleia. Hipoglicemiantes pode aumentar o risco de hipoglicemia. Redução da efetividade de analgésicos opioides. O ginseng poderá aumentar ou reduzir a pressão sanguínea. Alimentos como café, chás, chocolates etc. podem aumentar o efeito estimulante. Elevação dos fármacos que utilizam o sistema enzimático P450 no sangue.

8.4 *SCHISANDRA CHINENSIS* ^{23,38}

Nome popular: Wu Wei Zi, Magnólia Chinesa.

Família: Schisandraceae.

Parte utilizada: Fruto.

Origem: China.

Principais constituintes: Lignanas (esquizandrina, desoxisquizandrina, gomisina N, gomisina A e (\pm) γ -esquizandrina), ácido nigranoico, lenhanos, açúcares, ácidos orgânicos, resina, pectina, esteróis, fosfolipídios, taninos, vitaminas C e E, oligoelementos, óleo volátil e ácido cinâmico.

Indicação: Adaptogênico, calmante e no tratamento contra a insônia e fadiga e também com capacidade de aumentar a memória, vasodilatador suave, hepatoprotetor, refrescante, antitússico.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 10% Schisandrina de 250 mg a 500 mg, junto com as principais refeições.

Contra indicações: Gravidez.

Efeitos colaterais: Altas doses podem causar agitação e insônia.

8.5 ANGELICA SINENSIS^{7,12,23,28}

Nome popular: Dong quai, angelica chinesa.

Família: Apiaceae.

Parte utilizada: Raiz.

Origem: Ásia - Japão e China.

Principais constituintes: Monoterpenos, ácidos orgânicos; ácidos fenólicos; princípios amargos; açúcares; taninos; resina; flavononas. O óleo essencial do fruto é rico em felandrenos, cumarinas e furanocumarinas.

Indicação: Possui atividade fitoestrogênica, indicada em irregularidades menstruais, como oligomenorréia, tensão pré-menstrual, dismenorréia. Anemia, constipação intestinal. Ação relaxante dos músculos lisos. Imunoduladora.

Forma farmacêutica/dose diária:

- Extrato seco 1% Ligustilide de 100 mg a 600 mg.
- Tintura de 4 ml a 8 ml, diluídos em 50 ml de água, três vezes ao dia.

Contra indicações: Gravidez e lactação. Precaução em diarreias.

Efeitos colaterais: Foto sensibilidade, sedação em altas doses.

Interações medicamentosas: Terapias com anticoagulantes e com outras plantas ou drogas fotossensibilizantes.

9 SUGESTÕES DE FORMULAÇÕES

1. Uso oral:

Citrus aurantium ES (6% de sinefrina) fruto200 mg

Rhodiola rosea ES (3% de salidrosideo) raiz200 mg

Mande – 60 doses

Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia.

*acelera o metabolismo e reduz ansiedade.

2. Uso oral:

Capsicum anumm ES (40% de capsainóides) fruto3 mg

Angelica sinensis ES (1% de Ligustilide) raiz 100 mg

Mande – 90 doses

Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia. (no máximo até às 17h)

*acelera o metabolismo e controla o ciclo menstrual.

3. Uso oral:

<i>Camellia sinensis</i> ES (50% de polifenóis) folha	300 mg
<i>Citrus aurantium</i> ES (6% de sinefrina) fruto.....	300 mg
<i>Schizandra chinensis</i> ES (10% Schisandrina) raiz	250 mg

Mande – 60 doses

Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia. (no máximo até às 17h)

*acelera o metabolismo e controla a ansiedade e insônia.

4. Uso oral:

<i>Phaseolus vulgaris</i> ES (1:10) semente	220 mg
<i>Cynara scolymus</i> ES (0,5% de cinarina) folha.....	200 mg

Mande – 60 doses

Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia.

*reduz absorção de gordura e carboidrato e ajuda no funcionamento intestinal.

5. Uso oral:

<i>Evodia rutaecarpa</i> ES (30% de evodiamina) fruto	30 mg
<i>Panax ginseng</i> ES (10% ginsenosídeos) raiz.....	60 mg

Mande – 30 doses

Posologia: Ingerir uma dose ao dia.

* acelera o metabolismo, reduz a absorção de gorduras e melhora a disposição.

6. Uso oral:

<i>Opuntia ficus indica</i> ES (10% Betaína e 0,06% Indicaxantina)	500 mg
<i>Curcuma longa</i> ES (95% de curcuminóides)	100 mg

Mande – 60 doses

Posologia: Ingerir uma dose, 30 minutos antes das duas principais refeições do dia.

* reduz inflamação e edema.

7. Uso oral:

Phellodendron amurense ES (97% berberina) casca500 mg

Erythrina mulungu ES (4:1) casca200 mg

Mande – 60 doses

Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia. Sendo a última ao deitar.

*reduz o estresse e melhora a insônia.

8. Uso oral:

Garcinia cambogia ES (60% de ác. hidroxicitrico) fruto200 mg

Griffonia simplicifolia ES (98% de 5HTP) semente50 mg

Mande – 60 doses

Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia uma hora antes das principais refeições.

*controle da compulsão e melhora do humor.

REFERÊNCIAS

- WEISHEIMER N. et al. Fitoterapia como alternativa terapêutica no combate à obesidade. Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança. João Pessoa: *Facene*. v. 1. n. 13, p. 103 – 111, 2015.
- CAMARGO, S. de, & Pereira, V. B. de L. (2013). A prática da Fitoterapia pelo Nutricionista – algumas reflexões. Revista Da Associação Brasileira De Nutrição - RASBRAN, 5(1), 69-72.
- ANS - Agência Nacional De Saúde Suplementar. Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira. 1ed. Rio de Janeiro: ANS. 2017.
- ANVISA, Brasil. Resolução RDC nº 26, de maio/2014 - Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS – PNPIC-SUS / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- FIUT, MA, et al. A Prática clínica em fitoterapia magistral: uma experiência interprofissional da Associação Brasileira de Fitoterapia. *Vittalle*. v. 30, n. 1 (2018) 152-158.
- SAAD, G. et al. (Org.) *Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- FIUT, M.A. Transtornos Alimentares e fitoterapia. In: Associação Brasileira de Nutrição; Hordonho Aac, Coppini LZ, Fidelix MSP, organizadoras. PRONUTRI Programa de Atualização em Nutrição Clínica: Clico 8, Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2019. p. 129-58. (Sistema de Educação Continuada a Distância; v.2).
- BRASIL, Anvisa. Farmacopeia Brasileira. Vol.II- Monografia de Plantas Medicinais, 6.ed. Brasília, 2019.
- ARAUJO, E.M.Q. (Org.) et al. *A síndrome metabólica e suas implicações clínicas*. 1ª ed. Salvador: Eduneb, 2018.
- ALONSO, JORGE. *Tratado de fitofármacos e nutracêuticos*. Tradução Luciano Prado da Silva, Maria Edith Barbagelata et. al. 1ª. edição. São Paulo. AC Farmacêutica, 2016.
- GONZATTO, A. L.; SILVA, D. M *Caminhoá A casa da Fitoterapia Magistral*. Rio de Janeiro: CJT Comunicação e Tecnologia, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. v.2.
- CASES J. Leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterr J Nutr Metab*. 2010; 4(3):211-218
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais do Brasil: Nativas e Exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

APPEL K, et al. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res.* v.25, n.6, p.838-43, 2010.

MOVAFEGH A & al. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008 Jun; 106 (6):1728-32.

COURTNEY MCCUEN-WURST, et al. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1411(1):96-105.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. v.4.

SANTOS ACS, Alvarez MS, Brandão PB & Silva AG. *Garcinia cambogia* – uma espécie vegetal como recurso terapêutico contra a obesidade? *Natureza on line.* v. 5, n.1, p. 37-43, 2007. [on line] <http://www.naturezaonline.com.br>

GHAJAR, A; S. et al; *Crocus sativus* L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial; Published online: 2016

RONDANELLI M, et al. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of *Griffonia simplicifolia* extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration. *Eat Weight Disord.* v.17, n.1, p.22-8, 2012.

BOTSARIS, ALEXANDROS SPYROS e colaboradores. *Fitoterapia Chinesa e Plantas Brasileiras.* Icone Editora, 2002.

SILVA, RMV DA. Et al. Efeitos da fonoforese com gel de ativos lipolíticos na adiposidade abdominal Effects of phonophoresis gel lipolytic assets in abdominal adiposity. *O Mundo da Saúde, São Paulo* - 2014;38(4):369-374.

LOPES, A B. et al. Lipolysis and lipases in white adipose tissue - An update. *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Aug;59(4):335-42.

GHALAYINI, I. F.; Al-ghazo, m. A.; Harfeil, m. N. A. Prophylaxis and therapeutic effects of Raspberry (*Rubus idaeus*) on renal stone formation in Balb/c mice. *Intern Braz J Urol*, v. 37, n. 2, p. 259–266, 2011.

BONE, K.; MILLS, S. – Principles and Practice of Phytotherapy. Churchill Livingstone Elsevier, 2^a Ed., 1076 pg, 2013.

GONÇALVES, JULIANA DA SILVEIRA (Org.). *Manual de Prescrição de Fitoterápicos pelo Nutricionista.* Porto Alegre: Editora Atheneu, 2019.

PADILLA-CAMBEROS, E; et al. Hypocholesterolemic Effect and In Vitro Pancreatic Lipase Inhibitory Activity of an *Opuntia ficus-indica* Extract. *Biomed Research International.* United States, 2015.

STOHS, SJ. et al. A Review of Natural Stimulant and Non-stimulant Thermogenic Agents *Phytother Res.* 2016 May;30(5):732-40.

FU QY, et al. Antidiabetic Effects of Tea. *Molecules* v.22, n.5, p.1-19, 2017.

LIMA NS, et al. Effects of *Ilex paraguariensis* (yerba mate) treatment on leptin resistance and inflammatory parameters in obese rats primed by early weaning. *Life Sci*, v.115, n.1-2, p. 29-35, 2014.

ZHANG S. et al. Capsaicin Reduces Blood Glucose by Increasing Insulin Levels and Glycogen Content Better than Capsiate in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *J. Agric. Food Chem.*, 2017.

DEUTSCH, G.; SILVA, D. M. *Aprendendo a formular: um novo olhar sobre sua prescrição*. Editora 5W, 2017.



ROCHA, ADERSON MOREIRA DA. *A Tradição do Ayurveda*. Editora Águia Dourada, 2010.

PANOSSIAN, A. Understanding adaptogenic activity: specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Aug;1401(1):49-64.

CHOUDHARY, D. et al. Body Weight Management in Adults Under Chronic Stress Through Treatment With Ashwagandha Root Extract: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Jan;22(1):96-106.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2007. v.3.

ANÁLISES CRÍTICAS SOBRE AS MODALIDADES DIETÉTICAS EM SOBREPESO E OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-017

Fernanda Mattos

Nutricionista do Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do HUCFF/UFRJ.
Doutora em Ciências Nutricionais pelo Instituto de Nutrição Josué de Catsro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Ciências pelo Programa de pós-graduação em Clínica Médica da faculdade de Medicina da UFRJ
Especialista em Nutrição Clínica pela UFRJ

Vívian Coimbra

Mestrado em Nutrição Clínica pela UFRJ
Especialista em Nutrição Clínica pela UFRJ
Membro coeso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) e da International Federation for the surgery of obesity and metabolic disorders (IFSO).

RESUMO

O crescimento exponencial da obesidade a nível mundial, somado à complexidade do seu controle, tem sido associado ao constante surgimento de diferentes estratégias visando a perda de peso, que recebem atenção das mídias. Essa prática merece atenção devido aos inúmeros riscos associados à divulgação de condutas que não apresentem grau de evidência e segurança suficientes para sua aplicabilidade, favorecendo o aumento da vulnerabilidade do indivíduo. Visando contribuir para análise crítica sobre abordagens nutricionais no controle de sobrepeso e obesidade, este capítulo possui o objetivo de sintetizar evidências científicas sobre aplicabilidade, eficácia e possíveis consequências das modalidades dietéticas mais pesquisadas na literatura, conforme a seguir: dietas à base de plantas - *Plant Based Diet* (PBDs), vegetariana, vegana, mediterrânea, Jejum Intermitente (JI), com baixo teor de carboidratos - *Low Carb* (LC), com muito baixo teor de carboidratos (cetogênica), paleolítica, *SIRT* (que favorece a ativação de sirtuínas) e dieta da zona - *Zone Diet*.

Palavras-chave: Obesidade, Dieta, Padrão dietético, Perda de peso.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública global¹⁻⁴ e sua prevalência mundial dobrou desde 1980, triplicando entre 1975 e 2016². A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou em 2016, 1,9 bilhão de homens e mulheres com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25,0 e 29,9 Kg/m² e 650 milhões com IMC igual ou superior a 30 Kg/m², correspondendo a 13% da população. A projeção até 2025, é de 2,3 bilhões de adultos com obesidade e mais de 700 mil com diagnóstico de sobrepeso em todo o mundo⁵. No Brasil, o percentual de indivíduos que apresentam acúmulo excessivo de gordura corporal aumentou 67,8% no período entre 2006 e 2018⁶.

Por se tratar de uma doença crônica não transmissível, metabólica, complexa e de caráter inflamatório e multifatorial⁷, a obesidade pode contribuir para alterações endocrinometabólicas, redução da qualidade de vida e acréscimo da morbimortalidade. Seu desenvolvimento e progressão é

considerado fator de risco para resistência à insulina e doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), incluindo Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), Síndrome Metabólica (SM), Doenças Cardiovasculares (DCVs)^{1,4,8}, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), esteatose hepática não alcoólica, alguns tipos de câncer e doenças renais crônicas⁴.

O IMC elevado tem sido associado à fatores genéticos, ambientais e estilo de vida, especialmente no que se refere ao sedentarismo e hábitos alimentares desbalanceados, caracterizados pelo excesso de produtos industrializados, lipídios saturados e trans, açúcares, bebidas adoçadas e refrigerantes, além de serem comumente pobres em fibras dietéticas e micronutrientes⁹⁻¹¹. Modificações na função e na composição da microbiota intestinal, também parecem contribuir para o estado inflamatório, desregulação da ingestão alimentar e excesso de peso corporal¹².

Com o avanço da ocidentalização e da epidemia de sobrepeso e obesidade, o debate sobre quais seriam as melhores condutas dietéticas para prevenção e tratamento dessas condições clínicas se intensificou nos últimos anos⁴. Nesse cenário, “dietas da moda” se tornaram populares com influenciadores da mídia moderna e, conforme foram sendo conhecidas pela população em geral, tiveram adaptações de acordo com necessidades individuais e, muitas vezes, sem acompanhamento profissional. Conseqüentemente, essas modalidades dietéticas foram se distanciando de suas regulamentações originais baseadas em estudos científicos e protocolos, resultando em potencial prejuízo à saúde.

Visando contribuir para análise crítica sobre abordagens nutricionais no tratamento de sobrepeso e obesidade, este capítulo possui o objetivo de sintetizar evidências científicas robustas sobre aplicabilidade, eficácia e possíveis conseqüências das modalidades dietéticas mais pesquisadas na literatura, conforme a seguir: dietas à base de plantas - *Plant Based Diet* (PBDs), vegetariana, vegana, mediterrânea, Jejum Intermitente (JI), com baixo teor de carboidratos - *Low Carb* (LC), com muito baixo teor de carboidratos (cetogênica), paleolítica, *SIRT* (que favorece a ativação de sirtuínas) e dieta da zona - *Zone Diet*.

2 PLANT BASED DIET / VEGETARIANA / VEGANA

As dietas baseadas em vegetais, conhecidas como PBDs incluem uma ampla variedade de padrões dietéticos, que são caracterizados por uma redução ou restrição na ingestão de alimentos de origem animal e pela promoção da ingestão de alimentos de origem vegetal, como frutas, vegetais, oleaginosas, leguminosas e grãos. Entre as dietas baseadas em vegetais, as dietas vegetarianas estritas, também conhecidas como dietas veganas, são definidas pela exclusão de todos os produtos de origem animal, incluindo laticínios, ovos e mel; as lacto-vegetarianas restringem a ingestão de alimentos para animais, exceto laticínios; as ovo-lacto-vegetarianas excluem carnes, frutos do mar e aves, mas

incluem ovos e laticínios; e pesco-vegetarianos ou pescetarianos são semelhantes aos lacto-ovo-vegetarianos, mas incluem peixes⁵.

Segundo uma pesquisa do IBOPE, houve um crescimento histórico no número de vegetarianos no Brasil de 8% em 2012 para 14% em 2018, representando em torno de 29 milhões de brasileiros adeptos a esta modalidade dietética. E quanto ao número de veganos na nossa população? Não temos estes dados, mas estudos realizados no Instituto *Harris Interactive* nos Estados Unidos e Instituto Ipsos MORI no Reino Unido mostram que em torno de 30% dos vegetarianos se declaram veganos. Desta forma, levando em consideração esses dados, se temos 29 milhões de pessoas que se consideram vegetarianas, cerca de 7 milhões de nossa população podem se considerar veganas¹⁴.

Quanto à prevalência de obesidade na população vegetariana é observado que indivíduos adeptos as dietas vegetarianas, veganas ou à base de plantas possuem menor prevalência de sobrepeso e obesidade, perda de peso mais acentuada e um menor risco de DCVs comparado a não vegetarianos¹⁵. Além disso, foram encontradas evidências robustas sobre os efeitos benéficos de curto a moderado prazo de dietas à base de plantas versus dietas convencionais (duração ≤ 24 meses) no status de peso, metabolismo energético e inflamação sistêmica em participantes saudáveis, obesos e pacientes com DM2¹⁶.

A densidade calórica, o conteúdo de água, a fonte de proteína e outros componentes influenciam significativamente o sucesso de diferentes dietas para perda de peso. Ao "bloquear suas calorias", derivando preferencialmente seus macronutrientes de alimentos vegetais estruturalmente intactos, algumas calorias permanecem aderidas às paredes celulares dificultando sua digestão e absorção. Desta forma, atenua o impacto glicêmico, ativa o freio ileal e fornece prebióticos ao microbioma intestinal. Isso pode ajudar a explicar por que a evidência atual indica que uma PBDs e alimentos integrais promovem sucesso na perda de peso em comparação com outras intervenções dietéticas que não restringem calorias ou exercícios obrigatórios. As dietas à base de plantas também ajudam a tratar, controlar e reverter algumas doenças crônicas importantes, como DM2 e HAS. Uma dieta centrada em alimentos vegetais inteiros parece ser uma prescrição segura, simples e sustentável para a epidemia de obesidade¹⁷.

Evidências recentes demonstraram o efeito protetor da PBDs contra SM, DCVs e seus fatores de risco individuais, além disso as dietas à base de plantas têm baixa densidade de energia e alto teor de fibras, o que pode contribuir para a prevenção de DCVs, perda de peso e manutenção do peso corporal em longo prazo. No entanto, é importante considerar que o termo "à base de plantas" não significa necessariamente "saudável", pois há evidências que sustentam os efeitos adversos à saúde da ingestão excessiva de alguns alimentos derivados de plantas, como grãos refinados, salgadinhos, doces ou bebidas adoçadas com açúcar¹⁸.

Importante ressaltar que nos últimos anos o consumo de alimentos processados e ultraprocessados tem aumentado em nossa população. E de acordo com um estudo publicado recentemente, os autores revelaram uma associação positiva entre alimentos ultraprocessados e excesso de peso corporal ¹⁹. Neste contexto, é importante lembrar que nem todas as dietas vegetarianas necessariamente trazem benefícios à saúde, devido aos potenciais efeitos adversos do consumo destes produtos, devido sua baixa qualidade nutricional (rica em sódio, lipídios saturados e trans e alta densidade energética), resultando em um possível ganho de peso e complicações metabólicas²⁰.

As dietas vegetarianas e veganas podem levar à deficiência de: B12, ferro, zinco, vitamina D3, cálcio, ômega-3 (ácido eicosapentaenoico e o ácido docosahexaenoico) e alguns aminoácidos presentes basicamente nas proteínas de origem animal (creatina, carnosina e taurina)²¹. As dietas predominantemente vegetarianas possuem compostos (fatores antinutricionais) que podem melhorar ou inibir biodisponibilidade das vitaminas e minerais. Nesse sentido, fatores que melhoram a biodisponibilidade dos nutrientes são: temperos, fermentação, cozimento, combinação dos grupos alimentares²².

A adesão e aceitabilidade da PBDs parece ser semelhante à maioria das outras abordagens dietéticas, porém foi observado que mesmo se houver adesão incompleta, existem efeitos potencialmente benéficos na dieta e na perda de peso quando os participantes recebem instruções para adotar uma dieta à base de plantas²³.

Em geral, indivíduos que consomem PBDs tendem a ter IMC mais baixo quando comparado aos não submetidos a esse padrão. A adoção de PBDs também parece eficaz para emagrecimento, contudo pesquisas adicionais que examinam o uso de PBDs para o controle da obesidade entre grupos mais diversos e por períodos mais longos são necessárias para abordar a manutenção da perda de peso. Com base nas evidências disponíveis, no entanto, os PBDs devem ser considerados uma opção viável para pacientes que estão interessados em perder peso e melhorar a qualidade da dieta consistente com a prevenção e o tratamento de doenças crônicas²³.

Alguns guias e consensos nacionais e internacionais citam sobre as dietas vegetarianas, veganas e PBDs, conforme o quadro abaixo:

Quadro 1: Guias e consensos nacionais e internacionais e dietas baseadas em plantas.

Diretrizes	Comentários
Diretriz Brasileira de Obesidade, 2016 ⁷ .	Neste documento os autores abordam sobre as dietas ovolactovegetarianas. Demonstram que indivíduos com obesidade que consomem dieta escassa em lipídios ingerem menos calorias e perdem peso. Em contrapartida, essas dietas podem ser deficientes em vitaminas E, B12 e zinco.

ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, 2019 ²³ .	Neste tópico, os autores buscaram evidências científicas comprovando que o uso de uma dieta à base de vegetais reduz mortalidade por DCVs.
ADA. Standards of Medical Care in Diabetes, 2020 ²⁴ .	Os padrões alimentares de estilo mediterrâneo, com pouco carboidrato e vegetariano ou baseado em plantas (PBDs), são exemplos de padrões alimentares saudáveis que mostraram resultados positivos. Contudo, o planejamento individualizado das refeições deve se concentrar nas preferências, necessidades e objetivos pessoais. Atenção quanto aos micronutrientes.

Fortes evidências demonstram que o estilo de vida dos vegetarianos promove benefícios para saúde, peso corporal e sobre as doenças crônicas. Há uma tendência mundial em trazer à luz do conhecimento a dieta baseada em plantas nos guias e consensos, nacionais e internacionais. Porém, deve-se ter atenção especial para os micronutrientes, seja pela quantidade ou biodisponibilidade, principalmente quanto à B12, ferro, zinco, vitamina D3, cálcio, ômega-3 e alguns aminoácidos.

3 JEJUM INTERMITENTE

O JI abrange padrões alimentares nos quais os indivíduos passam por longos períodos (por exemplo, 16-48h) com pouca ou nenhuma ingestão de energia, com intervalos intermediários de ingestão alimentar normal, de forma recorrente. As duas modalidades mais estudadas são: jejum em dias alternados e jejum restrito ao tempo (JRT).

O jejum em dias alternados corresponde em cinco dias da semana no estado alimentado com dois dias, de forma alternada, em jejum total ou com restrição calórica em 60-75% do valor energético total (VET), o que daria em torno de um consumo de 500 a 800Kcal no dia de “jejum”²⁶. Já o JRT, passou a ser um componente-chave dos regimes de JI e ganhou atenção considerável nos últimos anos. Nesta subcategoria, é permitido o indivíduo se alimentar de 4 a 12 horas e ficar em jejum, total neste caso, de 12 a 20 horas por dia²⁷.

Estudos em humanos e animais o JI têm demonstrado alterações metabólicas interessantes no organismo. Em ratos e camundongos de laboratório, as modalidades do JI têm profundos efeitos benéficos em muitos índices diferentes de saúde e, mais importante, podem neutralizar processos de doenças e melhorar o resultado funcional em modelos experimentais de uma ampla gama de distúrbios relacionados à idade, incluindo diabetes *mellitus* (DM), DCVs, cânceres e distúrbios neurológicos, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral. Em humanos com sobrepeso parece haver uma eficácia para perda de peso e melhora em vários indicadores de saúde, incluindo redução da resistência à insulina e nos fatores de risco para DCVs. Os mecanismos celulares e moleculares pelos quais o JI melhora a saúde e neutraliza os processos de doenças envolvem a ativação de vias de sinalização de resposta celular adaptativa ao estresse que promovem a saúde mitocondrial, reparo de DNA e autofagia²⁶.

Baseada em estudos que demonstram a melhora metabólica com o JI, uma metanálise com 264 indivíduos avaliando os efeitos do JRT sobre o perfil metabólico de adultos com excesso de peso mostrou uma diminuição significativa nos níveis de glicose no sangue em jejum e HOMA-IR no grupo submetido ao jejum em comparação com o grupo controle. No entanto, não foram observadas alterações nos níveis de insulina, grelina e perfil lipídico (triacilglicerol, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade - LDL colesterol e lipoproteína de alta densidade - HDL colesterol). Em relação aos níveis de colesterol total, houve um aumento significativo no grupo jejum em comparação com o grupo de controle²⁸.

Em contrapartida, um estudo de revisão avaliou os resultados do JI sobre o controle glicêmico e a composição corporal em indivíduos com obesidade com um acompanhamento de 12-18 meses. Os autores relataram que o JI não mostrou resultados promissores para perda de peso contínua e melhora do controle glicêmico. A maioria dos estudos demonstrou diferenças insignificantes entre JI e restrição energética contínua para medidas de hemoglobina glicada e composição corporal. Mais dados sobre o JI em adultos com obesidade e DM2 são necessários para determinar seus benefícios nesta população. Pesquisas futuras devem incluir regimes de jejum consistentes e tamanhos de amostra maiores para melhorar a confiabilidade e generalização dos dados²⁹.

Efeitos do jejum em dias alternados, com 6 meses de intervenção, foram positivos sobre o IMC, peso corporal, massa gorda e colesterol total em indivíduos com sobrepeso e eficaz na redução do perímetro da cintura em adultos com idade ≥ 40 anos com obesidade. No entanto, os autores não observaram diferenças entre o jejum quando comparado com restrição energética contínua sobre a massa magra³⁰.

Em humanos com sobrepeso e obesidade, vários ensaios clínicos randomizados mostraram que as modalidades de JI e restrição calórica clássica melhoram diversos indicadores de saúde cardiovascular, incluindo pressão, HDL colesterol, LDL colesterol, colesterol total e triglicérides. Além disso, em roedores, foi demonstrado que a restrição calórica atrasa o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas e ainda pode induzir a ativação da SIRT-1 envolvida na função cardíaca por meio da atividade angiogênica e da regulação da função contrátil no músculo cardíaco³¹.

Uma revisão sistemática com 27 estudos sobre JI encontrou perda ponderal de 0,8% a 13,0% do peso inicial, sem eventos adversos graves, 12 estudos comparando JI com restrição calórica encontraram resultados equivalentes e 5 estudos com JI que incluíram pacientes com DM2 documentaram uma melhora no controle glicêmico³².

Ao comparar a restrição energética intermitente com restrição energética contínua, uma metanálise não mostrou diferenças entre ambas sobre a perda de peso a curto prazo em adultos com sobrepeso e obesos. Porém, os autores ressaltam que o jejum pode ser uma estratégia eficaz para o tratamento destes pacientes³³.

As dietas com restrição calórica e JI, quando realizadas sob supervisão clínica, são intervenções clínicas adicionais seguras, relevantes e baratas para tratar ou prevenir essas DCNTs. A restrição dietética pode retardar as alterações composicionais da microbiota com um enriquecimento de bactérias benéficas, que podem influenciar positivamente o metabolismo do hospedeiro (humanos ou animais), a imunidade, a barreira intestinal e as funções cerebrais, embora a evidência científica disponível atualmente seja principalmente de estudos em animais³¹.

Por meio da modulação da microbiota, esses benefícios induzidos à saúde podem atrasar o aparecimento de DCNTs e prolongar a expectativa de saúde e de vida. Em particular, o impacto da restrição alimentar sobre a microbiota intestinal tem um papel fundamental em indivíduos diabéticos e obesos, pois a disbiose intestinal já pode induzir um risco aumentado de inflamação sistêmica. No entanto, as cascatas moleculares entre as restrições alimentares, a microbiota intestinal e a saúde do hospedeiro ainda precisam ser elucidadas e mais estudos em humanos são necessários para compreender melhor os mecanismos conduzidos pela microbiota e as implicações nas DCNTs. Essas percepções inovadoras podem levar ao desenvolvimento de novas estratégias, como abordagens de restrição alimentar e JI para modular a microbiota intestinal³¹.

Em suma, o JI tem sido considerado uma estratégia eficaz para o controle de peso corporal e para o tratamento ou prevenção da obesidade e doenças metabólicas relacionadas. Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão esclarecidos, no entanto há evidências promissoras de que a possível modificação da composição da microbiota intestinal promovida pelo JI, em função do aumento da fermentação de produtos fermentáveis como acetato e lactato, por exemplo, possa otimizar o metabolismo energético e a promoção de saúde³⁴.

4 LOW CARB

Elaborada pelo agente funerário inglês William Banting (1796-1878), que possuía histórico de obesidade, a limitação da ingestão de carboidratos objetivando o emagrecimento foi descrita de forma pioneira em 1863. Posteriormente, a dieta LC se tornou popular com a venda de mais de dez milhões de cópias do livro “A Dieta Revolucionária do Dr. Atkins”, com autoria do cardiologista americano Robert Atkins. Essa obra foi publicada originalmente em 1973, revisada em 1992 como “A Nova Dieta Revolucionária do Dr. Atkins” e republicada em 2002².

Existem definições distintas para dietas LC: (1) dieta com muito baixo carboidrato (cetogênica): 20-50g/dia ou <10% de 2.000Kcal/dia, independentemente de ocorrer ou não cetose; (2) baixo teor de carboidratos: <130g/dia ou <26% do VET. A Associação Americana de Diabetes recomenda mínimo de 130g/dia; (3) dieta moderada em carboidratos: 26-45%; (4) alto teor de carboidratos: >45%. A diretriz americana de 2010, recomenda 45-65% deste macronutriente³⁵. Cabe destacar que essa modalidade dietética pode conter alto teor de proteínas (20-30% do VET), e/ou quantidades elevadas de lipídios (20-70% do VET)¹⁸.

Embora ainda sejam de eficácia controversa na obesidade³⁵, as dietas LC têm sido associadas à perda de peso, redução de triglicerídeos, aumento de HDL colesterol, melhora da saúde cardiovascular^{1,2,8} e do controle glicêmico³⁶. Sua eficácia também tem sido destacada quando prescrita juntamente com a farmacologia no diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), podendo levar ao menor uso de insulina. A restrição de carboidratos parece trazer benefícios ainda quanto à prevenção e tratamento de DM2, podendo contribuir para a retirada de antidiabéticos, conforme orientação médica, levando em consideração que a hiperglicemia é uma característica desta doença e que a redução glicídica poderia ter efeitos benéficos na diminuição dos níveis plasmáticos de glicose. Neste último grupo, a adesão à LC apresentou ser tão boa quanto ou significativamente melhor do que outra intervenção dietoterápica em determinado estudo³⁵.

Recente metanálise incluiu doze ensaios clínicos randomizados e objetivou avaliar a relação entre dieta LC e fatores de risco cardiovasculares. A população de estudo foi composta por adultos sem doença especificada e o experimento consistiu em comparar indivíduos com consumo de carboidratos <40%, com o grupo controle com possuía a proporção de 45-55% deste macronutriente¹.

Em conclusão, verificou-se que a dieta LC esteve significativamente associada ao aumento dos níveis de HDL colesterol, diminuição da pressão diastólica, triglicerídeos e glicose em jejum, considerados fatores de risco cardiovascular e relacionados com a redução do peso corporal do grupo observacional. Dessa forma, os efeitos da LC tiveram impacto benéfico em menos de seis meses e entre seis e onzes meses de intervenção, embora após dois anos não foram observados resultados significativos. Adicionalmente, a dieta restrita em carboidratos pareceu ser favorável para perda de peso no período de até um ano¹.

Outro estudo que associou a LC à melhora de fatores de risco para doença coronariana foi um ensaio clínico controlado randomizado e multicêntrico conduzido por um ano. Aleatoriamente, trinta e três indivíduos foram submetidos à dieta limitada em até 20g ao dia de carboidratos nas primeiras duas semanas e rica em proteína e em lipídios. O grupo convencional foi composto por trinta indivíduos submetidos à dieta hipocalórica (1200 a 1500Kcal/dia para mulheres e 1500 a 1800Kcal/dia para homens), com aproximadamente 60% das calorias em carboidratos, 25% em

lipídios e 15% de proteínas. Foram incluídos ainda sessenta e três participantes com obesidade, instruídos ao uso de suplementação diária de multivitamínicos e encontro com nutricionista por quinze a trinta minutos no terceiro, sexto e décimo segundo mês de intervenção².

Nos resultados, o grupo em dieta LC apresentou um percentual de perda de peso aproximadamente 4% superior aos participantes em dieta convencional aos três (-6,8±5,0 vs. -2,7±3,7) e seis meses (-7,0±6,5 vs. -3,2±5,6), contudo em um ano essa diferença não foi significativa (-4,4±6,7 vs. -2,5±6,3). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao colesterol total e LDL colesterol, porém foi constatada elevação das concentrações de HDL colesterol e diminuição de triglicerídeos no grupo com ingestão restrita de carboidratos. A adesão à dieta LC, por sua vez, foi inferior quando comparada ao grupo convencional. Os autores destacam que os resultados apresentados não devem ser aplicados de forma generalizada em indivíduos com sobrepeso ou obesidade com DM ou hipercolesterolemia por limitações do estudo como ausência de avaliação da função renal e cardiovascular².

Uma revisão sistemática da literatura com treze ensaios randomizados controlados contendo mil duzentos e vinte e dois voluntários, foi realizada comparando dieta hipocalórica com baixo teor de lipídios com a LC, em adultos com IMC $\geq 28 \text{Kg/m}^2$ entre seis e trinta e seis meses de intervenção para avaliar o impacto das dietas na perda de peso e no risco de DCVs⁸.

Os tipos de intervenção selecionados na literatura foram: (1) dieta cetogênica (<40g/dia de carboidratos); (2) LC ($\leq 60 \text{g/dia}$ de carboidratos); (3) recomendações de “alimentação saudável” e (4) dieta com baixo teor de lipídios ($\leq 30\%$ do VET e com déficit de 600Kcal)⁸.

Foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos níveis de HDL colesterol, triglicerídeos e pressão arterial sistólica, sendo favorável à dieta com restrição de carboidratos. A perda de peso foi substancialmente maior após seis e doze meses de intervenção quando comparado com indivíduos em dieta com baixo teor de lipídios e com alto teor de carboidratos⁸.

Conforme esta evidência científica, as dietas pobres em carboidratos e ricas em proteína podem ser mais eficazes na diminuição do balanço energético e do risco de DCVs no período de seis meses e, talvez, mais eficientes do que as de baixo percentual de lipídios no intervalo de até um ano⁸.

Stanton e colaboradores (2018), realizaram um ensaio clínico randomizado denominado DIETFITS (*Diet Intervention Examining the Factors Interacting With Treatment Success*), entre 2013 e 2015. Foram incluídos seiscentos e nove adultos, residentes em *Stanford* e Áreas da Baía de São Francisco, com IMC entre 28 e 40Kg/m² e sem DM³.

A proposta desse experimento foi avaliar as interações entre dieta, genótipo e metabolismo (por exemplo, resistência à insulina) e gerar um conjunto de dados para examinar fatores fisiológicos e psicossociais (como depressão, estresse, qualidade do sono, escolhas alimentares associadas à

questões emocionais, imagem corporal, etc.) que pudessem contribuir para a heterogeneidade da resposta às dietas para emagrecimento. Além disso, ao invés de procurar a melhor dieta para recomendar a todos, este estudo procurou determinar se o sucesso geral do tratamento seria maior quando diferentes dietas fossem combinadas para pessoas distintas, com base em sua predisposição individual³.

O protocolo de intervenção consistiu em uma dieta saudável com baixo teor de lipídios (48% de carboidratos, 29% de lipídios e 21% de proteínas) ou pobre em carboidratos (30% de carboidratos, 45% de lipídios e 23% de proteínas) em um período de doze meses, juntamente com vinte e duas sessões com educadores em saúde contendo abordagens comportamentais enfatizando maneiras de realizar a menor ingestão de lipídios ou de carboidratos em longo prazo, sem restrição calórica e mantendo a qualidade da alimentação³.

Como resultado, não houve diferença significativa na mudança de peso corporal em um ano (-5,3Kg para os indivíduos submetidos à dieta com baixo teor de lipídios e -6Kg para aqueles com dieta com baixo teor de carboidratos). O padrão de genótipo e a secreção basal de insulina não foram relacionados com dieta e perda de peso, inviabilizando identificar qual dieta seria melhor para quem³.

Embora uma dieta saudável seja importante no manejo e na prevenção da obesidade, o sucesso do tratamento visando perda de peso e manutenção do peso perdido também pode estar associado à outros fatores incluindo adesão à dieta, questões psicossociais e demográficas, como idade, sexo, etnia, estado civil, educação e situação profissional³⁶, terapia comportamental, exercícios físicos e estilo de vida⁸.

Outro estudo com ampla população amostra, buscou investigar a associação entre ingestão de carboidratos e mortalidade em quinze mil, quatrocentos e vinte e oito adultos por vinte e cinco anos categorizados pelo consumo de carboidratos (>65%, 55–65%, 50–55%, 40–50%, 30–40% e <30% do VET)³⁸.

Nesta coorte prospectiva com metanálise, tanto a alta (>70% do VET) quanto a baixa (<40% do VET) porcentagem de carboidratos estiveram relacionadas ao aumento do risco de mortalidade. Contudo, o maior risco de mortalidade esteve associado à dietas com baixo teor de carboidratos, mas com elevado consumo de lipídios e proteínas de fontes animais que, conforme os autores, deve ser desencorajado. Esse padrão dietético, que inclui carne bovina, de cordeiro, porco e frango, é característico da América do Norte e de países europeus. Por outro lado, a ingestão proteica e lipídica derivada de plantas, como vegetais, nozes, manteiga de amendoim e pães integrais e o consumo de 50 a 55% do VET em carboidratos teve associação inversa ao risco cardiometabólico, podendo ser uma abordagem em longo prazo para promoção do envelhecimento saudável³⁸.

Cabe destacar que determinados protocolos LC contêm elevado teor de proteínas, que possuem em sua composição aminoácidos, podendo auxiliar no desenvolvimento muscular e na perda de massa gorda. É descrito na literatura ainda que a massa magra tende a ser positivamente associada à ingestão proteica⁴ e que a perda de peso pode estar associada à restrição de carboidratos, em função da saciedade promovida pelo aumento da ingestão de proteínas³⁹. A dieta hiperproteica tem sido associada à redução do percentual de gordura, aumento e/ou manutenção da massa magra, elevação da taxa metabólica basal e é considerada uma estratégia interessante para rápida perda de peso na prática clínica.

Nesse sentido, Larsen e colaboradores (2010) realizaram um estudo multicêntrico randomizado com setessentos e setenta e três adultos de oito países europeus com sobrepeso. Foram incluídos participantes com perda pelo menos 8% de seu peso corporal inicial com dieta hipocalórica contendo 800Kcal. Pensando na prevenção da recuperação de peso, os selecionados foram submetidos aleatoriamente às seguintes intervenções dietéticas entre vinte e seis semanas: (1) dieta pobre em proteína (13% do VET) e baixo índice glicêmico; (2) pobre em proteína e alto índice glicêmico; (3) rica em proteína (25% do VET) e baixo índice glicêmico; (4) rica em proteína e alto índice glicêmico; (5) dieta controle, de acordo com guias alimentares, com moderado teor de proteína (aproximadamente 19%) e sem restrições quanto ao índice glicêmico. Todas as dietas foram compostas com moderado teor de lipídios (25 a 30% do VET) e sem restrição calórica.

Das intervenções mencionadas, apenas a dieta com baixo teor de proteína e alto índice glicêmico esteve associada a um significativo reganho de peso. Ao realizar a comparação das análises, o reganho de peso foi menor no grupo com dieta rica em proteína. Em conclusão, a dieta moderadamente rica em proteínas e com índice glicêmico ligeiramente reduzido favoreceu a manutenção da perda de peso. Conforme os autores, essa composição dietética seria adequada para prevenção de ganho de peso, mas vale mencionar que embora a dieta com baixo índice glicêmico possa ter efeitos benéficos sobre o peso e a composição corporal, a eficácia em termos de controle do peso corporal ainda é controversa³⁹.

Snorgaard e colaboradores (2017), elaboraram um artigo de revisão sistemática com metanálise comparando dez ensaios clínicos randomizados, totalizando 1376 indivíduos com DM2 com sobrepeso e obesidade. A fim de responder lacunas científicas sobre a quantidade ideal de carboidratos para manejo do DM2, foi realizada a comparação de dois tipos de intervenções dietéticas: (1) dieta com baixo à moderado percentual de carboidratos (<45% do VET), combinada ou não com alta ingestão de lipídios e/ou de proteínas; (2) dieta rica em carboidratos (45-60% do VET). O período de análise dos trabalhos variou entre três, seis, doze (em sua maioria) e vinte e quatro meses³⁶.

Os resultados indicaram que o primeiro tipo de intervenção teve maior efeito benéfico no controle glicêmico no primeiro ano de intervenção, em comparação à dietas hiperglicídicas. Além disso, a restrição de carboidratos esteve inversamente associada à redução da glicose. Houve similaridade entre os grupos no que se refere à peso corporal, IMC e LDL colesterol³⁶.

O efeito de dietas restritas em carboidratos também foi objeto de estudo de uma metanálise com quatorze ensaios clínicos controlados randomizados. Mil oitocentos e cinco participantes foram incluídos, oitocentos e noventa e nove voluntários formaram o grupo controle e novecentos e seis foram submetidos à LC (variando entre 20g/dia e 45% do VET em um período de dois a vinte e quatro meses, dependendo do experimento)⁴.

Em se tratando da dieta LC, especialmente com muito baixo teor de carboidrato, houve maior perda de peso corporal ou massa gorda quando comparado ao grupo controle. Acima de doze meses, indivíduos submetidos à restrição de carboidratos apresentaram maior diminuição do percentual de gordura comparado ao grupo controle. Neste período, não houve diferença estatística na mudança de peso corporal entre os participantes. Cabe mencionar que quantidades moderadas de carboidrato não foram efetivas para diminuição desses parâmetros antropométricos⁴.

Com relação à indivíduos com SM submetidos à dieta com baixo ou muito baixo teor de carboidratos, um artigo de revisão da literatura sugeriu que poderia levar à efeitos benéficos na saúde dessa população, incluindo: (1) perda e manutenção da perda de peso; (2) redução da pressão diastólica, dos níveis plasmáticos de LDL colesterol e de hemoglobina glicada e (3) melhora da resistência à insulina¹⁸.

Quanto ao manejo de DM2, há um entendimento de que a prescrição dietética deve ser individualizada, não sendo recomendada uma distribuição ou restrição específica de carboidratos para o tratamento da doença¹⁸.

Uma alimentação rica em carboidratos, especialmente refinados e com alto índice glicêmico, parece contribuir tanto para o excesso de tecido adiposo quanto para SM, DM2⁴, HAS, doença coronariana, aumento da morbimortalidade¹ e dislipidemia. No entanto, ainda não está elucidado na literatura o mecanismo pelo qual o baixo teor em carboidratos estaria relacionado com uma possível perda de peso e melhora do risco cardiovascular⁸.

Na prática, embora a restrição de carboidratos possa induzir à perda de peso em curto prazo, a ausência de especificação em relação à qualidade e quantidade do consumo de lipídios e de proteínas pode ser uma limitação das dietas LC^{2,38}. Em proporções inadequadas, lipídios saturados parecem contribuir potencialmente para o aumento das concentrações de LDL colesterol e do risco de DCVs². Algumas diretrizes sugerem a redução de lipídios trans e saturados, mas não recomendam a diminuição dos lipídios totais (<30% do VET), o que também poderia resultar em um impacto

negativo à saúde de determinados indivíduos. O excesso de proteínas de origem animal, por sua vez, pode levar ao aumento do estado inflamatório e do estresse oxidativo³⁸.

Outro fator importante a ser observado é a manutenção do peso perdido. Padrões dietéticos com baixo teor de carboidratos e ricos em proteínas ou com alto teor de lipídios (por exemplo, a dieta Atkins) podem levar à substancial perda de peso em curto prazo em comparação à outras dietas, mas essa perda costuma não ser sustentada em períodos superiores a um ano³⁹.

É preciso salientar que os dados apresentados devem ser analisados de forma cautelosa, evitando-se aplicá-los de forma generalizada, em função de possíveis limitações inerentes aos estudos como, por exemplo, número insuficiente de participantes, curtos períodos de intervenção e possibilidade de viés de publicação. Notoriamente, estudos adicionais são necessários para investigar a segurança e a eficácia das dietas com baixo e com muito baixo teor de carboidratos na perda de peso e na saúde metabólica da população com sobrepeso ou obesidade em longo prazo^{1,2,4,8}.

5 CETOGÊNICA

A dieta cetogênica é um protocolo com muito baixo teor de carboidratos, desenvolvido na década de 1920. Originalmente indicado para o tratamento de epilepsia refratária em pacientes que não respondiam à medicação anticonvulsivante, tornou-se popular e tem sido utilizado em casos de doenças neurodegenerativas, desordens metabólicas e obesidade⁴⁰. É uma estratégia promissora para redução de peso em curto prazo⁴¹.

Esta modalidade dietética permite o consumo de aproximadamente 5-10% do VET ou <30-50g/dia de carboidratos, objetivando aumentar a produção de cetonas^{39,40}. Em geral, a distribuição de macronutrientes consiste em 13-25% do VET de carboidratos (<700-800Kcal/dia), 44% de lipídios e 43% de proteínas (0,8-1,2g/dia por quilo de peso ideal)^{41,42}.

O protocolo desta dieta é subdividido em três fases, com acompanhamento multidisciplinar, conforme demonstrado no (Quadro 2)^{41,42}.

Quadro 2: Etapas do protocolo da dieta cetogênica.

ETAPAS DO PROTOCOLO DA DIETA CETOGÊNICA
1. FASE ATIVA
<ul style="list-style-type: none">• Dieta cetogênica;• Estima-se atingir 80% da meta de perda de peso nessa fase;• Dieta com muito baixa caloria: 600-800Kcal/dia;• Carboidratos: <50g/dia de fontes vegetais;• Lipídios: 10g/dia de azeite de oliva;• Proteínas de alto valor biológico (ovos, carnes, peixe): 0,8-1,2g/dia por Kg com base no peso ideal;• Recomenda-se suplementação de micronutrientes (vitaminas do complexo B, C e E, potássio, sódio, magnésio e cálcio) e ácidos graxos ômega 3;• Período de intervenção: 8-12 semanas.

2. FASE DE REEDUCAÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta com baixo teor de carboidratos (LC); • Estima-se atingir os 20% restantes da meta de perda de peso nessa fase; • VET: 800-1500Kcal/dia; • Carboidratos de baixo (frutas), moderado (legumes) e alto (pães, massas e cereais) índice glicêmico são incluídos; • Plano alimentar balanceado em carboidratos, proteína e lipídios; • Objetivo: Progressivamente, são reintroduzidos alimentos de diferentes grupos alimentares com objetivo de manutenção da perda de peso em longo prazo.
3. FASE DE MANUTENÇÃO
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta balanceada contendo carboidratos, proteínas e lipídios; • VET: 1500-2200Kcal/dia, de acordo com a individualidade; • Objetivo: manter o peso perdido e promoção do estilo de vida saudável.

Na fase ativa, caracterizada pela restrição drástica de carboidratos, a glicose do corpo se torna insuficiente para oxidação lipídica e para o requerimento de energia necessário para o adequado funcionamento do sistema nervoso central (SNC). Como os ácidos graxos livres não possuem capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, a energia fornecida ao cérebro provém de corpos cetônicos⁴⁰.

Esse mecanismo fisiológico é denominado cetogênese⁴² e ocorre pelo aumento da produção de corpos cetônicos (3-hidroxiacetil-CoA, acetato e acetoacetato) no fígado⁴⁰. Os lipídios são utilizados como fonte de energia primária, que é distribuída como combustível alternativo para órgãos extra-hepáticos incluindo coração, músculo esquelético, rins e SNC⁴¹.

Os ácidos graxos alcançam as mitocôndrias de células hepáticas pela enzima carnitina palmitoiltransferase e é gerado acetil CoA pela quebra de metabólitos. Posteriormente, a enzima tiolase (também chamada de acetil-CoA C-Aciltransferase) realiza a conversão de duas moléculas de acetil-CoA em acetoacetil-CoA, que é transformada em HMG-CoA pela enzima HMG-CoA sintase. Em seguida, ocorre a conversão de HMG-CoA em acetoacetato pela HMG-CoA liase. O acetoacetato, por sua vez, é descarboxilado em acetona ou é convertido em beta-hidroxiacetil-CoA pela via β -hidroxiacetil-CoA desidrogenase⁴⁰. Conforme descrito na literatura, enquanto as acetonas são menos abundantes no corpo humano, o 3-hidroxiacetil-CoA pode levar à efeitos importantes em diferentes tecidos e na microbiota intestinal, por meio da ingestão de hidratos de carbono via dieta⁴².

Os benefícios da dieta cetogênica incluem regulação do sistema imune, aumento da diferenciação celular, fonte de energia para colonócitos⁴⁰, perda de peso e melhora do perfil metabólico, do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica na obesidade. Em curto prazo, a desidratação é a queixa mais comum deste padrão dietético, mas também pode ocorrer hipoglicemia, letargia, halitose, náuseas, diarreia, constipação, hiperuricemia. No longo prazo, algumas das complicações possíveis são hipocalcemia, hipoproteinemia, aumento de LDL-colesterol, queda de cabelo, urolitíase e cálculos biliares⁴².

O (**Quadro 3**) resume as principais indicações e contraindicações para dieta cetogênica, baseadas nas recomendações da Associação Italiana de Dietética e Nutrição Clínica (ADI), Sociedade Italiana de Obesidade (SIO) e Sociedade Italiana de Endocrinologia (SIE)⁴²:

Quadro 3: Indicações e contraindicações para dieta cetogênica.

Indicações	Contraindicações
Obesidade mórbida;	Gestantes e lactantes;
Obesidade associada à complicações (DM2, HAS, dislipidemia, síndrome metabólica, hipertrigliceridemia, entre outras);	Indivíduos com histórico de distúrbios mentais e dependência química (alcoologismo ou outras substâncias);
Obesidade sarcopênica;	Insuficiência renal ou hepática;
Casos de indicação para cirurgia bariátrica (obesidade grave em período pré-operatório);	DM1;
Necessidade de rápida perda de peso por comorbidades graves;	Recente infarto do miocárdio, porfiria e angina instável.
Doença hepática gordurosa não alcoólica;	
Epilepsia não responsiva à medicamentos;	
Obesidade pediátrica associada à epilepsia ou com elevados níveis de resistência à insulina ou comorbidades não responsivas à dieta padrão.	

Levando em consideração que a dieta cetogênica tem sido uma proposta terapêutica para o tratamento do sobrepeso e obesidade^{41,42}, autores de uma revisão sistemática com metanálise mostraram a eficácia e segurança da dieta de muito baixo carboidrato nessa população. Vinte estudos foram incluídos na análise e a dieta cetogênica foi associada à perda de 10Kg e 15,6Kg no período de, pelo menos, quatro semanas de intervenção e essa perda de peso se manteve estável em dois anos⁴¹.

Importante ressaltar que a perda de peso de 5-10% tem sido associada à melhora de comorbidades relacionadas ao excesso de tecido adiposo e de parâmetros clínicos, como constatado no estudo. Os resultados indicaram redução de IMC, perímetro de cintura, hemoglobina glicada, colesterol total, triglicérides e pressão arterial e melhoras significativas em HAS, dislipidemia, DM2 e esteatose hepática não alcoólica. O número de pacientes que descontinuaram o protocolo foi similar aos submetidos à dietas hipocalóricas⁴¹.

Outro estudo de metanálise com quatorze ensaios randomizados explorou a eficácia da dieta cetogênica em pacientes com sobrepeso ou obesidade com ou sem DM2. Essa intervenção levou à maiores efeitos no controle glicêmico de pacientes com DM, quando comparado com dietas contendo baixo percentual de lipídios. Independentemente de DM, a dieta cetogênica levou à redução substancial de peso e melhora do perfil lipídico no início do estudo. Os resultados indicam que essa estratégia dietoterápica pode ser eficaz na melhora de parâmetros metabólicos (controle glicêmico, peso corporal e perfil lipídico) em indivíduos com IMC ≥ 25 Kg/m, o que poderia contribuir para redução da morbimortalidade desses pacientes⁴³.

Um recente trabalho de intervenção corrobora que a dieta cetogênica pode ser indicada para mulheres adultas com hiperinsulinemia, sobrepeso e obesidade. Essa intervenção (dieta cetogênica hipocalórica composta por 8% de carboidratos, 72% de lipídios e 20% de proteínas), que teve duração de doze semanas, esteve associada à benefícios em parâmetros metabólicos e antropométricos, quando comparada ao grupo controle que recebeu dieta padrão (50% de carboidratos, 32% de lipídios e 18% de proteínas)⁴⁴. Contudo, essa dieta pode ter níveis elevados de lipídios saturados e trans e de proteínas de origem animal, o que poderia levar à prejuízos na saúde e alteração na composição da microbiota intestinal. Diante desse fato, é recomendado elaborar um plano alimentar que leve em consideração a qualidade e as fontes alimentares dos macronutrientes⁴⁰.

6 PALEOLÍTICA

Dentre as modalidades dietéticas que ganharam popularidade na sociedade moderna com o advento de dieta ocidentalizada e pelo aumento da morbimortalidade por DCNTs⁴⁵, podemos citar a paleolítica que também é denominada Paleo. Baseada em período anterior ao advento da agricultura industrial (2,6 milhões a 10.000 anos atrás), são propostas escolhas alimentares de ancestrais, incluindo espécies de homínídeos (bípedes primatas). Naquele período longevo, os homens precisavam caçar e colher os seus alimentos e a disponibilidade dos componentes das refeições variava conforme a localização geográfica e o clima⁴⁶.

É preconizado o consumo de carnes magras, peixes, ovos, vegetais, raízes, frutas e nozes⁴⁵ e aconselhado evitar alimentos escassos na época da “Idade da Pedra”, tais como grãos, cereais, laticínios, álcool, açúcar, sal e produtos processados^{45,46}. A dieta paleolítica é caracterizada pelo alto teor de proteínas, de micronutrientes (vitamina C, E, carotenos) e de fibras dietéticas (45-100g/dia), além de ser pobre em carboidratos^{45,47}. A distribuição de macronutrientes é estimada em 35% de carboidratos, 30% de proteínas e 35% de lipídios⁴⁷.

Esta modalidade dietética tem sido objeto de estudo para diminuição dos fatores de risco para DCVs⁴⁴ e para o manejo de DCNTs⁴⁶. Uma revisão sistemática e metanálise com ensaios clínicos randomizados, comparou quatorze programas dietéticos para perda de peso e diminuição do risco cardiovascular. A dieta paleolítica foi provavelmente a mais eficaz na redução da pressão arterial sistólica em seis meses e também foi eficiente para perda de peso. Porém, foi uma das menos eficazes para diminuição dos níveis de pressão arterial diastólica⁴⁸.

Outra revisão sistemática e metanálise contendo oito ensaios clínicos randomizados controlados, buscou avaliar os efeitos da dieta Paleo em fatores de risco cardiovasculares. Verificou-se impacto significativo na redução do peso corporal, perímetro da cintura, IMC, percentual de gordura corporal, níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, triglicérides e

proteína C reativa e aumento de HDL colesterol. Embora esse padrão dietético tenha sido associado à possíveis benefícios cardiometabólicos, os resultados do estudo devem ser interpretados com cautela pelo fato das evidências não serem conclusivas⁴⁵.

Autores de uma recente revisão sistemática e metanálise contendo onze artigos, somente com experimentos em humanos, avaliou o impacto dessa modalidade dietética em parâmetros antropométricos. Em comparação com dietas baseadas em recomendações gerais para a população adulta (rica em vegetais e em grãos integrais e com baixo teor de lipídios), as análises mostraram que a Paleo teve efeitos significativos na perda de peso (-3,52Kg), redução de IMC e do perímetro da cintura. Conforme a literatura, uma explicação para redução peso corporal seria o efeito sacietógeno, possivelmente promovido pela elevação dos hormônios peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1) e peptídeo YY (PYY) em resposta aos componentes da dieta⁴⁶.

Um estudo de revisão sistemática e metanálise com quatro ensaios clínicos controlados randomizados contemplando noventa e oito participantes no total, investigou o efeito da dieta paleolítica na homeostase da glicose e da insulina em indivíduos com o metabolismo da glicose alterado, incluindo DM2 e síndrome metabólica. Concluíram que os efeitos da dieta paleolítica nessa população não diferem de outros padrões dietéticos considerados saudáveis, como a dieta Mediterrânea⁴⁷.

Além disso, alguns resultados quanto ao impacto dessa dieta em indivíduos com DM2, síndrome metabólica e DCVs ainda são conflitantes⁴⁶. Em geral, são escassas as publicações acerca do assunto e, os trabalhos publicados apresentam um pequeno número de participantes, acompanhamento por curto período e possibilidade de viés. Por isso, algumas evidências são classificadas como fracas⁴⁹, o que seria interessante levar em consideração na prática clínica. Tendo em vista essa problemática, é necessário maior número de estudos para melhores definições, padronização e entendimento dos diferentes impactos bioquímicos e fisiopatológicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade^{46,49}.

7 SIRT

A dieta *Sirtfood*, também denominada *SIRT*, foi criada originalmente em 2016. Obteve popularidade após as mídias sociais publicarem que uma famosa cantora associou sua perda de peso à esta modalidade dietética. Seu protocolo incentiva o consumo de alimentos ricos em sirtruínas e é dividido em duas fases: (1) restrição calórica de 1000Kcal por três dias (três sucos verdes e uma refeição ao dia) e 1500Kcal do quarto ao sétimo dia (dois sucos verdes e duas refeições ao dia) e (2) fase de manutenção com duração de quatorze dias, incluindo três refeições e um suco verde. Conforme os idealizadores, todos os sucos e refeições das duas fases devem conter alimentos que ativam sirtruínas,

como polifenóis, chá verde, vinho tinto, frutas vermelho-arroxeadas como uvas e amoras, chocolate amargo, entre outras⁵⁰.

As sirtuínas (*SIRT*) representam uma classe de proteínas que possuem atividade enzimática. São nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD⁺) dependentes de desacetilases. A SIRT-1 é a mais estudada e parece estar envolvida na modulação de processos metabólicos como a redução do ganho de peso corporal. A SIRT-1 participa da desacetilação do fator nuclear kappa B (NF-κB), contribuindo para diminuição da infiltração de macrófagos e da produção de citocinas pró-inflamatórias no fígado e tecido adiposo, tendo um efeito de regular o estado inflamatório. Indivíduos com obesidade possuem um fenótipo pró-inflamatório e parecem expressar menos SIRT-1, quando comparados à eutróficos⁵¹.

Em um estudo experimental, a concentração de SIRT-1 se mostrou inversamente proporcional à adiposidade dos participantes, ou seja, elevados níveis plasmáticos de SIRT-1 foram observados em indivíduos com teor de gordura corporal extremamente reduzido. Esta sirtuína esteve significativamente associada à espessura da gordura epicárdica, considerada um importante índice de gordura visceral, e negativamente correlacionada com insulinemia e com os níveis de LDL colesterol⁵¹.

O resveratrol encontrado, por exemplo, no vinho tinto e nas uvas, possui em sua composição SIRT-1, SIRT-3 e SIRT-4. Essas sirtuínas participam da regulação da atividade das proteínas da família *forkhead*, também denominadas FOX, que são responsáveis pela expressão gênica relacionada à longevidade e crescimento, proliferação e diferenciação celular. Trata-se de uma substância com propriedades antioxidantes e antiinflamatórias que parece contribuir para apoptose dos adipócitos, inibição da lipogênese, ativação da oxidação de ácidos graxos, elevação da termogênese⁵², aumenta a expressão da SIRT-1 e reduz adipogênese⁵³.

Os capsaicinoides, encontrados em pimentas do tipo Chili, levam ao aumento da expressão da SIRT-1, oxidação de gordura e liberação de GLP-1 e suprime a liberação de gralina, favorecendo a saciedade⁵³.

Em recente metanálise, incluindo mais de trezentos adultos com sobrepeso ou obesidade diagnosticados com esteatose hepática não alcoólica em sete ensaios clínicos randomizados, não foram observados efeitos clínicos significativos com a suplementação de 500-3000mg/dia de resveratrol no período entre 56-180 dias, exceto aumento da enzima alanina aminotransferase. Dessa forma, as evidências ainda são insuficientes para confirmar a eficácia deste tipo de intervenção⁵².

Devido à inconsistências nas evidências e a escassez de pesquisas sobre o tema, ainda não é possível afirmar os possíveis efeitos positivos das sirtuínas no manejo do sobrepeso e obesidade⁵².

8 ZONE DIET

A dieta da zona ou *zone diet*, foi desenvolvida há mais de trinta anos e os livros sobre esse tema estão entre mais vendidos da história recente. Essa modalidade dietética preconiza a restrição no consumo de grãos e de amidos. A proporção de 0,75 de proteína/carboidrato, ou 3g de proteína para cada 4g de carboidratos, parece favorecer a redução da insulina, que poderia afetar o metabolismo dos eicosanoides e levar à mecanismos envolvidos na redução do risco de DCNTs, aumento da imunidade, do desempenho mental, longevidade e manutenção da perda de peso em longo prazo⁵⁴.

Classificada como dieta com baixo teor de carboidratos possui, em média, a seguinte distribuição de macronutrientes com relação ao VET: $\leq 40\%$ de carboidratos, 30% de proteínas e 30-55% de lipídios^{48,54-56} e preconiza 1500Kcal/dia para homens e 1200Kcal/dia para mulheres⁵⁵.

Com base em vinte e um ensaios clínicos randomizados, a *zone diet*, comparada com dieta usual, apresentou relação com modesta redução no peso corporal e diminuição significativa da pressão arterial sistólica e diastólica no período de seis meses⁴⁸.

Uma revisão sistemática da literatura objetivou avaliar a eficácia de quatro dietas populares. Doze ensaios clínicos randomizados foram incluídos na análise, sendo dois com a dieta da zona. Os voluntários apresentaram modesta perda de peso em longo prazo (-1,6 a -3,2Kg), e resultado semelhante ocorreu no grupo controle e nos submetidos à dieta Atkins e dos Vigilantes do Peso. Embora haja popularidade, os dados são conflitantes e insuficientes em relação a qual dieta “da moda” seria mais benéfica para perda e manutenção do peso perdido em período igual ou superior a um ano e seus possíveis efeitos em fatores de risco de DCVs⁵⁷.

A questão sobre qual dieta popular seria melhor para perda de peso foi objeto de estudo em uma metanálise. Neste trabalho, os critérios de elegibilidade incluíram adultos com sobrepeso ou obesidade com intervenção dietética randomizada e com acompanhamento em período igual ou superior a três meses. Em conclusão, as diferenças de perda de peso entre as dietas foram mínimas. A dieta Atkins resultou em perda de peso 1,71Kg superior aos submetidos à *zone diet* em seis meses. Em suma, a perda de peso foi considerada significativa em todas as dietas hipoglicídicas ou hipolipídicas. Esse achado apoia que, em alguns casos, a adesão à dieta pode ser mais relevante para o sucesso da perda de peso do que a distribuição de macronutrientes⁵⁶.

Há escassez de estudos sobre a *zone diet* em indivíduos com sobrepeso e obesidade e a literatura científica ratifica que alguns livros e artigos sobre dietas populares contêm trabalhos com baixa qualidade de evidência, sem revisão por pares e mal controlados, contribuindo para o desconhecimento e controvérsia dos supostos efeitos benéficos desta dieta na saúde⁵⁴.

9 MICROBIOTA INTESTINAL E MODALIDADES DIETÉTICAS

A microbiota intestinal é formada por um agregado de bactérias, vírus, fungos e protozoários presentes no intestino, onde é estimado ter cem vezes mais genes do que o genoma humano⁴⁰. Recentemente, tem sido descrita como órgão metabólico devido a sua importância em diversos mecanismos fisiopatológicos, inclusive na obesidade⁵⁸.

Em um estudo de intervenção, duzentos e sessenta e oito participantes não diabéticos foram estratificados em grupos de vegetarianos estritos, vegetarianos e onívoros. Os resultados apoiaram diferenças na composição da microbiota intestinal, conforme os hábitos alimentares, e de acordo com seus perfis inflamatórios e metabólicos. Em onívoros, observou-se maior frequência de excesso de peso, pré-diabetes, HAS e aumento da proporção de *Proteobacteria*, bactéria gram-negativa que pode utilizar proteínas como fonte de energia. Por outro lado, a alimentação à base de legumes, frutas e grão integrais, ricos em vitaminas, minerais e ácidos graxos de cadeia curta (acetato, butirato e propionato), que são derivados de fibras alimentares, favoreceu a diminuição do estresse oxidativo e da inflamação de baixo grau, além da melhora da resistência à insulina. Corroborando com os resultados, tem sido amplamente reconhecido que dietas à base de plantas, como vegetarianas, veganas, *plant based* e mediterrânea possam contribuir para saúde e prevenção de complicações cardiometabólicas por meio da saúde da microbiota intestinal⁵⁹.

Em contrapartida, o consumo habitual de açúcares, produtos industrializados, lipídios saturados e trans⁶⁰ e excesso de proteína de origem animal¹¹, têm sido relacionado à disbiose intestinal. Essa disfunção consiste no desequilíbrio de microrganismos do intestino, com predomínio de bactérias com maior potencial patogênico¹². Em dietas com elevado consumo de proteínas de origem animal, após a ingestão de fontes alimentares de colina e L-carnitina, como ovos, carne vermelha e leite, bactérias intestinais realizam a conversão desses precursores em trimetilamina, que é transformada no fígado em N-óxido de trimetilamina (TMAO), pela enzima flavina monooxigenase 3⁶¹. O TMAO é uma toxina urêmica que, em concentrações plasmáticas aumentadas, pode levar à redução do transporte reverso de colesterol e da síntese de sais biliares e, em sequência, contribuir para a maior suscetibilidade ao desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares⁶².

Dessa forma, o excesso da exposição à produtos de origem animal, por meio de modificações nas proporções de bactérias intestinais, parece favorecer o desencadeamento de inflamação sistêmica e resistência à insulina⁵⁹. Essas alterações parecem estar relacionadas com o aumento da permeabilidade intestinal, que pode levar à maior translocação de lipopolissacrídeos (LPS) para a corrente sanguínea. LPS são componentes da membrana externa de bactérias gram-negativas que se ligam à receptores do tipo *Toll 4* (TRL4), desencadeando a liberação de citocinas pró-inflamatórias,

como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-alfa), secretado por macrófagos e adipócitos. Essa alteração parece contribuir para o desenvolvimento e agravamento da inflamação crônica de baixo grau, considerada um problema central em doenças associadas à obesidade, resistência à insulina e disfunções metabólicas, maior absorção de macronutrientes, aumento do armazenamento de energia da dieta, de deposição de gordura e do IMC⁶³⁻⁶⁷. Trata-se de uma condição multifacetada, pois o excesso de tecido adiposo pode levar ao quadro de disbiose e o inverso também é possível⁶⁷.

Dietas ricas em lipídios saturados e trans, por sua vez, têm sido associadas ao aumento da inflamação sistêmica, progressão da obesidade e desordens metabólicas, desregulação de hormônios relacionados à saciedade, incluindo leptina e insulina, modificação na composição da microbiota intestinal⁶⁸ e decréscimo da diversidade de bactérias intestinais⁶⁰.

Em geral, dietas hiperlipídicas são caracterizadas pelo aumento de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) ômega-6 (ácido linoleico) e pela redução de ômega 3 (ácido alfa linolênico), podendo chegar à proporção de 20:1, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas⁶⁰.

De acordo com a literatura, PUFAs são capazes de promover síntese de eicosanóides, considerados mediadores inflamatórios, mas também poderiam afetar ácidos graxos livres como GPR40 e GPR120, ambos responsáveis pela secreção do hormônio intestinal GLP-1. Os ácidos graxos livres promovem a secreção de insulina estimulada pela glicose via GPR40, expresso no pâncreas por células beta. Já o GPR120, presente no tecido adiposo, é ativado pelo ácido docosahexaenóico, que exerce efeitos anti-inflamatórios em macrófagos. A disfunção de GPR120 tem sido relacionada à obesidade⁶⁰.

Ao modular o metabolismo por meio da produção de metabólitos de PUFAs (ácido 10-hidroxi-cis-12-octadecenoico – HYA), autores de um estudo com camundongos C57BL/6j, constataram que a microbiota intestinal poderia conferir resistência do hospeiro à obesidade induzida por uma alimentação rica em lipídios. Em resumo, a microbiota intestinal foi capaz de converter ácido linoléico em HYA que, por sua vez, ativou GPR40 e GPR120, promovendo a secreção de GLP-1. HYA suprimiu a absorção lipídica, propiciando peristaltismo intestinal. Esse mecanismo representou uma interação subjacente entre bactérias comensais e o hospedeiro para homeostase energética e metabólica por meio de lipídios da dieta⁶⁰.

Algumas recomendações para auxiliar na preservação da saúde da microbiota intestinal durante a dieta cetogênica são: diminuir a ingestão de proteínas animal e incluir proteínas vegetais, alimentos e bebidas fermentadas (iogurte, kefir, vegetais), introduzir prebióticos e probióticos específicos (apenas quando indicado), aumentar o consumo de ômega 3 e diminuir o de ômega 6, equilibrando a relação da qualidade e quantidade de ácidos graxos e evitar o consumo de adoçantes artificiais e alimentos processados⁴⁰.

O estudo da relação entre obesidade e microbiota intestinal tem se tornado foco em pesquisas científicas recentemente. Evidências crescentes sugerem a microbiota intestinal é dinâmica e influenciada por hábitos alimentares, que podem levar à rápidas alterações em seu funcionamento, diversidade e proporção de bactérias^{69,70}. A microbiota intestinal pode desempenhar um papel fundamental em diversos aspectos de saúde e doença do paciente⁷⁰ e, por isso, a observância do equilíbrio, proporção e qualidade dos componentes da dieta podem representar uma perspectiva terapêutica na prevenção e tratamento de doenças metabólicas⁴⁰.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora ainda não haja consenso na literatura sobre o melhor protocolo dietético para a população com obesidade, é sabido que esta doença não tem cura e, por este fato, recomenda-se que o tratamento seja contínuo, preferencialmente envolvendo equipe multidisciplinar e com enfoque nos parâmetros de saúde de cada paciente⁷¹. Deve-se levar em consideração não apenas a simples perda de peso, mas também a remissão de doenças, melhora da qualidade de vida e redução, estabilização e manutenção de peso saudável ao longo do tempo⁷².

Acerca do assunto, segue abaixo algumas considerações da Diretriz Brasileira de Obesidade, publicada em 2016⁷:

- Dietas muito restritivas não são sustentáveis por longos períodos para perda e manutenção do peso perdido;
- Não há evidências para recomendação de dietas sem glúten (contendo trigo, cevada, centeio, aveia) e/ou sem lactose (presente em leites e derivados), sem indicação profissional;
- As metas de perda de peso devem ser realistas: de 5-10%, em 6 meses, inicialmente é considerado factível e a perda de peso sustentada de 3-5% pode levar à diminuição significativa de fatores de risco para DCVs;
- Atingir e manter uma perda de peso de ao menos 5%, pode melhorar doenças associadas, incluindo DM2, HAS e dislipidemia;
- Como se trata de uma doença crônica, o contato com profissionais da saúde, atividade física regular, controle da ingestão alimentar, mudança do estilo de vida, apoio social, familiar e automonitorização fazem parte do sucesso do tratamento da obesidade em longo prazo.

Cabe destacar que a obesidade metabolicamente “estável” representa aproximadamente 35% de toda a população com IMC ≥ 30 Kg/m² e engloba indivíduos com pouca ou nenhuma evidência de disfunção metabólica, como menor conteúdo de gordura hepática e tecido adiposo visceral, maior

REFERÊNCIAS

- Dong, T.; Guo, M.; Zhang, P.; Sun, G.; Chen, B. The Effects of Low-Carbohydrate Diets on Cardiovascular Risk Factors: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2020, 15 (1), e0225348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225348>.
- Foster, G. D.; McGuckin, B. G.; Szapary, P. O.; Klein, S. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *The New England Journal of Medicine* 2003, 9.
- Stanton, M. V.; Robinson, J. L.; Kirkpatrick, S. M.; Farzinkhou, S.; Avery, E. C.; Rigdon, J.; Offringa, L. C.; Trepanowski, J. F.; Hauser, M. E.; Hartle, J. C.; Cherin, R. J.; King, A. C.; Ioannidis, J. P. A.; Desai, M.; Gardner, C. D. DIETFITS Study (Diet Intervention Examining the Factors Interacting with Treatment Success) – Study Design and Methods. *Contemporary Clinical Trials* 2017, 53, 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2016.12.021>.
- Hashimoto, Y.; Fukuda, T.; Oyabu, C.; Tanaka, M.; Asano, M.; Yamazaki, M.; Fukui, M. Impact of Low-Carbohydrate Diet on Body Composition: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies: Low-Carbohydrate Diet and Body Composition. *Obesity Reviews* 2016, 17 (6), 499–509. <https://doi.org/10.1111/obr.12405>.
- WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring Health for the SDGs. 2016.
- Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico. 2019.
- ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2020
- Hession, M.; Rolland, C.; Kulkarni, U.; Wise, A.; Broom, J. Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Low-Carbohydrate vs. Low-Fat/Low-Calorie Diets in the Management of Obesity and Its Comorbidities. *Obesity Reviews* 2009, 10 (1), 36–50. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00518.x>.
- Sergi, D.; Boulestin, H.; Campbell, F. M.; Williams, L. M. The Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Metabolic Dysfunction. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, e1900934. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900934>.
- Benomar, Y.; Taouis, M. Molecular Mechanisms Underlying Obesity-Induced Hypothalamic Inflammation and Insulin Resistance: Pivotal Role of Resistin/TLR4 Pathways. *Front. Endocrinol.* 2019, 10, 140. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00140>.
- Satokari, R. High Intake of Sugar and the Balance between Pro- and Anti-Inflammatory Gut Bacteria. *Nutrients* 2020, 12 (5), 1348. <https://doi.org/10.3390/nu12051348>.
- Ciobârcă, D.; Cătoi, A. F.; Copăescu, C.; Miere, D.; Crișan, G. Bariatric Surgery in Obesity: Effects on Gut Microbiota and Micronutrient Status. *Nutrients* 2020, 12 (1), 235. <https://doi.org/10.3390/nu12010235>.

Satija, A. Plant-Based Diets and Cardiovascular Health. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2018, 28 (7), 437–441. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.02.004>.

Sociedade Vegetariana Brasileira – SVB. Pesquisa Do IBOPE Aponta Crescimento Histórico No Número de Vegetarianos No Brasil.

Appleby, P. N.; Key, T. J. The Long-Term Health of Vegetarians and Vegans. *Proceedings of the Nutrition Society* 2016, 75 (3), 287–293. <https://doi.org/10.1017/S0029665115004334>.

Medawar, E.; Huhn, S.; Villringer, A.; Witte, A. V. The Effects of Plant-Based Diets on the Body and the Brain: A Systematic Review. *Translational Psychiatry* 2019, 9 (1), 226. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0552-0>.

Greger, M. A Whole Food Plant-Based Diet Is Effective for Weight Loss: The Evidence. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2020, 14 (5), 500–510. <https://doi.org/10.1177/1559827620912400>.

Castro-Barquero, S.; Ruiz-León, A. M.; Sierra-Pérez, M.; Estruch, R.; Casas, R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020, 12 (10), 2983. <https://doi.org/10.3390/nu12102983>.

Askari, M.; Heshmati, J.; Shahinfar, H.; Tripathi, N.; Daneshzad, E. Ultra-Processed Food and the Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Obesity* 2020, 44 (10), 2080–2091. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00650-z>.

Gehring, J.; Touvier, M.; Baudry, J.; Julia, C.; Buscail, C.; Srouf, B.; Hercberg, S.; Péneau, S.; Kesse-Guyot, E.; Allès, B. Consumption of Ultra-Processed Foods by Pesco-Vegetarians, Vegetarians, and Vegans: Associations with Duration and Age at Diet Initiation. *The Journal of Nutrition* 2020, nxaa196. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa196>.

Maldonado, E. G.; Gallego-Narbón, A.; Vaquero M. P. Are vegetarian diets nutritionally adequate? A revision of the scientific evidence. *Nutrición hospitalaria* 2019, 36 (4), 950–961. <https://doi.org/10.20960/nh.02550>.

Platel, K.; Srinivasan, K. Bioavailability of Micronutrients from Plant Foods: An Update. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2016, 56 (10), 1608–1619. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.781011>.

Turner-McGrievy, G.; Mandes, T.; Crimarco, A. A Plant-Based Diet for Overweight and Obesity Prevention and Treatment. *Journal of Geriatric Cardiology* 2017, 14 (5), 369–374. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.002>.

Arnett, D. K.; Blumenthal, R. S.; Albert, M. A.; Buroker, A. B.; Goldberger, Z. D.; Hahn, E. J.; Himmelfarb, C. D.; Khera, A.; Lloyd-Jones, D.; McEvoy, J. W.; Michos, E. D.; Miedema, M. D.; Muñoz, D.; Smith, S. C.; Virani, S. S.; Sr, K. A. W.; Yeboah, J.; Ziaeian, B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2019, 140 (11), e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.

American Diabetes Association – ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020, 43.

Mattson, M. P.; Longo, V. D.; Harvie, M. Impact of Intermittent Fasting on Health and Disease Processes. *Ageing Research Reviews* 2017, 39, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>.

Rothschild, J.; Hoddy, K. K.; Jambazian, P.; Varady, K. A. Time-Restricted Feeding and Risk of Metabolic Disease: A Review of Human and Animal Studies. *Nutrition Reviews* 2014, 72 (5), 308–318. <https://doi.org/10.1111/nure.12104>.

Pureza, I. R. de O. M.; Macena, M. de L.; Junior, A. E. da S.; Praxedes, D. R. S.; Vasconcelos, L. G. L.; Bueno, N. B. Effect of Early Time-Restricted Feeding on the Metabolic Profile of Adults with Excess Weight: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Clinical Nutrition* 2020, S0261-5614 (20), 30574–4. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.031>.

Vitale, R.; Kim, Y. The Effects of Intermittent Fasting on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2020, XX (XX), 1–12. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0048>.

Park, J. Effect of Alternate-Day Fasting on Obesity and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolism Clinical and Experimental* 2020, 111, 154336. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154336>.

Rinninella, E.; Cintoni, M.; Raoul, P.; Ianiro, G.; Laterza, L.; Lopetuso, L. R.; Ponziani, F. R.; Gasbarrini, A.; Mele, M. C. Gut Microbiota during Dietary Restrictions: New Insights in Non-Communicable Diseases. 2020, 23.

Welton, S.; Minty, R.; O’Driscoll, T.; Willms, H.; Poirier, D.; Madden, S.; Kelly, L. Intermittent Fasting and Weight Loss: Systematic Review. *Canadian Family Physician* 2020, 66 (2), 117–25.

Harris, L.; Hamilton, S.; Azevedo, L. B.; Olajide, J.; De Brún, C.; Waller, G.; Whittaker, V.; Sharp, T.; Lean, M.; Hankey, C.; Ells, L. Intermittent Fasting Interventions for Treatment of Overweight and Obesity in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports* 2018, 16 (2), 507–547. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003248>.

Li, G.; Xie, C.; Lu, S.; Nichols, R. G.; Tian, Y.; Li, L.; Patel, D.; Ma, Y.; Brocker, C. N.; Yan, T.; Krausz, K. W.; Xiang, R.; Gavrilo, O.; Patterson, A. D.; Gonzalez, F. J. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metabolism* 2017, 26 (4), 672–685. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.019>.

Feinman, R. D.; Pogozelski, W. K.; Astrup, A.; Bernstein, R. K.; Fine, E. J.; Westman, E. C.; Accurso, A.; Frassetto, L.; Gower, B. A.; McFarlane, S. I.; Nielsen, J. V.; Krarup, T.; Saslow, L.; Roth, K. S.; Vernon, M. C.; Volek, J. S.; Wilshire, G. B.; Dahlqvist, A.; Sundberg, R.; Childers, A.; Morrison, K.; Manninen, A. H.; Dashti, H. M.; Wood, R. J.; Wortman, J.; Worm, N. Dietary Carbohydrate Restriction as the First Approach in Diabetes Management: Critical Review and Evidence Base. *Nutrition* 2015, 31 (1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011>.

Snorgaard, O.; Poulsen, G. M.; Andersen, H. K.; Astrup, A. Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Carbohydrate Restriction in Patients with Type 2 Diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2017, 5 (1), e000354. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000354>.

Fielding-Singh, P.; Patel, M. L.; King, A. C.; Gardner, C. D. Baseline Psychosocial and Demographic Factors Associated with Study Attrition and 12-Month Weight Gain in the DIETFITS Trial. *Obesity* 2019, 27 (12), 1997–2004. <https://doi.org/10.1002/oby.22650>.

Seidelmann, S. B.; Claggett, B.; Cheng, S.; Henglin, M.; Shah, A.; Steffen, L. M.; Folsom, A. R.; Rimm, E. B.; Willett, W. C.; Solomon, S. D. Dietary Carbohydrate Intake and Mortality: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *The Lancet Public Health* 2018, 3 (9), e419–e428. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X).

Larsen, T. M.; Dalskov, S.-M.; van Baak, M.; Jebb, S. A.; Papadaki, A.; Pfeiffer, A. F. H.; Martinez, J. A.; Handjieva-Darlenska, T.; Kunešová, M.; Pihlsgård, M.; Stender, S.; Holst, C.; Saris, W. H. M.; Astrup, A. Diets with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss Maintenance. *N Engl J Med* 2010, 363 (22), 2102–2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007137>.

Paoli, A.; Mancin, L.; Bianco, A.; Thomas, E.; Mota, J. F.; Piccini, F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes* 2019, 10 (7), 534. <https://doi.org/10.3390/genes10070534>.

Castellana, M.; Conte, E.; Cignarelli, A.; Perrini, S.; Giustina, A.; Giovanella, L.; Giorgino, F.; Trimboli, P. Efficacy and Safety of Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) in Patients with Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 2020, 21 (1), 5–16. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09514-y>.

Muscogiuri, G.; Barrea, L.; Laudisio, D.; Pugliese, G.; Salzano, C.; Savastano, S.; Colao, A. The Management of Very Low-Calorie Ketogenic Diet in Obesity Outpatient Clinic: A Practical Guide. *Journal of Translational Medicine* 2019, 17 (1), 356. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2104-z>.

Choi, Y. J.; Jeon, S.-M.; Shin, S. Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020, 12 (7), 2005. <https://doi.org/10.3390/nu12072005>.

Michalczyk, M. M.; Klonek, G.; Maszczyk, A.; Zajac, A. The Effects of a Low Calorie Ketogenic Diet on Glycaemic Control Variables in Hyperinsulinemic Overweight/Obese Females. *Nutrients* 2020, 12 (6), 1854. <https://doi.org/10.3390/nu12061854>.

Ghaedi, E.; Mohammadi, M.; Mohammadi, H.; Ramezani-Jolfaie, N.; Malekzadeh, J.; Hosseinzadeh, M.; Salehi-Abargouei, A. Effects of a Paleolithic Diet on Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* 2020, 10 (4), 634–646. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz007>.

Menezes, E. V. A.; Sampaio, H. A. de C.; Carioca, A. A. F.; Parente, N. A.; Brito, F. O.; Moreira, T. M. M.; de Souza, A. C. C.; Arruda, S. P. M. Influence of Paleolithic Diet on Anthropometric Markers in Chronic Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrition Journal* 2019, 18 (1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0457-z>.

Jamka, M.; Kulczyński, B.; Juruć, A.; Gramza-Michałowska, A.; Stokes, C. S.; Walkowiak, J. The Effect of the Paleolithic Diet vs. Healthy Diets on Glucose and Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine* 2020, 9 (2), 296. <https://doi.org/10.3390/jcm9020296>.

Ge, L.; Sadeghirad, B.; Ball, G. D. C.; da Costa, B. R.; Hitchcock, C. L.; Svendrovski, A.; Kiflen, R.; Quadri, K.; Kwon, H. Y.; Karamouzian, M.; Adams-Webber, T.; Ahmed, W.; Damanhoury, S.; Zeraatkar, D.; Nikolakopoulou, A.; Tsuyuki, R. T.; Tian, J.; Yang, K.; Guyatt, G. H.; Johnston, B. C. Comparison of Dietary Macronutrient Patterns of 14 Popular Named Dietary Programmes for Weight and Cardiovascular Risk Factor Reduction in Adults: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Trials. *BMJ* 2020, 369, m696. <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>.

Dinu, M.; Pagliai, G.; Angelino, D.; Rosi, A.; Dall'Asta, M.; Bresciani, L.; Ferraris, C.; Guglielmetti, M.; Godos, J.; Del Bo', C.; Nucci, D.; Meroni, E.; Landini, L.; Martini, D.; Sofi, F. Effects of Popular Diets on Anthropometric and Cardiometabolic Parameters: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Advances in Nutrition* 2020, 11 (4), 815–833. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa006>.

Emer Delaney. What is the Sirtfood diet? <https://www.bbcgoodfood.com/howto/guide/what-sirtfood-diet> (accessed Oct 27, 2020).

Mariani, S.; di Giorgio, M. R.; Martini, P.; Persichetti, A.; Barbaro, G.; Basciani, S.; Contini, S.; Poggiogalle, E.; Sarnicola, A.; Genco, A.; Lubrano, C.; Rosano, A.; Donini, L. M.; Lenzi, A.; Gnessi, L. Inverse Association of Circulating SIRT1 and Adiposity: A Study on Underweight, Normal Weight, and Obese Patients. *Frontiers in Endocrinology* 2018, 9, 449. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00449>.

Jakubczyk, K.; Skonieczna-Żydecka, K.; Kałduńska, J.; Stachowska, E.; Gutowska, I.; Janda, K. Effects of Resveratrol Supplementation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Meta-Analysis. *Nutrients* 2020, 12 (8), 2435. <https://doi.org/10.3390/nu12082435>.

Watanabe, M.; Risi, R.; Masi, D.; Caputi, A.; Balena, A.; Rossini, G.; Tuccinardi, D.; Mariani, S.; Basciani, S.; Manfrini, S.; Gnessi, L.; Lubrano, C. Current Evidence to Propose Different Food Supplements for Weight Loss: A Comprehensive Review. *Nutrients* 2020, 12 (9), 2873. <https://doi.org/10.3390/nu12092873>.

Chevront, S. N. The Zone Diet Phenomenon: A Closer Look at the Science behind the Claims. *Journal of the American College of Nutrition* 2003, 22 (1), 9–17. <https://doi.org/10.1080/07315724.2003.10719271>.

Anton, S.; Hida, A.; Heekin, K.; Sowalsky, K.; Karabetian, C.; Mutchie, H.; Leeuwenburgh, C.; Manini, T.; Barnett, T. Effects of Popular Diets without Specific Calorie Targets on Weight Loss Outcomes: Systematic Review of Findings from Clinical Trials. *Nutrients* 2017, 9 (8), 822. <https://doi.org/10.3390/nu9080822>.

Johnston, B. C.; Kanters, S.; Bandayrel, K.; Wu, P.; Naji, F.; Siemieniuk, R. A.; Ball, G. D. C.; Busse, J. W.; Thorlund, K.; Guyatt, G.; Jansen, J. P.; Mills, E. J. Comparison of Weight Loss Among Named Diet Programs in Overweight and Obese Adults: A Meta-Analysis. *JAMA* 2014, 312 (9), 923–933. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10397>.

Atallah, R.; Fillion, K. B.; Wakil, S. M.; Genest, J.; Joseph, L.; Poirier, P.; Rinfret, S.; Schiffrin, E. L.; Eisenberg, M. J. Long-Term Effects of 4 Popular Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes* 2014, 7 (6), 815–827. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000723>.

Medina, D. A.; Pedreros, J. P.; Turiel, D.; Quezada, N.; Pimentel, F.; Escalona, A.; Garrido, D. Distinct Patterns in the Gut Microbiota after Surgical or Medical Therapy in Obese Patients. *PeerJ* 2017, 5, e3443. <https://doi.org/10.7717/peerj.3443>.

Franco-de-Moraes, A. C.; de Almeida-Pititto, B.; da Rocha Fernandes, G.; Gomes, E. P.; da Costa Pereira, A.; Ferreira, S. R. G. Worse Inflammatory Profile in Omnivores than in Vegetarians Associates with the Gut Microbiota Composition. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2017, 9 (1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0261-x>.

Miyamoto, J.; Igarashi, M.; Watanabe, K.; Karaki, S.; Mukouyama, H.; Kishino, S.; Li, X.; Ichimura, A.; Irie, J.; Sugimoto, Y.; Mizutani, T.; Sugawara, T.; Miki, T.; Ogawa, J.; Drucker, D. J.; Arita, M.; Itoh, H.; Kimura, I. Gut Microbiota Confers Host Resistance to Obesity by Metabolizing Dietary Polyunsaturated Fatty Acids. *Nat Commun* 2019, 10 (1), 4007. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11978-0>.

Zhuang, R.; Ge, X.; Han, L.; Yu, P.; Gong, X.; Meng, Q.; Zhang, Y.; Fan, H.; Zheng, L.; Liu, Z.; Zhou, X. Gut Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine N -oxide and the Risk of Diabetes: A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis. *Obesity Reviews* 2019, 20 (6), 883–894. <https://doi.org/10.1111/obr.12843>.

Jonsson, A. L.; Bäckhed, F. Role of Gut Microbiota in Atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017, 14 (2), 79–87. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.183>.

Zhou, H.; Urso, C. J.; Jadeja, V. Saturated Fatty Acids in Obesity-Associated Inflammation. *JIR* 2020, 13, 1–14. <https://doi.org/10.2147/JIR.S229691>.

Chang, E. H.; Chavan, S. S.; Pavlov, V. A. Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 263. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00263>.

Yu, L.; Li, Y.; Du, C.; Zhao, W.; Zhang, H.; Yang, Y.; Sun, A.; Song, X.; Feng, Z. Pattern Recognition Receptor-Mediated Chronic Inflammation in the Development and Progression of Obesity-Related Metabolic Diseases. *Mediators of Inflammation* 2019, 2019, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2019/5271295>.

Sindhu, S.; Thomas, R.; Kochumon, S.; Wilson, A.; Abu-Farha, M.; Bennakhi, A.; Al-Mulla, F.; Ahmad, R. Increased Adipose Tissue Expression of Interferon Regulatory Factor (IRF)-5 in Obesity: Association with Metabolic Inflammation. *Cells* 2019, 8 (11), 1418. <https://doi.org/10.3390/cells8111418>.

Boulangé, C. L.; Neves, A. L.; Chilloux, J.; Nicholson, J. K.; Dumas, M.-E. Impact of the Gut Microbiota on Inflammation, Obesity, and Metabolic Disease. *Genome Med* 2016, 8 (1), 42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>.

Tilg, H.; Zmora, N.; Adolph, T.; Elinav, E. The Intestinal Microbiota Fuelling Metabolic Inflammation. *Nat Rev Immunol* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>.

Paoli, A. Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? *IJERPH* 2014, 11 (2), 2092–2107. <https://doi.org/10.3390/ijerph110202092>.



Palmisano, S.; Campisciano, G.; Silvestri, M.; Guerra, M.; Giuricin, M.; Casagrande, B.; Comar, M.; de Manzini, N. Changes in Gut Microbiota Composition after Bariatric Surgery: A New Balance to Decode. *J Gastrointest Surg* 2019, 24 (8), 1736–1746. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04321-x>.

Pereira, A.; Freire, C. C.; De Godoy, E. P.; Viegas, F.; Marchesini, J. C. D.; Zanella, M. T. *Cirurgia Bariátrica e Metabólica: Abordagem Multiprofissional*; Rúbio: Rio de Janeiro, RJ, 2019.

Coutinho, W. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 1999, 47.

Blüher, M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews* 2020, 43 (1), 405–420. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>.

ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-018

Ana Carla Leocádio

Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ)
Doutora e Mestre em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Especialista em Ciências da Performance Humana (UFRJ)
Licenciada e Bacharela em Educação Física pela UFRJ

Suelem Cruz

Mestre em Ciências pelo programa de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (UFRJ)
Graduação em Medicina pela UNESA

RESUMO

Para além de simplesmente um desequilíbrio entre ingestão e gasto calóricos, a obesidade é uma doença crônica complexa e multifatorial. Tendo isso em vista, para que se possa traçar um cuidado integrado e que promova resultados significativos, é importante uma abordagem integrada, que compreenda os outros fatores comportamentais além da ingestão alimentar e atividade física. Dentre eles, destaca-se o consumo de álcool, cada vez mais difundido na população brasileira, e o tabagismo, intimamente envolvidos em mecanismos de desenvolvimento e agravamento não somente da obesidade, mas também de suas comorbidades, merecendo a devida atenção.

Palavras-chave: Obesidade, Estilo de vida, Tabagismo, Álcool.

1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE CONSUMO DE ÁLCOOL E OBESIDADE

A obesidade, uma doença multifatorial complexa que se desenvolve a partir do genótipo e das interações ambientais, atingiu proporções epidêmicas em diversos países, independentemente de sua situação econômica¹. No Brasil, a prevalência de adultos com obesidade é de, aproximadamente, 21,5%, sendo cerca de 22,6% entre as mulheres e 20,3% entre homens².

O desequilíbrio energético é um dos fatores associados ao desenvolvimento dessa doença, sendo assim, a relação entre a ingestão de álcool e a obesidade merece destaque uma vez que o álcool é um composto complexo. Primeiro, ele fornece energia, 7,1 kcal (29 kJ) por grama, sendo o segundo composto mais energético da dieta, atrás apenas dos lipídios. Em segundo lugar, atua farmacologicamente no sistema nervoso, alterando os sistemas neuroquímicos. Terceiro, não pode ser armazenado pelo corpo, o que significa que tem prioridade para oxidação em comparação com lipídios e carboidratos³.

No Brasil, o consumo de álcool é o quarto fator de risco à carga global de doenças. O país supera a média das Américas, em relação ao consumo anual de álcool puro por habitante com idade superior a 15 anos, e ainda está entre os que apresentam maior taxa de mortalidade atribuível ao álcool nas Américas⁴. Dados do Ministério da Saúde demonstram que a prevalência do consumo excessivo de álcool no país é de 20,9% e, à nível mundial, este hábito é responsável por cerca de três milhões de mortes por ano⁵.

Em geral, o consumo e a presença de transtornos relacionados ao consumo de álcool são superiores entre homens do que entre mulheres, tanto no âmbito global como no nacional^{4,5}. Além disso, os primeiros apresentaram maior proporção da carga total de doença, anos de vida perdidos por morte prematura e incapacidade atribuíveis ao álcool do que as mulheres⁴.

As calorias derivadas do álcool adicionadas à ingestão de alimentos não alteram significativamente a ingestão média diária de outros macronutrientes; ou seja, o álcool parece exercer efeito aditivo às calorias diárias ingeridas. Além disso, existem outras razões pelas quais o consumo de álcool merece uma investigação cuidadosa como causa potencial da obesidade: a) o álcool é uma substância densa em energia, embora nutricionalmente pobre; b) o álcool é ineficiente em termos de saciedade, principalmente se consumido sozinho; c) a energia total pode variar consideravelmente de acordo com o tipo de bebida alcoólica. Além disso, o consumo de álcool está relacionado a episódios de alimentação descontrolada e ao aumento significativo da ingestão de alimentos, possivelmente por mecanismos neurais relacionados à regulação de energia como veremos adiante neste capítulo³.

Neste sentido, é importante ressaltar que tanto o consumo excessivo de álcool quanto a obesidade são preocupações de saúde pública, sendo, portanto, necessárias maiores investigações sobre a associação entre o consumo de álcool e o excesso de peso corporal.

2 CONSUMO DE ALCÓOL E OBESIDADE: POTENCIAIS MECANISMOS

Dentre os mecanismos relacionados ao consumo de álcool e obesidade, merecem destaque: a ação dessa substância sobre neurotransmissores, hormônios e outros sinais aferentes, incluindo leptina, neuropeptídeo Y (NPY), serotonina (5HT), ácido gama-aminobutírico (GABA), opióides e peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1). Mudanças em um, ou em todos eles, podem estar subjacentes à falta de compensação na redução da ingestão de alimentos após consumo de álcool, ou a estimulação do apetite pelo álcool⁶. Além disso, essa substância tem o poder de suprimir a oxidação de ácidos graxos, o que poderia levar ao aumento dos estoques de triglicerídeos nos adipócitos e, portanto, maior gordura corporal a longo prazo⁷.

2.1 MECANISMOS NEURAIIS

O álcool é uma substância psicoativa, ou seja, atua no Sistema Nervoso Central (SNC) e causa alterações na função cerebral. Uma das principais ações do álcool no SNC é sua ligação aos receptores GABA que são associados aos efeitos motivacionais desse componente e à regulação do controle da ingestão, o que pode contribuir, conseqüentemente, para o aumento do consumo alimentar⁶.

O álcool também tem efeitos sobre os sistemas opióides e dopaminérgicos e, novamente, ambos são importantes em relação à recompensa relacionada à alimentação. Após a ingestão de álcool, os níveis de serotonina podem ficar diminuídos, levando à redução da saciedade e ao aumento da porção da refeição e hiperfagia⁶. Esse componente também libera opióides endógenos que está associada com estímulos de recompensa orossensorial do ato de se alimentar⁷.

Há, ainda, estreita relação entre a ingestão de energia proveniente do álcool e inibição dos efeitos da leptina e do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). A leptina, um hormônio secretado por adipócitos, é um importante sinalizador do status dos estoques de energia para o cérebro, além de regular a homeostase energética e mediar a resposta neuroendócrina da ingestão alimentar e modular o comportamento dirigido por recompensas. Supõe-se que a diminuição das concentrações séricas deste hormônio, após o consumo de etanol, pode ser devido à sua supressão, no tecido adiposo, e deslocamento para a circulação sistêmica. Essa supressão da leptina poderia levar à menor saciedade e ao maior consumo energético através da alimentação⁸.

Contudo, alguns autores relatam que o consumo crônico de álcool é capaz de contribuir para o aumento dos níveis desta adipocina. Neste cenário, possivelmente, há uma resistência transitória à leptina que influencia no aumento do apetite. Ressalta-se, porém, que estudos com este achado demonstram uma relação sexo-dependente já que o aumento das concentrações séricas deste hormônio é observado somente no sexo feminino^{9,10}.

Em relação ao GLP-1, verifica-se que uma das suas principais funções no SNC é regular a ingestão de alimentos e o apetite. Neste sentido, Raben⁸ e colaboradores observaram que a ingestão de uma refeição, acompanhada de álcool, induziu uma liberação menor e mais lenta de GLP-1 em comparação às outras refeições ricas em carboidratos, proteínas e gorduras e desacompanhadas de consumo alcoólico. Essa redução de GLP-1 levaria a uma menor saciedade, visto que o GLP-1 é um peptídeo anorexígeno. No entanto, mais estudos são necessários para investigar esse efeito.

Conforme podemos observar, o álcool resulta em uma combinação de maior estímulo ao consumo alimentar através do possível aumento de NPY à nível de sistema nervoso central, estímulo do GABA e produção endógena de opióides, juntamente com redução dos sinais de saciedade (leptina, 5HT e GLP-1) que podem contribuir para episódios de ingestão alimentar excessiva.

2.2 MECANISMOS PERIFÉRICOS

Além da influência imediata no apetite, o consumo de álcool contribui para o aumento da gordura corporal, a longo prazo, a partir da inibição da oxidação de ácidos graxos, especialmente no fígado, onde estes são direcionados para a síntese de triacilgliceróis devido à supressão da beta-oxidação mitocondrial. A alteração do estado redox do fígado provocada pela oxidação de álcool promove aumento da razão NADH:NAD⁺. Assim, há preferência pela oxidação do álcool à oxidação de ácidos graxos. Ademais, o álcool também inibe a atividade da carnitina palmitoiltransferase I (CPT1), uma etapa limitante da translocação de ácidos graxos para a β -oxidação mitocondrial, reduzindo a Proteína Quinase ativada por Monofosfato de Adenosina (AMPK) e aumentando a atividade da acetil-CoA carboxilase (ACC) e os níveis de malonil-CoA¹¹.

Considerando que a carnitina é um cofator essencial para CPT1, a deficiência de carnitina induzida por álcool é outro mecanismo plausível de inibição da β -oxidação mitocondrial. De fato, concentrações séricas inferiores de carnitina foram observadas em pacientes alcoólicos e animais alimentados cronicamente com álcool¹². Além dos efeitos sobre a CPT1, o etanol fecha os canais aniônicos dependentes de voltagem (do inglês: *voltage-dependent anion channels* - VDAC) na membrana mitocondrial externa. Os VDAC são responsáveis pela permeabilidade da membrana externa para metabólitos, incluindo acil-CoA graxo de cadeia longa, precursor para início da β -oxidação e, assim, pode acarretar na supressão da oxidação dos ácidos graxos.

O metabolismo do álcool através da via da álcool desidrogenase ou do sistema microsomal de oxidação do etanol (MEOS) gera acetato, que, em grande parte, é metabolizado em CO₂ e H₂O. Assim, apenas uma pequena fração de álcool (5% de uma dose de álcool de 20 g) é usada para a lipogênese de novo no fígado, enquanto a maior fração de carbonos do álcool é transportada na forma de acetato para os tecidos periféricos, onde são utilizados como um fonte de energia⁸. Por conta da utilização periférica de acetato como substrato energético, mais uma vez ocorre inibição da β -oxidação.

De forma interessante, a supressão da oxidação dos ácidos graxos aumenta a ingestão alimentar. É provável que os mecanismos que codificam a oxidação dos ácidos graxos contribuam para o desenvolvimento de um sinal de saciedade e, portanto, se esses sinais forem interrompidos, é possível que ocorra um aumento na ingestão alimentar. Estudos prévios observaram indicativos de saciedade reduzida em testes de ingestão de curto prazo após administração de álcool⁶, que poderiam ser interpretados como uma consequência da supressão induzida pelo etanol na β -oxidação.

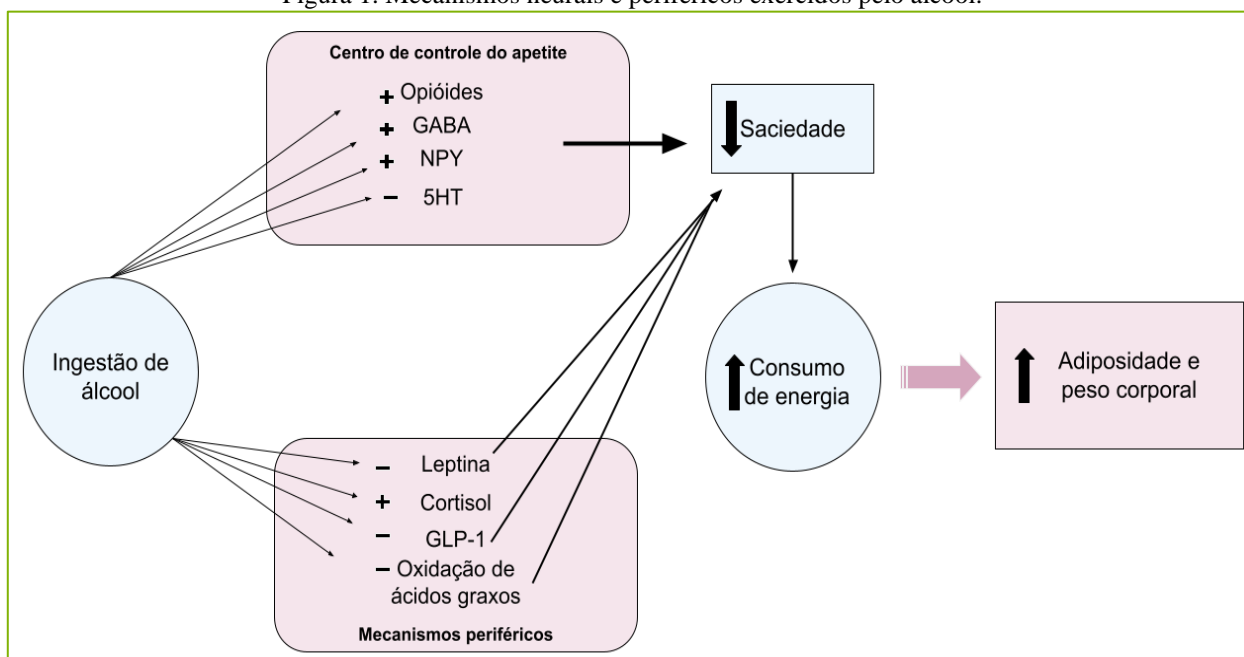
Outro mecanismo importante, é que o álcool, por ser um substrato competitivo, desloca a utilização de outros nutrientes, alterando o equilíbrio entre carboidratos e lipídios de forma a oxidar preferencialmente os carboidratos. A degradação resultante do glicogênio poupa seletivamente os

estoques de gordura periféricos, o que pode contribuir para o aumento da adiposidade a longo prazo. Além disso, o álcool promove diminuição da gliconeogênese, levando a redução dos níveis de glicose circulante. Esse mecanismo levaria ao aumento da ingestão alimentar para repor a glicose sanguínea¹³.

Propõem-se, ainda, que estimulação do álcool ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, conseqüentemente, aumenta a liberação de glicocorticóides. O cortisol, um dos mais importantes glicocorticóides, em concentrações elevadas, foi associado com um padrão de distribuição de gordura corporal alterado. O cortisol se liga aos receptores de glicocorticóides, que são altamente expressos nos depósitos de gordura visceral, promovendo o acúmulo e retenção de lipídios no tecido adiposo visceral¹⁴.

Os possíveis mecanismos pelos quais o álcool pode estimular o aumento do apetite e aumentar os depósitos de gordura a longo prazo, estão demonstrados na figura a seguir (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos neurais e periféricos exercidos pelo álcool.



Fonte: GABA, ácido γ -butírico; NPY, neuropeptídeo Y; 5HT, serotonina; GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon-1. Adaptado de Yeomans, 2003.

2.3 MECANISMOS COMPORTAMENTAIS

Mudanças sociais e comportamentais nas últimas décadas são responsáveis pelo aumento considerável do estilo de vida sedentário e aumento da prevalência de obesidade, como padrões alimentares inadequados, incluindo lanches *fast food*, porções grandes de *snacks* ultraprocessados, bebidas açucaradas e dietas com alta densidade energética. Ainda, associado a esses fatores, o consumo excessivo de álcool se tornou mais uma variável para essa equação. Frequentemente, pode-

se observar o consumo de etanol associado a petiscos gordurosos, *fast foods* e/ou produtos alimentícios prontos para consumo.

Um estudo com universitários mostrou que o aumento do consumo de açúcar e *fast food* também esteve associado ao aumento do consumo de álcool¹⁵. Outro estudo, de base populacional¹⁶, com dados de 35.448 adultos e 18.726 idosos, mostrou que entre os adultos, o uso de álcool foi maior naqueles com excesso de peso, dieta inadequada e fisicamente inativos. De acordo com estes achados, Padrão e colaboradores¹⁷ observaram que adultos e idosos que referiram consumo abusivo de álcool apresentaram maior chance de ter uma dieta inadequada, com menor consumo de hortaliças e frutas, em ambos os sexos. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* mostram associação significativa entre o consumo de bebidas alcoólicas e a pior qualidade da dieta em homens e mulheres adultos (≥ 20 anos) 18.

Além da associação entre consumo de álcool e maus hábitos alimentares, nota-se uma prevalência de sedentarismo entre indivíduos que consomem álcool regularmente de forma excessiva. Um estudo de Kim e colaboradores¹⁹ observou que trabalhadores de escritório apresentavam maiores taxas de consumo de álcool, obesidade e sedentarismo. De forma semelhante, Grao-Cruces e colaboradores²⁰, em estudo com adolescentes, observou que, entre o sexo feminino, as fisicamente inativas consumiam mais álcool em comparação com as fisicamente mais ativas.

Com tantos mecanismos associados, não à toa, diversos estudos observaram elevada prevalência de sobrepeso e obesidade em indivíduos com consumo de álcool maior que o recomendado, principalmente obesidade abdominal. Portanto, não há como dissociar o consumo de etanol como fator de risco para a obesidade.

2.3.1 Álcool, Obesidade e Comorbidades

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) representam uma das principais causas de morte mundial e são principalmente associadas à fatores de risco modificáveis como tabagismo, inatividade física, uso nocivo do álcool e alimentação não saudável. Neste tópico, abordaremos a relação das DCNTs com o consumo de álcool.

2.4 DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Estima-se que o consumo de álcool, em quantidade excessiva, é responsável por 10 a 30% da incidência de hipertensão arterial sistêmica e relaciona-se com o desenvolvimento de demais doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, dislipidemia e aterosclerose²¹. Associado à obesidade, o risco de desenvolver complicações cardiovasculares aumenta expressivamente.

O consumo excessivo e irregular de álcool ou padrão “*binge drinking*” é considerado como a ingestão de cinco drinques, para o sexo masculino, ou quatro drinques para o feminino, em uma única ocasião. Observa-se que este comportamento influencia a mortalidade cardiovascular por diversos mecanismos, tais como: aumento do risco de doença arterial coronariana; alterações nos fatores da coagulação propiciando risco de trombose; ação miocárdica direta e no sistema de condução levando a arritmias; e aumento agudo ou sustentado da pressão arterial²².

Dados da literatura demonstram que o consumo leve a moderado de álcool, em 30 dias, relaciona-se com elevação significativa da pressão arterial, em indivíduos que consomem menos de dois drinques ao dia, em comparação com abstêmios; e que aqueles que ingerem álcool e mantêm-se em jejum apresentam maior risco de desenvolver hipertensão arterial quando comparados aos indivíduos que consomem álcool e alimentos em refeição única²³. Um dos primeiros grandes estudos a observar a associação entre álcool e a pressão arterial, o INTERSALT, envolveu 4.844 indivíduos do sexo masculino e 4.837 do sexo feminino, entre 20 e 59 anos de idade e examinou essa população quanto ao consumo de 300 mL de etanol semanalmente (34 g, 3 ou 4 drinques/dia), tendo observado correlação positiva com a elevação da pressão arterial naqueles que consumiam álcool quando comparados a não consumidores²⁴.

O consumo de álcool e a obesidade são dois dos fatores de risco mais conhecidos, e mais evitáveis e controláveis, relacionados à hipertensão. Gu e colaboradores²⁵ evidenciaram que o índice de massa corporal (IMC) e a ingestão de álcool podem influenciar a hipertensão sistólica, especialmente para os pacientes com sobrepeso e obesidade. Uma coorte com 2778 participantes observou que o risco de hipertensão para os consumidores de álcool com obesidade abdominal foi 4,49 vezes maior em comparação com indivíduos que não apresentavam obesidade que consumiam ou não álcool²⁶.

Dentre os possíveis mecanismos associados ao consumo crônico de etanol sob o sistema cardiovascular, destacam-se a estimulação nervosa simpática, aumento na secreção de glicocorticóides, alterações contráteis na musculatura lisa dos vasos e exacerbação insuficiência da resposta vascular aos vasoconstritores, os quais elevam a pressão arterial. Além disso, em uma revisão sistemática de estudos de intervenção, verificou-se que o álcool exerce uma ação aguda após o consumo, sendo responsável pelo desenvolvimento de hipertensão arterial em longo prazo, uma vez que há uma resposta bifásica, imediatamente após a exposição ao álcool, manifestada por vasodilatação, seguida por uma resposta mais tardia, que resultam na elevação dos níveis tensionais²⁷.

Assim como a obesidade per si, o consumo excessivo de álcool constitui importante fator de risco para dislipidemias e aterosclerose. Um estudo transversal observou que a ingestão diária de álcool foi significativamente associada à hipertrigliceridemia e que a duração do hábito de consumir

álcool excessivamente foi significativamente associada à hipercolesterolemia²⁸. Em outro estudo, verificou-se que quanto maior o consumo de álcool, maiores eram os níveis de triglicerídeos plasmáticos, indicando a presença de dislipidemia severa nos pacientes²⁹. A hipertrigliceridemia associada à ingestão de álcool resulta principalmente do aumento de VLDL plasmático, com ou sem quilomicronemia. Ressalta-se, ainda, que o álcool também pode prejudicar a lipólise, especialmente se o paciente tiver alguma deficiência funcional pré existente de lipase lipoprotéica (LPL), que leva a um aumento acentuado dos triglicerídeos plasmáticos.

O consumo excessivo crônico de álcool está associado à cardiomiopatia alcoólica, uma cardiomiopatia não isquêmica que se caracteriza por hipertrofia cardíaca, remodelação fibrótica e disfunção sistólica. Um estudo in vivo observou que comparado com os controles, os corações de camundongos alimentados com álcool apresentavam estresse oxidativo cardíaco, morte celular, resposta fibrótica, remodelação hipertrófica e conseqüentemente desenvolveram disfunção cardíaca²¹. Em humanos, foi observado que pacientes alcoólicos tinham maior prevalência de marcadores de lesão do miocárdio e inflamação em comparação com a população em geral, indicativos de possível cardiomiopatia alcoólica³⁰.

Destaca-se, contudo, que o álcool e componentes não-alcoólicos de certas bebidas podem exercer efeito cardioprotetor quando consumidos em moderação (1-2 doses/dia). Porém, mecanismos de um possível efeito cardioprotetor do consumo moderado de álcool ainda não estão totalmente elucidados. A explicação mais frequentemente proposta é um aumento nos níveis de colesterol HDL. Entretanto, ainda não está claro se a associação de colesterol HDL aumentado com risco reduzido de desenvolver desfechos cardiovasculares é causal³¹. Além do álcool, o vinho, especificamente o vinho tinto, contém grandes quantidades de polifenóis que demonstraram ter efeitos metabólicos e cardioprotetores de forma não aditiva ao álcool, reduzindo as concentrações plasmáticas de pró-oxidantes e moléculas inflamatórias, moléculas de adesão de leucócitos e melhorando modelo de avaliação da homeostase dos valores de resistência à insulina (HOMA-IR) e pressão arterial³².

Embora em quantidades menores, a cerveja também contém polifenóis e outros compostos bioativos. Em indivíduos saudáveis com sobrepeso, o consumo moderado de cervejas com e sem álcool aumentou a capacidade antioxidante do HDL, e em homens de alto risco cardiovascular, a fração não alcoólica da cerveja reduziu os biomarcadores pró-inflamatórios envolvidos na progressão da aterosclerose³³.

Por fim, apesar do consumo moderado de bebidas fermentadas alcoólicas como o vinho e a cerveja apresentarem benefícios para saúde cardiovascular, é importante ressaltar que como profissionais da saúde, não deve-se estimular o consumo de bebidas alcoólicas para prevenção de doenças em nenhuma circunstância, visto que é relativamente comum indivíduos ultrapassarem a

dose recomendada de álcool por dia, ou misturarem outras bebidas alcoólicas que até o momento não se tem evidências de quaisquer benefícios no consumo. Além disso, em pacientes com obesidade, o consumo de álcool deve ser desestimulado visto que as evidências científicas mostram que o álcool pode se tornar extremamente pró-oxidante no ambiente inflamatório que a obesidade causa no indivíduo, sendo fator de risco para doenças cardiovasculares.

2.5 RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES

O Diabetes é um crescente problema de saúde pública com consequências a longo prazo, e vários fatores aumentam o risco de desenvolvê-lo, incluindo excesso de peso, falta de atividade física (AF) e histórico familiar. O consumo excessivo de álcool também pode ser um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II (DM2), conforme demonstrado por Lee e colaboradores³⁴. Neste estudo, verificou-se que o consumo crônico de álcool esteve associado a danos no pâncreas e ao desenvolvimento de diabetes devido à disfunção e apoptose das células β -pancreática. De forma similar, Heianza e colaboradores³⁵ demonstrou que quantidades cada vez maiores de álcool consumidas por ocasião aumentam o risco de diabetes, e o consumo *binge drinking* aumenta significativamente o risco de diabetes no futuro em comparação com <1 bebida por ocasião.

Em modelos *in vivo*, foi observado que o consumo *binge drinking* induz resistência à insulina no tecido hepático e adiposo como um resultado secundário de uma consequente ação prejudicada da insulina no hipotálamo. O consumo excessivo de álcool aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , no núcleo médio-basal hipotalâmico, ou seja, gera uma inflamação hipotalâmica. A inflamação hipotalâmica pode reduzir a sensibilidade à sinalização da insulina no hipotálamo e é um fator importante de desregulação do controle neuroendócrino do metabolismo de nutrientes na obesidade, que resulta em resistência à insulina sistêmica³⁶.

Além disso, o álcool aumenta a expressão de proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), um inibidor da sinalização da insulina, no núcleo médio-basal hipotalâmico. Existem, ainda, dois possíveis mecanismos que contribuem para a resistência hepática à insulina induzida pelo consumo excessivo de álcool: a) resistência à ação da insulina no tecido adiposo que aumenta o fluxo de ácidos graxos livres e glicerol para o fígado que, por sua vez, piora a ação da insulina hepática por aumentar o suprimento de substratos gliconeogênicos; e b) a ação e sinalização hipotalâmica da insulina se tornam significativamente reduzidas, possivelmente porque exposição aguda ao álcool inibe a autofosforilação do receptor de insulina³⁶. Se esses resultados se aplicarem a humanos, o consumo excessivo de álcool não é apenas um fator de risco epidemiológico, mas também uma das causas da resistência à insulina e DM2.

2.6 DOENÇAS HEPÁTICAS

A doença hepática alcoólica (DHA) e a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) são as doenças hepáticas crônicas mais frequentes, e suas formas avançadas - esteatohepatite alcoólica e esteatohepatite não alcoólica - são as condições mais frequentes que levam à cirrose hepática e carcinoma hepatocelular em todo o mundo. A DHGNA é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica e, com o aumento pandêmico da obesidade, a incidência de DHGNA também está crescendo. Considerando, ainda, o estilo de vida nas sociedades modernas, há uma sobreposição significativa de fatores de risco para DHGNA e DHA.

Dados da literatura demonstram uma relação causal entre o consumo crônico de álcool e doença hepática progressiva, em indivíduos com obesidade. Além disso, estudos experimentais indicam efeitos patológicos combinados de álcool e obesidade ou níveis de ácidos graxos, respectivamente, no acúmulo de lipídios e lesão hepatocelular, bem como inflamação hepática, fibrose e carcinogênese. Embora, DHA e DHGNA sejam histologicamente indistinguíveis, foi estabelecido um limite para o consumo de álcool para diferenciá-las: Em geral, uma ingestão <140 g de etanol por semana ou 20g de etanol/dia é aceitável para o diagnóstico de DHGNA e para DHA, consumo de >60g de álcool por dia durante anos³⁷.

O espectro de lesão hepática evolui de esteatose e esteatohepatite para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. A resposta hepática mais precoce e comum ao álcool é o acúmulo de lipídios. Tanto a esteatose hepática alcoólica quanto a não-alcoólica são diagnosticadas quando o acúmulo de lipídios hepáticos é superior a 5% do peso do fígado. A esteatose hepática alcoólica é considerada como um estágio menos prejudicial do que os estágios avançados da DHA, mas a gravidade está altamente ligada ao desenvolvimento de estágios posteriores que resultam dos efeitos tóxicos do álcool no metabolismo lipídico hepático. O álcool é predominantemente metabolizado nos hepatócitos e, na oxidação do etanol a acetaldeído, o NAD é reduzido a NADH, que promove a síntese de ácidos graxos enquanto neutraliza o catabolismo lipídico, levando ao acúmulo de lipídios nos hepatócitos³⁸. Outros fatores envolvidos, são o estímulo do álcool à lipogênese de novo no fígado, a inibição da exportação de lipídios para o sangue e comprometimento da oxidação de ácidos graxos.

Mais recentemente, a significância fisiopatológica do acúmulo de lipídios hepáticos na ausência de consumo elevado de álcool é cada vez mais reconhecida. Hoje, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a causa mais comum de alterações das enzimas hepáticas nos países ocidentais. Na maioria dos casos, a DHGNA está associada a componentes da síndrome metabólica, como obesidade central, resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica. Assim como a DHA, o acúmulo de lipídios hepáticos é a primeira etapa patológica na DHGNA. No entanto, isso ocorre devido a síndrome metabólica associar-se à níveis

aumentados de ácidos graxos livres circulantes, e a taxa de captação hepática destes é proporcional às concentrações plasmáticas, levando ao acúmulo de ácidos graxos no fígado³⁸.

Além disso, o hiperinsulinemia devido a resistência à insulina, diminui a atividade da proteína microsomal transferidora de triglicerídeos (do inglês microsomal triglyceride transfer protein - MTP), responsável por incorporar triglicerídeos a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Com isso, a VLDL não consegue exportar em quantidades suficientes os ácidos graxos para fora do fígado, agravando o acúmulo lipídico. Ainda devido à hiperinsulinemia, ocorre o estímulo à lipogênese de novo, sendo mais um ponto crítico para a esteatose hepática. Caso esse quadro não seja revertido, inicia-se estresse oxidativo, peroxidação lipídica, inflamação e ativação das células estreladas, iniciando o processo de fibrose. A peroxidação lipídica e a geração de espécies reativas de oxigênio também podem resultar em necrose e morte celular dos hepatócitos. Dessa forma, ocorre, então, a progressão para esteatohepatite não alcoólica³⁷.

Um efeito combinado na progressão e no desenvolvimento de lesão hepática parece ainda mais provável no caso de álcool e obesidade, uma vez que DHA e DHGNA revelam muitas semelhanças histopatológicas. Em indivíduos com alto consumo de álcool, a obesidade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hepatite aguda induzida por álcool e cirrose. Em relação à lesão hepatocelular e inflamação, uma forte ligação causal é encontrada entre o consumo de álcool e obesidade, conforme demonstrado por Ruhl *e colaboradores*³⁹. Neste estudo, verificou-se que a probabilidade de lesão hepática era maior com o aumento do peso corporal, mesmo quando os níveis de consumo de álcool eram baixos por dia. Em um estudo populacional, observou-se que as chances de níveis elevados de transaminase sérica aumentavam conforme o IMC aumentava, bem como com cada nível de consumo de álcool. A razão de chance foi de aproximadamente três, em indivíduos com obesidade com nenhuma ou apenas uma dose de álcool por dia, e, aproximadamente dois, em indivíduos eutróficos que consumiram 40g de álcool por dia ou mais. No entanto, a razão de chance foi de quase nove, em indivíduos com obesidade que bebiam >40 g de álcool por dia, mostrando um claro efeito sinérgico do álcool e da obesidade na lesão hepatocelular⁴⁰.

Ademais, a interação entre a obesidade e o álcool na promoção de lesão hepática tem alguns mecanismos fisiopatológicos visto que ambos reduzem a produção de adiponectina no tecido adiposo e estão associados com o aumento do tecido adiposo visceral. A adiponectina é uma adipocina com potencial anti fibrótico, ou seja, com potencial para retardar a formação e/ou progressão da fibrose hepática. O tecido adiposo visceral aumentado é um fator de risco conhecido para lesão hepática, especialmente por elevar a produção de citocinas pró inflamatórias e ser mais suscetível à lipólise, gerando ácidos graxos livres⁴¹.

Diante do exposto, pode-se concluir que DHA e DHGNA podem coexistir em vários graus em um número significativo de pacientes. Tanto o uso de álcool quanto os componentes da obesidade e síndrome metabólica são variáveis contínuas e não dicotômicas, exibindo efeitos combinados no desenvolvimento e progressão da doença hepática, de maneira sinérgica.

2.6.1 Dados Epidemiológicos Sobre Tabagismo e Obesidade

O tabagismo, doença crônica causada pela dependência à nicotina presente em produtos à base de tabaco, faz parte do grupo de transtornos mentais e comportamentais pelo uso de substância psicoativa⁴². É também considerado uma das principais causas precoces e evitáveis de mortes no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) responsável pela morte de mais de 8 milhões de pessoas ao ano, sendo reconhecido como ameaça à saúde pública (Tabela 1)⁴³. A OMS afirma que cerca de 80% dos fumantes vivem em países de baixa e média renda, onde, por sua vez, as doenças e mortes associadas ao tabaco são mais expressivas⁴³.

É válido ressaltar que os prejuízos à saúde estão associados não somente ao uso direto do tabaco, mas aos não-fumantes expostos ao fumo passivo, parcela que representa cerca de 1,2 milhões das mortes associadas aos tabaco⁴³. Não há nível seguro de exposição à fumaça, e em adultos, pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e respiratórias, como doença coronariana e câncer de pulmão. Em gestantes, é associada ao baixo peso ao nascer do neonato, que também sofre com aumento do risco para morte súbita⁴³.

A *Nicotina tabacum* é uma planta, cujas folhas são matéria-prima para diferentes produtos que possuem a nicotina, principal responsável pela dependência ao fumo, como princípio ativo⁴⁴. A exemplo, têm-se: cigarro, charuto, cachimbo, cigarro de palha, cigarrilha, bidi, rapé, fumo-de-rolô, dispositivos eletrônicos, entre outros. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proíbe a comercialização, importação e propaganda de dispositivos eletrônicos para fumar, desde 2009, a partir da implantação da Resolução da Diretoria Colegiada nº 4645.

Tabela 1. Dados Epidemiológicos associados ao tabagismo

O tabaco mata mais de oito milhões de pessoas ao ano, sendo cerca de 1,2 milhão não-fumantes expostos ao fumo passivo.
O câncer de pulmão é o terceiro tipo de câncer mais comum, com 342.518 novos casos em 2018.
O câncer de pulmão é o tipo de câncer com maior taxa de mortalidade, sendo que 65% das mortes provocadas por câncer de pulmão, traqueia e brônquios são associadas ao consumo de tabaco;
O consumo de tabaco induziu quase um milhão de mortes em 2017;
A exposição ao fumo passivo relaciona-se com mais de 93 mil mortes;
Quase metade das mortes provocadas por Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) estão associadas ao consumo de tabaco e 5% ao fumo passivo;
243 mil novos casos de tuberculose foram registrados em 2017, sendo que, aproximadamente, 15% das mortes pela doença são associadas ao tabagismo;

Em 2017, foram registradas 13 mil mortes por asma, sendo 12% associadas ao consumo de tabaco;
A prevalência do tabagismo no Brasil entre adultos está em queda. Esta tendência é atrelada a políticas públicas no controle do tabagismo. Segundo o último VIGITEL, houve redução de 15,6% para 10,4%
No Brasil, 428 mortes diárias são provocadas pela dependência à nicotina;
Entre as mortes causadas pelo consumo de tabaco, aproximadamente 35 mil mortes são por doenças cardíacas, 32 mil por DPOC, 24 mil por câncer de pulmão e 27 mil por outros tipos de cânceres, 11 mil por pneumonia e 11 mil por acidente vascular cerebral.

FONTE: Instituto Nacional do Câncer. Tabagismo. Brasil, 2020. Organização Mundial da Saúde. Informativo sobre tabaco. Brasil, 2019.

2.6.2 Nicotina e Sistema Nervoso

O processo de combustão do tabaco provoca reações químicas e libera mais de 7.000 substâncias, sendo grande parte potencialmente tóxica e cancerígena⁴³. Dentre elas, a nicotina (alcalóide psicoativo que ao ser inalada segue pela circulação, atinge os pulmões e rapidamente alcança o cérebro) atua no Sistema Nervoso induzindo sensação de prazer e relaxamento. Essa sensação de bem-estar, por sua vez, associa-se à dependência física ao tabaco⁴⁶.

A atuação da nicotina ocorre, majoritariamente, através do Sistema Nervoso Autônomo sob receptores colinérgicos (nAChR, receptor ionotrópico de acetilcolina) nos gânglios autônomos, na medula adrenal, na junção neuromuscular e no sistema nervoso central. Inicialmente, têm-se o estímulo colinérgico, seguido do antagonismo dose-dependente. Já sob o Sistema Nervoso Central, a nicotina libera acetilcolina, noradrenalina, vasopressina e beta-endorfinas, paralelo a inibição de substância P e hormônio estimulante alfa-melanocítico. Assemelha-se a outras drogas de abuso por ativar o Sistema Dopaminérgico Mesolímbico, conhecido como “via de recompensa”, uma das vias dopaminérgicas do cérebro⁴⁷.

A liberação de dopamina, através do estímulo aos nAChRs, culmina em sensação de prazer e conseqüentemente, a busca aos efeitos de reforço. A nicotina também promove a liberação de glutamato e ácido Y-aminobutírico (GABA), ambos neurotransmissores atuantes sob a dopamina: facilitando e suprimindo a sua liberação, respectivamente⁴⁸. [Mansvelder HD, Cellular and synaptic mechanisms of nicotine].

A exposição repetida e a longo prazo leva a neuroadaptação de efeitos da nicotina. Desenvolve-se dessensibilização de alguns receptores da molécula, o que tende a aumentar o número de locais de ligações nos colinérgicos nicotínicos⁴⁹. A inibição mediada pelo GABA é negativamente afetada, fato que não ocorre quanto à ação estimulatória do glutamato, aumentando a excitação dos neurônios dopaminérgicos, associados à via de recompensa. Observa-se, então, a redução dos efeitos de reforço primário, que ocorrem naturalmente, mecanismo fundamental para promover auto administração e busca por doses de reforço, induzindo a dependência física.

A redução ou interrupção abrupta a esta exposição por uma pessoa habituada ao fumo a longo prazo, leva aos sinais e sintomas da abstinência à nicotina. Conforme a dessensibilização dos

2.6.3 Hábitos Associados

No que diz respeito a fatores de risco para mortalidade e desenvolvimento de DCNT, o tabagismo e obesidade destacam-se como principais fatores de risco modificáveis. Paralelamente, a literatura mostra que hábitos de vida considerados não-saudáveis, como fumo, excesso de álcool, inatividade física, tendem a ocorrer em concomitância, levando a um somatório de prejuízos à saúde.

O tabagismo revela-se como fator chave para desencadeamento de outros hábitos não-saudáveis, sendo que estes hábitos são associados ao baixo nível educacional e sofrem influência direta do status socioeconômico, degradando a qualidade de vida e aumentando o risco para DCNT. Lohse e colaboradores⁵³ avaliaram a correlação entre fumo pesado (>19 cigarros/dia), obesidade, sobrepeso com estilo de vida entre 85.575 indivíduos adultos na Suíça (≥ 18 anos). Os indivíduos considerados fumantes pesados e classificados com obesidade, de acordo com o IMC, apresentaram maior propensão ao baixo consumo de frutas e vegetais, alta ingestão de álcool e inatividade física, se comparado às outras classificações quanto fumo e IMC. No geral, observou-se correlação direta entre a deterioração do estilo de vida e agravamento do tabagismo. Quanto à tendência de manutenção e agravamento de hábitos, entre 1992 e 2012, para homens e mulheres com obesidade, a prevalência do tabagismo estagnou e aumentou, respectivamente⁵³.

Estudos com a população americana demonstram que indivíduos em situação de rua possuem três vezes mais chances de tabagismo se comparado àqueles com moradia, o que representa um risco adicional à saúde entre a parcela marginalizada da população. Além do cenário usualmente caracterizado por desordens psíquicas, abuso de substâncias, baixa disponibilidade de recursos e abandono, um estudo realizado com o sexo masculino, evidenciou que práticas atreladas ao fumo aumentam a exposição desses indivíduos a riscos de vida⁵⁴. Observou-se alta prevalência de compartilhamento de cigarros, reaproveitamento de pontas descartadas e/ou filtros e cigarros refeitos a partir de outros com adição de drogas, sendo estas práticas que aumentam potencialmente a exposição a toxinas, transmissão de doenças infecciosas e tendem a alimentar o ciclo do comportamento de fumo⁵⁴. Quanto à cessação do tabagismo, verifica-se que a principal barreira autopercebida é estresse excessivo e ansiedade, seguido por desejo de nicotina.

A inatividade física de forma isolada já impacta negativamente a saúde e qualidade de vida, aumentando o risco cardiovascular, DM, DCNT, depressão e câncer. Paralelamente, o tabagismo é fator de risco para várias dessas doenças. Assim, quando os comportamentos são associados, há acréscimo ao prejuízo à saúde. Enquanto sugere-se AF como porta de entrada para hábitos mais saudáveis, já o fumo destaca-se pelo oposto, como preditor de hábitos não-saudáveis⁵⁵. Neste sentido, Héroux M e colaboradores⁵⁵, identificaram a correlação do tabagismo e outros hábitos durante a

adolescência, sendo o fumo associado ao uso de álcool, sedentarismo, comportamento alimentar prejudicado, uso de drogas ilícitas, comportamento agressivo e sexo desprotegido⁵⁵.

Salin K e colaboradores (2019)⁵⁶ avaliaram dados obtidos a partir do “*The Cardiovascular Risk in Young Finnis Study*”, coletados entre 1980 e 2011, quanto a tendência do tabagismo e nível de AF desde a infância/adolescência até meia-idade entre homens e mulheres. Os dados observados sugerem que os indivíduos considerados persistentemente ou gradualmente mais ativos, tenderam a fumar menos ao longo da vida se comparado aos com nível de AF mais baixo. Assim, a promoção de um estilo de vida mais ativo, desde a infância e adolescência, parece ser um bom caminho para redução e prevenção do tabagismo.

2.6.4 Tabagismo e Desenvolvimento Fetal

A obesidade infantil segue em ascensão mundial, sendo reconhecida como nova pandemia do milênio e como questão de saúde pública. Estudo publicado recentemente na revista *The Lancet*, observou que em quatro décadas, a parcela de crianças e adolescentes com obesidade (de 5 a 19 anos) aumentou cerca de 10 vezes em todo mundo⁵⁷. Em números absolutos, a prevalência de indivíduos com obesidade, de ambas faixas etárias, era de 11 milhões, em 1975, e atingiu 124 milhões, em 2016. Os autores ainda sugerem que, seguindo essa tendência de aumento após 2000 até 2022, o número de crianças e adolescentes com obesidade será superior a parcela diagnosticada com desnutrição moderada e grave⁵⁷.

Apesar de estudos envolvendo a complexidade da obesidade seguirem avançando, há certa lacuna na literatura quanto às evidências a respeito de como as crianças desenvolvem comportamentos obesogênicos, principalmente em famílias de baixo nível socioeconômico. A primeira janela da infância, abrangendo o período do nascimento até os seis anos, é considerada potencialmente moduladora dos hábitos dos indivíduos, sendo período marcado por exposição aos hábitos de familiares e internalização dos mesmos, principalmente dos pais. Paralelamente, esse período da vida seria uma janela de oportunidade para modificar possíveis fatores de riscos ambientais para obesidade infantil. Entre os fatores de risco modificáveis, a cessação do tabagismo assume papel importante⁵⁸.

O tabagismo passivo, durante o pré-natal, é associado a parâmetros antropométricos na infância, como IMC, circunferência de cintura, adiposidade central e distribuição da gordura corporal e abdominal⁵⁹, tendendo ao mesmo padrão de influência na idade adulta. Além disso, dados sobre a associação entre a carga genética de pais que começaram a fumar precocemente e o IMC, circunferência de cintura e massa gorda total dos filhos, revelando potenciais mecanismos epigenéticos nesta relação⁶⁰.

Quanto ao tabagismo materno, a literatura mostra que o hábito pode estar associado ao aumento do IMC e circunferência da cintura na infância e idade adulta⁶¹. Por sua vez, a exposição ao fumo materno após o nascimento, é associada com aumento do IMC durante a infância e adiposidade central na adolescência. Além disso, tem sido demonstrado a associação entre bebês pequenos para idade gestacional e tabagismo dos pais, indicando crescimento intrauterino restrito, e têm maior risco de desenvolver cânceres infantis, sobrepeso, obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2 na adolescência e vida adulta⁶².

Ainda se discute a respeito dos mecanismos envolvidos na associação entre a exposição ao fumo passivo desde a gestação ao período pós-natal, com o ganho excessivo de peso e obesidade. As discussões recentes giram em torno de possíveis alterações metabólicas associadas a disfunções hormonais levando a este cenário. Levanta-se a discussão para possível resistência à leptina, já que as concentrações séricas desse hormônio aumentam em indivíduos expostos ao fumo, durante a lactação⁶³, culminando na desregulação da percepção de saciedade, promovendo balanço energético positivo e excesso de peso. Quanto a outros biomarcadores metabólicos, o tabagismo materno foi associado ao fator de crescimento insulina dependente (IGF-1) mais baixo e relação pró-insulina para insulina mais alta, culminando em risco para futuras doenças metabólicas⁶⁴. A literatura ainda é limitada quanto à associação entre tabagismo materno e risco aumentado à resistência à insulina, DM2 e hipertensão arterial sistêmica nos filhos e são necessários mais estudos para estabelecer esta correlação.

Uma revisão sistemática recente observou os efeitos metabólicos latentes e persistentes em filhos de mães fumantes⁶⁵. Assim como no cenário de desnutrição materna, caracterizado pela baixa oferta de nutrientes, em que o feto assume fenótipo “econômico” visando aumentar a eficiência energética, reduzindo o metabolismo lipídico, número de néfrons, secreção de insulina, massa muscular, a exposição ao tabagismo materno também induz a esse perfil. Sugere-se que a exposição aos compostos químicos interfira na oferta intrauterina dos nutrientes, toxicidade placentária, redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário induzida pela nicotina, hipóxia ou desregulação endócrina⁶⁵.

Segundo a Teoria das Origens do Desenvolvimento da Saúde e da Doença (DOHaD), o ambiente intrauterino e pós-natal inicial impacta diretamente nos desfechos de saúde e doença tanto na infância quanto na idade adulta. Recentemente, discute-se a relação entre a exposição química ambiental durante o desenvolvimento e alterações metabólicas que aumentam o risco de efeitos latentes à saúde⁶⁶. O possível mecanismo de adaptação ao ambiente e o DOHaD diz respeito a mudanças epigenéticas, incluindo modificações químicas da cromatina, metilação do DNA, modificações de histonas, alteração de RNAs codificadores que, conseqüentemente, levam a alterações transitórias ou permanentes na expressão de genes. Acredita-se que a gametogênese e a

fase inicial do desenvolvimento são sensíveis às alterações por tóxicos ambientais⁶⁷. São necessários mais estudos avaliando o padrão de expressão gênica de genes afetados durante a fase de desenvolvimento infantil e os desdobramentos de saúde.

2.6.5 Risco Cardiovascular

Entre os prejuízos à saúde associados ao tabagismo, o fumo contribui significativamente para mortalidade e morbidade cardiovascular. O tabagismo ativo e passivo promovem todas as fases de desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica, desde a disfunção endotelial ao desfecho final em inúmeras doenças cardiovasculares (DCVs)⁶⁸. A nicotina, monóxido de carbono, alcatrão e os inúmeros compostos químicos presentes no cigarro contribuem para tal, levando ao aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, promovendo o quadro inflamatório do indivíduo, comprometendo o endotélio induzindo a formação de trombos e alteração do perfil lipídico com redução dos níveis séricos de HDL⁶⁹. É válido ressaltar que não há nível seguro de exposição ao fumo passivo e a legislação antifumo assume papel de destaque na redução dos danos provocados pelo tabagismo e promoção da saúde.

Quanto aos danos, a disfunção endotelial é considerada a primeira fase das DCVs, marcada por prejuízos na síntese e bioatividade dos vasodilatadores produzidos pelo próprio endotélio (óxido nítrico, prostaciclina e fator de hiperpolarizante derivado do endotélio)⁷⁰. Até então, a literatura ressalta o papel das espécies reativas de oxigênio (EROs), geradas a partir da fumaça, sob a lesão endotelial, por mecanismos associados ao aumento do estresse oxidativo e regulação positiva de citocinas inflamatórias⁷⁰. A exposição à fumaça também aumenta o risco de ruptura das placas coronarianas, levando a formação de trombos e início da Síndrome Coronariana Aguda. Além disso, a nicotina estimula a vasoconstrição periférica, o tabagismo provoca espasmos coronários, reduzindo o tamanho das artérias coronárias e prejudicando a irrigação do miocárdio⁷¹.

Têm-se então, dois cenários agravando o risco cardiovascular, potencialmente prejudiciais à saúde quando interligados. Um estudo observacional, realizado na população chinesa, avaliou o sinergismo entre o consumo de álcool, tabagismo, obesidade e incidência de DCV⁷². Foi identificada interação significativa entre obesidade abdominal e tabagismo, obesidade abdominal e consumo de álcool, ambos representando risco aumentado para DCV se comparado a indivíduos de peso adequado⁷². A partir dos resultados, sugere-se que a obesidade promova a suscetibilidade a DCVs, que por sua vez, já está elevada pelo tabagismo e consumo de álcool.

Os mecanismos exatos envolvidos nesta relação ainda precisam ser melhor elucidados. As discussões giram em torno das alterações na composição corporal afetando a hemodinâmica do indivíduo, conduzindo a alterações cardíacas. O processo de inflamação crônica com aumento da

produção de citocinas pró-inflamatórias pelo próprio tecido adiposo, associação da obesidade com padrão alimentar ocidentalizado, caracterizado pelo excesso de gordura saturada e açúcar, contribuindo para o processo inflamatório, induzindo ao prejuízo na função cardíaca e formação de placas ateroscleróticas⁷³.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados apresentados no presente capítulo destacam que substâncias presentes no álcool e tabaco estimulam o SNC de modo a provocar uma relação de dependência entre o indivíduo e estes componentes. Conseqüentemente, a absorção regular de ambos, a longo prazo, contribuirá para o desenvolvimento e dificultará o tratamento de obesidade e doenças associadas.

Ressalta-se, ainda, que o estilo de vida insalubre, além de prejudicar a saúde dos indivíduos que cultivam hábitos inadequados e de pessoas próximas, pode colaborar para elevada incidência de excesso de peso corporal em crianças e adolescentes através de mecanismos relacionados à programação metabólica e desenvolvimento fetal, porém, são importantes maiores investigações acerca desta temática.

Por fim, destaca-se que o tabagismo e o consumo de álcool colaboram para o cultivo de demais hábitos, como a inatividade física e alimentação inadequada, deste modo, a conscientização sobre a importância de um estilo de vida saudável constitui uma estratégia necessária para prevenção e tratamento da obesidade na população mundial.

REFERÊNCIAS

World Health Organization. The problem of overweight and obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 2000. Series 894. 5–37.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2020: 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 2020* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021.

Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutrition Reviews*. 2011;69(8):419–31.

World Health Organization. Health consequences. In: WHO. *Global Status Report on Alcohol and Health 2014*. Geneva: WHO; 2014. p. 46-58.

World Health Organization. Accelerating action to reduce the harmful use of alcohol (EB146.14). Disponível em: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146\(14\)-en.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB146/B146(14)-en.pdf). Acesso em 30 de Março de 2021.

Yeomans MR, Caton S, Hetherington MM. Alcohol and food intake. *Curr Opin Clin Nutr Med Care*. 2003;6:639–44.

Traversy G, Chaput J-P. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Current Obesity Reports*. 2015;4(1):122–30.

Raben A, Agerholm-Larsen L, Flint A, Holst JJ, Astrup A. Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:91–100.

Wotherspoon A, Elshahat S, Mcalinden N, Dean K, Young IS, Sharpe PC, e colaboradores. Effect of Moderate Red Wine versus Vodka Consumption on Inflammatory Markers Related to Cardiovascular Disease Risk: A Randomized Crossover Study. *Journal of the American College of Nutrition*. 2019;39(6):495–500.

Fujita N, Sakamaki H, Uotani S, Takahashi R, Kuwahara H, Kita A, e colaboradores. Acute effects of ethanol on feeding behavior and leptin-induced STAT3 phosphorylation in rat hypothalamus. *International Journal of Obesity*. 2003;27(1):55–9.

Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism. *Journal of Lipid Research*. 2020;61(4):470–9.

Kepka A, Zwierz P, Chojnowska S, Ochocinska A, Skorupa E, Szczepanski M, e colaboradores. Relation of plasma carnitine and aminotransferases to alcohol dose and time of dependence. *Alcohol*. 2019;81:62-9.

Yeomans, MR. Alcohol, appetite and energy balance: is alcohol intake a risk factor for obesity? *Physiol Behav.* 2010;100(1):82–89.

Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obesity Reviews.* 2001;2(2):73–86.

Papadaki A, Hondros G, A Scott J, Kapsokefalou M. Eating habits of university students living at, or away from home in Greece. *Appetite.* 2007; 49(1): 169-76.

Francisco PMSB, Assumpção D, Borim FSA, Senicato C, Malta DC. Prevalência e coocorrência de fatores de risco modificáveis em adultos e idosos. *Rev Saude Publica.* 2019;53:86.

Padrão P, Lunet N, Santos AC, Barros H. Smoking, alcohol, and dietary choices: evidence from the Portuguese National Health Survey. *BMC Public Health.* 2007;7:138

Breslow RA, Guenther PM, Juan W, Graubard BI. Alcoholic beverage consumption, nutrient intakes, and diet quality in the US adult population, 1999-2006. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(4) 551-62.

Kim O, Jeon HO. Relationship between obesity, alcohol consumption, and physical activity of male office workers in South Korea. *Nursing & Health Sciences.* 2011;13(4):457–62.

Grao-Cruces A, Nuviola A, Fernández-Martínez A, Martínez-López EJ. Relationship of physical activity and sedentarism with tobacco and alcohol consumption, and Mediterranean diet in Spanish teenagers. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1693-700.

Yan X, Wu L, Lin Q, Dai X, Hu H, Wang K, Zhang C, Shao M, Cai L, Tan Y. From the Cover: Alcohol Inhibition of the Enzymatic Activity of Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase Impairs Cardiac Glucose Utilization, Contributing to Alcoholic Cardiomyopathy. *Toxicol Sci.* 2017;159(2):392-401.

Chenet L, McKee M, Leon D, Shkolnikov V, Vassin S. Alcohol and cardiovascular mortality in Moscow; new evidence of a causal association. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(12):772-4.

Stranges S, Wu T, Dorn JM, e colaboradores. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension.* 2004;44(6):813-9.

INTERSALT Co-operative Research Group. “INTERSALT”: an International study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium. *BMJ.* 1988;297:319-28.

Gu M, Qi Y, Li M, Niu W. Association of body mass index and alcohol intake with hypertension subtypes among HAN Chinese. *Clin Exp Hypertens* 2011;33(8):518-24.

Luo W, Guo Z, Hao C, Yao X, Zhou Z, Wu M, e colaboradores. Interaction of current alcohol consumption and abdominal obesity on hypertension risk. *Physiology & Behavior.* 2013;122:182–6.

McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens.* 2005;18:276-86.

Shen Z, Munker S, Wang C, Xu L, Ye H, Chen H, Xu G, Zhang H, Chen L, Yu C, Li Y. Association between alcohol intake, overweight, and serum lipid levels and the risk analysis associated with the development of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3):273-8.

Bessembinders K, Wielders J, Wiel AVD. Severe Hypertriglyceridemia Influenced by Alcohol (SHIBA). *Alcohol and Alcoholism*. 2011;46(2):113-6.

Iakunchykova O, Averina M, Kudryavtsev AV, Wilsgaard T, Soloviev A, Schirmer H, e colaboradores. Evidence for a Direct Harmful Effect of Alcohol on Myocardial Health: A Large Cross-Sectional Study of Consumption Patterns and Cardiovascular Disease Risk Biomarkers From Northwest Russia, 2015 to 2017. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(1).

Vu KN, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Nambi V, Volcik KA, Boerwinkle E, e colaboradores. Causal Role of Alcohol Consumption in an Improved Lipid Profile: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Plos One*. 2016;11(2).

Chiva-Blanch G, Badimon L. Benefits and Risks of Moderate Alcohol Consumption on Cardiovascular Disease: Current Findings and Controversies. *Nutrients*. 2019;12(1):108.

Chiva-Blanch G, Magraner E, Condines X, Valderas-Martínez P, Roth I, Arranz S, e colaboradores. Effects of alcohol and polyphenols from beer on atherosclerotic biomarkers in high cardiovascular risk men: A randomized feeding trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2015;25(1):36-45.

Lee D-Y, Yoo M-G, Kim H-J, Jang HB, Kim J-H, Lee H-J, e colaboradores. Association between alcohol consumption pattern and the incidence risk of type 2 diabetes in Korean men: A 12-years follow-up study. *Scientific Reports*. 2017;7(1).

Heianza Y, Arase Y, Saito K, e colaboradores. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr*, 2013; 97, 561-8.

Lindtner C, Scherer T, Zielinski E, Filatova N, Fasshauer M, Tonks NK, e colaboradores. Binge Drinking Induces Whole-Body Insulin Resistance by Impairing Hypothalamic Insulin Action. *Science Translational Medicine*. 2013;5(170).

Minato T, Tsutsumi M, Tsuchishima M, Hayashi N, Saito T, Matsue Y, Toshikuni N, Arisawa T, George J. Binge alcohol consumption aggravates oxidative stress and promotes pathogenesis of NASH from obesity-induced simple steatosis. *Mol Med*. 2014;20(1):490-502.

Mahli A, Hellerbrand C. Alcohol and Obesity: A Dangerous Association for Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases*. 2016;34(Suppl. 1):32-9

Ruhl CE, Everhart JE. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1260-1268.

Loomba R, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:1137-1149.

Malnick S, Maor Y. The Interplay between Alcoholic Liver Disease, Obesity, and the Metabolic Syndrome. *Visceral Medicine*. 2020;36(3):198–205

Brasil. Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10 - 1997). Portal da Saúde.

Organização Pan-Americana da Saúde. Informativo: Tabaco. OPAS; 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Fatores de proteção de risco de câncer. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em:

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n.º 46, de 28 de agosto de 2009. Proíbe a comercialização, a importação e a propaganda de quaisquer dispositivos eletrônicos para fumar, conhecidos como cigarro eletrônico.

Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010; 362(24):2295-303.

Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005; 8(11):1445-9.

McGehee DS, Mansvelder HD. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol*. 2002;53(4):606-17.

Govind AP, Vezina P, Green WN. Nicotine-induced upregulation of nicotinic receptors: underlying mechanisms and relevance to nicotine addiction. *Biochem Pharmacol*. 2009; 78(7):756-65.

Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci*. 2005; 8(11):1465-70.

Le Moal M, Koob GF. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(6-7):377-93.

Benowitz NL, Donny EC, Edwards KC, Hatsukami D, Smith TT. The Role of Compensation in Nicotine Reduction. *Nicotine Tob Res*. 2019; 23;21(1):S16-S18.

Lohse T, Rohrmann S, Bopp M, Faeh D. Heavy Smoking Is More Strongly Associated with General Unhealthy Lifestyle than Obesity and Underweight. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0148563.

Aloot CB, Vredevoe DL, Brecht ML. Evaluation of high-risk smoking practices used. *Cancer Nurs*. 1993; 16(2):123-30.

Héroux M, Janssen E, Lee D, Sui X, Hebert JR, Blair SN. Clustering of unhealthy behaviors in the aerobics center. *Prev Med*. 2012; 13(2):183-95.

Salin K, Kankaanpää A, Hirvensalo M, Lounassalo I, Yang X, Magnussen CG, e colaboradores. Smoking and Physical Activity Trajectories from Childhood to Midlife. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(6):974.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390:2627-42.

Williams AS, Ge B, Petroski G, Kruse RL, McElroy JA, Koopman RJ. Socioeconomic Status and Other Factors Associated with Childhood Obesity. *J Am Board Fam Med.* 2018; 31(4):514-21.

Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *J Epidemiol Community Health.* 2017; 71(2):162-73.

Golding J, Gregory S, Northstone K, Iles-Caven Y, Ellis G, Pembrey M. Investigating possible trans/intergenerational associations with obesity in young adults using an exposome approach. *Front Genet.* 2019; 10:314.

Li L, Peters H, Gama A, Carvalhal MI, Nogueira HG, Rosado-Marques V, Padez C. Maternal smoking in pregnancy association with childhood adiposity and blood pressure. *Pediatr Obes.* 2016;11(3):202-9.

Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, e colaboradores. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2018; 24(3):320–89

de Oliveira E, Moura EG, Santos-Silva AP, Pinheiro CR, Lima NS, Nogueira-Neto JF, e colaboradores. Neonatal nicotine exposure causes insulin and leptin resistance and inhibits hypothalamic leptin signaling in adult rat offspring. *J Endocrin.* 2010; 206(1):55-63.

Fang F, Luo ZC, Dejemli A, Delvin E, Zhang J. Maternal smoking and metabolic health biomarkers in newborns. *Plos One.* 2015; 10(11):e0143660.

Rogers JM. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth Defects Res.* 2019; 111(17):1259-69.

Heindel JJ. History of the obesogen field: Looking back to look forward. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:14.

Bianco-Miotto T, Craig JM, Gasser YP, van Dijk SJ, Ozanne SE. Epigenetics and DOHaD: From basics to birth and beyond. *J Dev Orig Health Dis.* 2017; 8(5):513-9.

Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, e colaboradores. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J.* 2011; 75(12):2885-92.

Zaid M, Miura K, Okayama A, Nakagawa H, Sakata K, Saitoh S, e colaboradores. Associations of high-density lipoprotein particle and high-density lipoprotein cholesterol with alcohol intake, smoking, and body mass index: The INTERLIPID study. *Circ J.* 2018; 82(10):2557-65.



Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: The first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J.* 2009; 73(4):595-61.

Morita S, Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, Morikawa Y, Saito Y, e colaboradores. Differences and interactions between risk factors for coronary spasm and atherosclerosis: Smoking, aging, inflammation, and blood pressure. *Intern Med.* 2014; 53(23):2663-70.

Luo WS, Chen F, Ji JM, Guo ZR. Interaction of tobacco smoking and alcohol consumption with obesity on cardiovascular disease in a Chinese cohort. *Coron Artery Dis.* 2020;31(4):372-377.

Ballak DB, Stienstra R, Tack CJ, Dinarello CA, Van Diepen JA, van Diepen JA. Cytokine IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease : focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Cytokine.* 2015; 75(2):280-90.

EXERCÍCIO FÍSICO E NUTRIÇÃO NO CONTROLE E TRATAMENTO DA OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-019

Ana Carla Leocádio

Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ)

Doutora e Mestre em Nutrição pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Especialista em Ciências da Performance Humana (UFRJ)

Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)

Licenciada e Bacharela em Educação Física pela UFRJ

RESUMO

A prática de exercício físico é fundamental no controle da obesidade. Através de inúmeros mecanismos, está fortemente associada à maior eficácia na perda de peso e controle de comorbidades quando associada a abordagens dietéticas adequadas. Para além da perda de peso, o exercício é capaz de aumentar a proteção cardiometabólica, evitar reganho de peso e favorecer a manutenção do peso perdido. Contudo, é importante a periodização das estratégias de treino e individualização das mesmas. Sendo assim, o presente capítulo abordará os mecanismos envolvidos nos benefícios promovidos pelo exercício físico no controle da obesidade, bem como as estratégias adequadas e sua associação com intervenções dietéticas.

Palavras-chave: Obesidade, Perda de peso, Exercício físico.

1 INTRODUÇÃO

Desde que os casos de sobrepeso e obesidade avançaram em diferentes continentes, intervenções em fatores comportamentais e de estilo de vida têm sido amplamente recomendadas. Neste cenário, a nutrição adequada e a prática de exercícios físicos merecem destaque, pois são alternativas acessíveis, quando comparadas à cirurgia bariátrica, e efetivas para prevenção e tratamento de obesidade.

Ao longo deste capítulo serão apresentados os principais aspectos nutricionais e de exercício físico, apresentados e recomendados, pela literatura científica, para auxiliar no processo de emagrecimento, prevenção de ganho e reganho de peso corporal. Espera-se que este conteúdo contribua para reflexão, estimule a adoção de um estilo de vida fisicamente ativo e de uma alimentação adequada e auxilie na redução da incidência de obesidade e de doenças associadas.

2 EXERCÍCIO FÍSICO E OBESIDADE

A prática de atividade física (AF) constitui uma importante estratégia para prevenção da obesidade e doenças crônicas não transmissíveis, como Diabetes Mellitus tipo II e cardiopatias, contudo, apesar dos benefícios, a prevalência de sedentarismo tem aumentado potencialmente na população mundial, estando prevalente em, aproximadamente, 27,5% de adultos e 81% de adolescentes¹.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)², urbanização, o avanço da tecnologia e as modificações nos meios de transporte são os principais fatores associados ao aumento das taxas de sedentarismo. Considerando que este contribui para o desenvolvimento de comorbidades, é o quarto maior fator de risco para mortalidade e provoca gastos consideráveis à saúde pública, a elaboração de políticas que visem estimular o estilo de vida fisicamente ativo é fundamental.

Segundo o Colégio Americano de Medicina do Esporte³, a AF é definida como qualquer movimento corporal, decorrente de contração musculoesquelética, que demanda um dispêndio energético acima do dispêndio energético de repouso, como por exemplo, movimentos corporais utilizados durante atividades domésticas e/ou de trabalho. Normalmente, são movimentos realizados espontaneamente, muitas vezes de forma obrigatória e com leve intensidade².

Em contrapartida, exercício físico é um tipo de AF realizada de forma estruturada, planejada (variáveis como tempo e intensidade são controladas) e demanda um dispêndio energético maior do que ocorre em atividades rotineiras. São comumente realizados durante o tempo de lazer e promovem um elevado dispêndio energético que varia de acordo com a modalidade realizada³.

Embora AF e exercício físico contribuam para a modificação da composição corporal, promovam benefícios para a saúde cardiometabólica e auxiliem na prevenção de doenças crônicas não-transmissíveis², o segundo propicia maior aumento da aptidão cardiorrespiratória (ACR) do que o primeiro, sobretudo quando realizado em intensidade moderada e/ou vigorosa.

A ACR caracteriza-se pela distribuição de oxigênio e produção de energia para o musculoesquelético em atividade, sendo mensurada pelo consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx) e considerada um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas⁴. Dados da literatura demonstram que o VO₂ máx apresenta uma forte associação com a massa livre de gordura, entretanto, tem sido demonstrado que os níveis de ACR podem variar entre os indivíduos^{5,6} (Quadro 1).

A partir dos dados apresentados, é possível perceber que a ACR reduz significativamente durante o processo de envelhecimento. Deste modo, para atingir níveis ótimos de ACR, indivíduos com maior idade deverão realizar AF em intensidade mais elevada do que aqueles mais jovens³.

Ressalta-se, ainda, que, de acordo com Herdy e Caixeta (2016) ⁷, sedentários apresentam valores de referência para ACR menores do que os demonstrados no quadro 1, de acordo com faixa etária e sexo.

Quadro 1. Classificação da aptidão cardiorrespiratória pelo VO2 máx (ml/kg.min) para os sexos feminino e masculino (Adaptado de Herdy e Caixeta, 2016)

Sexo Feminino					
Faixa etária (anos)	Muito Fraca	Fraca	Regular	Boa	Excelente
15 - 24	<19.45	19.45 - 31,12	31.13 - 36.95	36.96 - 40.84	>40.85
25 - 34	<19.05	19.05 - 30.48	30.49 - 36.19	36.20 - 40.00	>40.01
35 - 44	<17.45	17.45 - 27.92	27.93 - 33.15	33.16 - 34.08	> 34.09
45 - 54	<15.55	15.55 - 24.88	24.89 - 29.54	29.55 - 35.65	>32.66
55 - 64	<14.30	14.30 - 22.88	22.89 - 27.17	27.18 - 30.03	>30.04
65 - 74	<12.55	12.55 - 20.08	20.09 - 23.84	23.85 - 26.35	>26.36
Sexo Masculino					
Faixa etária (anos)	Muito Fraca	Fraca	Regular	Boa	Excelente
15 - 24	<25.30	25.30 - 40.48	40.49 - 48.07	48.08 - 53.13	>53.13
25 - 34	<23.70	23.70 - 37.92	37.93 - 45.03	45.04 - 49.77	>49.77
35 - 44	<22.70	22.70 - 36.32	36.33 - 43.13	43.14 - 47.67	>47.67
45 - 54	<20.25	20.25 - 32.40	32.41 - 38.47	38.48 - 42.52	>42.52
55 - 64	<17.54	17.54 - 28.24	28.25 - 33.53	33.54 - 37.06	>37.06
65 - 74	<15.00	15.00 - 24.00	24.01 - 28.50	28.51 - 31.50	>31.50

Fonte: Herdy AH, Caixeta A. Classificação Nacional da Aptidão Cardiorrespiratória pelo Consumo Máximo de Oxigênio. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. maio de 2016;106(5):389–95.

Para maiores esclarecimentos, a intensidade da AF ou exercício físico pode ser mensurada considerando equivalentes metabólicos (METs), nos quais 2.0 - 2.9 METs representam intensidade leve; 3.0 – 5.9 METs, intensidade moderada; \geq 6.0 METs, intensidade vigorosa ³. Ressalta-se que atividades físicas como caminhada, corrida, ciclismo, entre outras, podem ser realizadas em diferentes intensidades, assim como de forma estruturada ou espontânea. Deste modo, é possível que um mesmo tipo AF contribua de forma mais ou menos significativa para o aumento da ACR, a depender da intensidade na qual é realizada.

2.1 RECOMENDAÇÕES PARA PRÁTICA DE ATIVIDADES FÍSICAS EM DIFERENTES POPULAÇÕES

Conforme demonstrado anteriormente, o controle da obesidade e a prevenção de doenças associadas perpassam pela adoção de um estilo de vida fisicamente ativo. Dados do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) demonstraram uma tendência de aumento da prática de AF nos momentos de lazer, na população adulta brasileira, independentemente do sexo e escolaridade dos participantes, com redução somente na faixa etária com maior idade ⁸. A redução dos níveis de AF em indivíduos com idade mais avançada também é verificada na população americana. Nesta, aproximadamente, 30% realizam

atividade aeróbica, 20% exercícios de fortalecimento muscular, enquanto a maior parte dos indivíduos não realiza nenhuma atividade física no momento de lazer ⁹.

Entende-se por **Atividade aeróbica ou de endurance**, exercícios físicos em que grandes musculaturas são mobilizadas de forma rítmica e contínua, como caminhada, ciclismo, natação, corrida. Já **exercícios de fortalecimento muscular**, são aqueles que promovem aumento de massa, força e/ou potência muscular. O desenvolvimento destes componentes físicos pode variar de acordo com o método de treinamento utilizado. Para este capítulo, estes serão denominados “Exercícios de Resistência”. Além dos exercícios aeróbicos e de resistência, **exercícios anaeróbicos** são comumente realizados, sobretudo, em atividades de intensidade vigorosa. Estes caracterizam-se por atividades em que a demanda por oxigênio excede o fornecimento de oxigênio, como *Sprints*, halterofilismo, pliometria, *high-intensity-interval-training* (HIIT), *Crossfit* ¹.

Devido à elevada prevalência de inatividade física na população mundial, a OMS elaborou um plano de ação que tem como objetivo reduzir essa taxa em 15% até 2030 ². Para tal, são propostas algumas recomendações que variam de acordo com as faixas etárias e condições específicas, conforme demonstrado a seguir:

Para crianças e adolescentes, recomenda-se a prática de, em média, 60 minutos de AF, de intensidade moderada à vigorosa, durante cinco dias por semana (totalizando, no mínimo, 300 minutos semanais). Dentre estes, no mínimo, três dias podem ser destinados à prática de AF de intensidade vigorosa, podendo ser incluídos exercícios de fortalecimento ósseo e muscular. Ressalta-se, ainda, a importância em limitar o tempo de comportamento sedentário, sobretudo, o tempo de tela durante os momentos de lazer ¹.

Para população adulta, recomenda-se o mínimo de 150 a 300 minutos de AF aeróbica, de intensidade moderada, por semana; ou, 75 a 150 minutos de AF aeróbica, de intensidade vigorosa, semanalmente, sendo possível a combinação de ambos para benefícios adicionais adicionais, considerando a relação dose-resposta entre AF e saúde em seu aspecto mais amplo. Para indivíduos dessa faixa etária, além de ser recomendada a limitação de tempo de comportamento sedentário, sugere-se a substituição deste pela realização de AF em qualquer intensidade ¹.

Para idosos, as recomendações são semelhantes às aquelas apresentadas para indivíduos entre 18 e 64 anos de idade, porém, ressalta-se a importância da realização de exercícios de fortalecimento muscular, de intensidade moderada ou maior, por, no mínimo, duas vezes por semana; além de, no mínimo, três sessões semanais de exercícios de equilíbrio e de resistência, de intensidade moderada à vigorosa. As recomendações para redução de tempo em comportamento sedentário são semelhantes às anteriormente apresentadas para a população adulta ¹.

Em relação às gestantes e mulheres no período pós-parto, sem contraindicação, é recomendada a realização de, no mínimo, 150 minutos de AF em intensidade moderada, por semana, sendo incluídas atividades de endurance e resistência. Aquelas que já realizavam atividades de intensidade vigorosa anteriormente à gestação, podem continuá-las neste período e no pós-parto ¹.

Adicionalmente, a OMS destaca que o mínimo de AF é melhor do que nenhuma AF, assim, indivíduos que não conseguirem obedecer às recomendações devem manter-se fisicamente ativos, independentemente das recomendações. Para aqueles que desejam incluir a prática de AF em seu cotidiano, ressalta-se que esta deve ser realizada em pequenas quantidades que devem ser aumentadas, gradualmente, em nível de frequência, intensidade e duração de tempo das sessões de exercícios ¹.

No que se refere ao tempo disponível para prática de AF em intensidade moderada e/ou vigorosa, dados da literatura demonstram que este pode ser dividido em pequenas sessões diárias de 10 minutos, pois os benefícios à saúde serão semelhantes àqueles realizados de forma contínua ^{3,10}. Destaca-se, ainda, que as recomendações acima são eficientes em prevenir o desenvolvimento de complicações metabólicas e melhorar a função respiratória e cardiovascular, entretanto, devido à relação dose-resposta encontrada entre AF, ACR e saúde metabólica, é possível que alguns indivíduos necessitem de doses adicionais de exercício físico dependendo do objetivo a ser alcançado ³.

2.2 RECOMENDAÇÕES PARA PRÁTICA DE ATIVIDADES FÍSICAS PARA MANUTENÇÃO DO PESO CORPORAL, REDUÇÃO DO PESO CORPORAL E PREVENÇÃO DO REGANHO DE PESO CORPORAL

Dados recentes da OMS demonstram que, na população mundial, aproximadamente, dois bilhões adultos apresentam excesso de peso corporal, dentre os quais 650 milhões possuem obesidade. Na população brasileira, a prevalência de obesidade é de 22%, sendo maior entre o sexo feminino ².

A inatividade física é um importante fator associado às elevadas taxas desta doença metabólica e acredita-se que o desenvolvimento econômico, as modificações nos padrões de transporte, a utilização de tecnologias e o processo de urbanização contribuem para aumento do número de indivíduos que cultivam o comportamento sedentário, caracterizado por um dispêndio energético ≤ 1.5 METs². Deste modo, é importante destacar que a obesidade apresenta prevenção e tratamento e, neste contexto, um estilo de vida fisicamente ativo tem papel fundamental ¹¹.

De acordo com o ACSM ¹², para a regulação do peso corporal, a intensidade na qual a AF é praticada é de suma importância devido à relação dose-resposta encontrada entre esta variável e os desfechos de saúde. Sendo assim, o Colégio Americano de Medicina do Esporte e a Organização Mundial de Saúde afirmam que alguns indivíduos podem dedicar-se à 300 minutos ou mais de AF,

de intensidade moderada, por semana, ou à 150 minutos de AF, de intensidade vigorosa, durante o mesmo período, para obterem maiores benefícios ^{3,10}.

A seguir, serão abordadas recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte para prevenção do ganho de peso corporal, processo de emagrecimento e prevenção do reganho de peso. Entretanto, ressalta-se que as recomendações para prática de exercícios, demonstradas neste capítulo, podem variar entre os sujeitos de acordo com características individuais.

2.2.1 Manutenção de peso corporal

A manutenção de peso corporal é definida por alguns autores como uma variação ≤ 2.3 kg ou $< 3\%$ do peso corporal inicial ^{13,14} e a permanência entre estes limites é associada, principalmente, à prática de AF durante o momento de lazer. Contudo, observa-se que a prevenção do ganho de peso corporal ocorre em atividades realizadas em intensidade moderada, vigorosa ou de moderada à vigorosa, não sendo efetiva a realização de AF em leve intensidade para este objetivo ¹².

Como alternativa para redução dos níveis de inatividade física entre os indivíduos, a contagem de passos diários tem sido discutida no âmbito dos estudos sobre prática de AF. Neste sentido, o Colégio Americano de Medicina do Esporte ¹² tem sugerido a realização de 10.000 passos diários, como atividade moderada à vigorosa, para auxiliar na prevenção do ganho de peso corporal. Além disso, para evitar que o ganho de peso corporal $> 3\%$, recomenda-se a prática de AF de 150 à 250 minutos por semana, com um dispêndio energético entre 1.200 a 2.000 Kcal/semana ¹¹.

2.2.2 Redução do peso corporal

No âmbito dos estudos sobre redução do peso corporal, são escassos aqueles que utilizam a AF como única estratégia de intervenção. De fato, durante o processo de emagrecimento, a AF associada à modificação do padrão alimentar é mais efetiva para atingir este objetivo.

No que se refere à prática de AF, propriamente dita, a relação dose-resposta torna-se ainda mais evidente do que para manutenção do peso corporal e prevenção do reganho de peso corporal. Neste sentido, estima-se que a prática de AF abaixo e próxima aos níveis recomendados (150 minutos por semana de intensidade moderada) promovem redução inferior à dois quilos e entre dois e três quilos, respectivamente, enquanto a realização de 225 à 420 minutos por semana de AF contribui para redução de até 7.5 kg, principalmente quando realizada em ambiente controlado e em intensidade moderada à vigorosa ¹¹.

Em relação ao tipo de AF que melhor contribui para o processo de emagrecimento, ressalta-se que na maioria dos estudos sobre esta temática são utilizados exercícios de endurance enquanto as evidências sobre a eficácia dos exercícios de resistência são escassas. Dentre os que analisam este

último, verifica-se que o dispêndio energético é reduzido, quando comparado à atividade aeróbica, contudo, este tipo de exercício promove aumento da massa livre de gordura que, por sua vez, influencia o dispêndio energético por até 24 horas ¹¹.

Apesar do exercício de resistência promover menor oxidação de gordura quando comparado ao aeróbico, é demonstrado que a combinação destas duas modalidades é mais efetiva para redução do peso corporal do que somente a atividade de endurance. Além disso, a modificação do peso corporal > 3% pode ser potencializada pela menor ingestão energética e por uma dieta enriquecida em proteína ¹¹.

2.2.3 Prevenção do reganho de peso corporal

Semelhantemente às estratégias adotadas para a prevenção do ganho de peso corporal e processo de emagrecimento, a prática de AF é de suma importância para a prevenção do reganho de peso corporal após sua redução, além de ser considerada o melhor preditor para manutenção do peso corporal nesta condição.

Aparentemente, as recomendações da Organização Mundial de Saúde e do Colégio Americano de Medicina do Esporte para a população em geral contribuem para a prevenção do reganho de peso, entretanto, uma relação dose-resposta também é observada nestes casos. Desta forma, quanto mais fisicamente ativo for o indivíduo, menor é o risco de reganho de peso após o emagrecimento ¹¹.

Dentre os estudos que tratam desta temática, ainda não há um consenso sobre volume, intensidade e tempo de AF ideais para prevenir o reganho de peso, porém, sugere-se que entre 200 e 300 minutos/semana de exercícios físicos ou, aproximadamente, 60 minutos/dia de caminhada em intensidade moderada contribuem para reganho de peso < 3% após a redução significativa do peso corporal ¹¹.

No quadro a seguir, encontram-se, resumidamente, as recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte, para população adulta, de manutenção do peso corporal, processo de emagrecimento e prevenção de reganho de peso corporal após redução ¹¹ (Quadro 2).

Quadro 2. Recomendações do Colégio Americano de Medicina do Esporte para manutenção, redução e prevenção de ganho de peso corporal após emagrecimento (adaptado de ACSM, 2009)

	MANUTENÇÃO DE PESO CORPORAL	REDUÇÃO DE PESO CORPORAL	PREVENÇÃO DE REGANHO DE PESO CORPORAL
INTENSIDADE DA AF	Moderada; vigorosa; ou combinação de ambas	Moderada; vigorosa; ou combinação de ambas	Moderada; vigorosa; ou combinação de ambas
TEMPO DIÁRIO	150 à 250 minutos/semana	Redução mínima de peso corporal: < 150 minutos/semana;	~ 200 a 300 minutos/semana
		Redução entre ~2 e 3 kg: > 150 minutos/semana;	
		Redução de até 7.5 kg: ~225 à 420 minutos/semana	
HÁ EVIDÊNCIAS DE RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA E NÍVEL DE AF PARA O OBJETIVO PROPOSTO?			
	Sim	Sim	Sim

Fonte: Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. fevereiro de 2009;41(2):459–471.

2.4 ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E FENÓTIPOS DE OBESIDADE

Os benefícios oriundos da prática de AF para o controle e tratamento da obesidade e de outras comorbidades são amplamente esclarecidos e, recentemente, tem sido investigada a relação entre estilo de vida fisicamente ativo e fenótipos de obesidade. Apesar de serem escassos os estudos sobre esta temática, dados da literatura demonstram que indivíduos fisicamente ativos têm maior chance de serem metabolicamente saudáveis (MS), independentemente do IMC.

Para além do estilo de vida fisicamente ativo, Ortega et al (2018)¹⁵ destacam a importância da avaliação da ACR, no âmbito dos estudos sobre fenótipos de obesidade, pois, este componente tem grande influência sobre a saúde metabólica, além de ser considerado o melhor preditor de risco para mortalidade por todas as causas.

Neste sentido, Wedell-Neergaard et al (2018)⁶, ao relacionarem os níveis de ACR e saúde metabólica, em indivíduos eutróficos e com obesidade, verificaram que aqueles com maior ACR apresentavam menor adiposidade abdominal e nível de inflamação do que os com menor ACR, independentemente do IMC. De forma semelhante, Lee e Arslanian (2018)¹⁶, em estudo com adolescentes com obesidade, demonstraram que o fenótipo MS é caracterizado por menor perímetro da cintura, adiposidade visceral e maior ACR, independentemente da etnia.

Alguns estudos demonstram que a prática de AF e o aumento da ACR são fatores associados à transição do fenótipo metabolicamente não saudável para o MS^{15,17}. Deste modo, devido aos elevados custos do tratamento de obesidade (e doenças cardiometabólicas associadas) para a saúde

pública, estratégias relacionadas à prática de AF e aumento da ACR podem ser formuladas como forma de prevenir desfechos mais graves associados ao excesso de peso corporal.

2.5 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL: FATORES DE RISCO ALIMENTARES E DE EXERCÍCIO FÍSICO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial. Sabe-se que um desequilíbrio energético com consumo calórico maior e gasto calórico menor, cria um excedente de energia, resultando em excesso de peso corporal. Além disso, ao longo dos anos, mudanças socioeconômicas, como industrialização, urbanização, transporte mecanizado, crescimento econômico e aumento da quantidade de alimentos com alta densidade energética (pobres em nutrientes), contribuíram para o que a literatura chama de ambiente obesogênico.

Fatores genéticos, ambientais, socioeconômicos e socioculturais apresentam importância na etiologia da obesidade. Desta forma, alguns autores defendem que comportamentos pessoais em resposta a esses fatores desempenham um papel importante na prevenção da obesidade. Como fatores de risco individuais e modificáveis, tem-se a ingestão calórica, além das necessidades energéticas; as escolhas de alimentos ricos em calorias e pobres em nutrientes; e o sedentarismo. Esses fatores podem apresentar-se isoladamente ou em conjunto. Portanto, condutas que foquem nestes comportamentos podem ser benéficas para a redução e controle da obesidade ^{18,19}.

É fato que o balanço energético negativo, ou seja, ter um consumo calórico menor do que o gasto energético, direciona a perda de massa corporal, mas a forma como esse déficit pode ser conduzido, ainda gera muita discussão na literatura. Além disso, sabe-se que essa restrição calórica deve ser acompanhada de mudanças comportamentais e aumento dos níveis de atividade física, bem como, dietas muito restritas, inflexíveis e rígidas são insustentáveis a longo prazo ²⁰. Dessa forma, o planejamento alimentar desse indivíduo deve ter como objetivo uma reeducação alimentar que respeite seus aspectos econômicos, sociais, culturais, religiosos e suas preferências alimentares ²¹.

Guidelines mostram que dietas planejadas, que promovam uma perda de 0.5-1.0 kg por semana, restringindo cerca de 500-750 kcal/dia diárias ou restrição de 30% das necessidades calóricas diárias, com metas realistas, devem fazer parte do tratamento para perda de peso desses indivíduos ²¹⁻²³. Restrições superiores à citada anteriormente devem ter acompanhamento médico diário e contínuo. Atualmente, muitas dietas foram criadas para o objetivo de emagrecimento, algumas dessas com características muito restritivas e rigorosas, que prometem resultados milagrosos. No entanto, não há nenhuma comprovação científica a longo prazo mostrando que esses tipos de dietas têm total efetividade e sucesso na perda de peso ^{21,24}.

2.6 ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA A PERDA DE PESO

2.6.1 Dieta com baixo/muito baixo carboidrato e alta em gordura (Cetogênica)

A manipulação de carboidrato da dieta vem ganhando muita popularidade atualmente quando se fala em perda de peso corporal. Alguns estudos têm mostrado que esse tipo de intervenção pode influenciar na liberação de fatores que influenciam na regulação da fome e da saciedade quando comparada a dietas com baixo teor de gordura e alto de carboidrato ²².

Dietas com baixo e muito baixo carboidrato (< 50% das calorias diárias ingeridas por carboidrato), reduz os níveis de glicogênio, e dependendo dessa restrição podem induzir um estado de cetose, no qual favorece a maior utilização de gordura como fonte de energia do que o carboidrato, além de diminuir a secreção de insulina, inibindo a lipogênese e o acúmulo de gordura ^{22,25,26}.

Esse tipo de estratégia alimentar deve ser avaliada individualmente de acordo com o paciente e suas acessibilidades, visto que é uma dieta que necessita de muito comprometimento e organização do mesmo. Dessa forma, vale analisar como será a adesão e disponibilidade do indivíduo, já a manipulação desse macronutrientes restringe grande parte dos alimentos e de fácil acesso.

Um estudo recente comparou a resposta em perda de peso de uma dieta com baixo carboidrato com uma dieta baixa em gordura. Eles observaram que, em 12 meses de intervenção, não houve diferença significativa no peso das pessoas que fizeram os dois tipos de protocolos alimentares ²⁷.

Além disso, dietas com baixo ou muito baixo teor de carboidratos tem uma menor distribuição de frutas e vegetais que podem comprometer o aporte de micronutrientes desse indivíduo principalmente de: vitaminas A, B6 e E, folato, cálcio, magnésio, ferro, potássio e, fibras. Dessa maneira, necessitam de suplementação ^{21,28}.

2.6.2 Dietas pobres em gorduras

Dietas pobres em gorduras, mas ricas em carboidrato foram criadas historicamente para o tratamento de doenças cardiovasculares, e não para perder peso. Elas podem ser classificadas em dietas muito pobres em gorduras, quando o percentual de gorduras é menor ou igual a 10% das calorias totais, ou em dietas pobres em gorduras, onde esse percentual pode ser igual ou menor a 30% da distribuição de calorias totais.

De modo geral, ela pode resultar em redução do colesterol total, LDL e HDL, manutenção de peso corporal, entretanto, pode aumentar os níveis séricos de triglicerídeos. Dessa forma, torna-se importante valorizar os carboidratos complexos e ricos em fibras, vindo com principal origem das frutas, legumes, verduras, grãos integrais ^{21,28}.

Uma revisão sistemática com metanálise de 2015 avaliou a efetividade das dietas pobres em gorduras com outras dietas no emagrecimento de adultos a longo prazo. Os autores deste estudo

encontraram que os efeitos desse tipo de dieta na diminuição e manutenção do peso corporal dependem da adesão do indivíduo quando comparada a outras estratégias ^{29,30}.

2.6.3 Dieta Mediterrânea

A dieta mediterrânea é caracterizada por uma maior proporção de gorduras ($\geq 40\%$) do que as demais dietas convencionais, principalmente monoinsaturadas e carboidratos complexos ($\geq 40\%$), sendo eles de frutas, legumes, verduras, grãos integrais, castanhas e sementes ^{21,31,32}. Ela prioriza muito mais a qualidade dos carboidratos e gorduras, do que a quantidade propriamente dita ³³.

Um estudo comparou a perda de peso, por dois anos, com alguns tipos de estratégias dietéticas com restrição calórica, como a dieta do mediterrâneo, a dieta com baixo carboidrato e a dieta com baixa gordura. Eles encontraram que os indivíduos que fizeram a dieta do mediterrâneo tinham uma maior ingestão de fibras e gorduras monoinsaturadas do que os outros grupos. Além disso, mostrou-se efetiva na perda de peso e controle glicêmico do que a dieta com baixa em gorduras ³².

Alguns estudos têm mostrado seus benefícios na perda de peso quando associado a uma restrição calórica bem como, redução da circunferência de cintura (CC) e da adiposidade, melhora dos marcadores de risco cardiometabólico além de, maior controle glicêmico ³¹. Entretanto, mais estudos devem ser realizados a fim de analisar os efeitos na alta ingestão de gorduras monoinsaturadas a longo prazo.

2.6.4 Jejum Intermitente

Recentemente, houve um maior interesse por estratégias dietéticas alternativas que envolvessem a restrição calórica para promoção da perda de peso, em períodos específicos do dia ou prolongando o intervalo entre refeições ²¹. Essas estratégias incluem o jejum intermitente, per si, que restringe mais de 60% de energia por 2-3 dias ou em dias alternados e ainda, a alimentação com tempo restrito, onde o tempo de alimentação do dia é restrito de 8-10 horas, e até menos, ocorrendo mais vezes por semana ^{34,35}.

Uma revisão sistemática recente buscou examinar os estudos com jejum intermitente, sendo uma alternativa de restrição calórica. Eles encontraram que essa estratégia pode ser utilizada para perda de peso em pacientes com obesidade. Entretanto, poucos estudos investigam a utilização dessa dieta a longo prazo, além dos estudos terem um número pequeno de indivíduos ³⁶.

Quando comparada a uma restrição calórica normal, o jejum intermitente não mostra nenhuma perda de peso e perda de gordura abdominal adicional ou superior bem como, na melhora em parâmetros metabólicos interessantes, como no HOMA-IR, sensibilidade à insulina, HDL-colesterol e LDL-colesterol ^{34,37}. Em curto prazo e para dar um salto inicial, dietas com um aporte maior de

proteína, com baixo carboidrato e jejum intermitente podem ser adotadas para promover uma maior perda de peso. Assim, diferentes estratégias podem ser adotadas, a longo prazo, todas geram perda de peso semelhante, mas a adesão a dieta ditará seu sucesso do tratamento ²⁹.

2.6.5 Dieta do Suco/Detox

Esse tipo de dieta ganhou muita popularidade por prometer uma perda de peso rápida, onde durante, em média duas semanas, as calorias ingeridas são provenientes de sucos ou outros suplementos/substitutos de refeição além de, muitas vezes, estar incluído na estratégia o uso de laxantes e cinco horas de sauna por dia ²⁰.

Apesar estudos mostrarem alguns benefícios, por meio da inserção de alimentos que podem estimular a detoxificação hepática, ela pode trazer prejuízos à saúde por conta das restrições, risco de deficiências nutricionais, uso de medicações e estratégias que podem gerar problemas renais e ainda, pelo seu desconhecido efeito a longo prazo ^{20,38}. Dietas muito hipocalóricas (< 800 kcal/dia), como essa, podem conduzir a uma perda de peso muito rápida, com comprometimento da massa livre de gordura bem como, aumentar a probabilidade de desenvolver uma colelitíase, cetose e aumentar as concentrações de ácido úrico ^{21,28}.

2.6.6 Dietas Balanceadas

Com finalidade de aumentar a aderência, melhorar a flexibilidade e variedade dos alimentos e a adequação nutricional, dietas balanceadas podem promover uma perda de peso menor do que as estratégias citadas anteriormente, mas que podem ser sustentadas a longo prazo. Essas dietas foram calculadas para promover um déficit de 500-1000 kcal/dia, com uma distribuição de 20-30% de gorduras, 55-60% de carboidratos, ou de 30 a 40% de carboidratos e gorduras, 15-20% de proteínas ^{21,28}.

Estudo de 2014 avaliou a perda de peso em adultos com sobrepeso e obesidade, bem como, o risco cardiovascular, comparando dietas com baixo carboidrato e uma dieta balanceada. Eles encontraram que não houve diferença ou muito pouca diferença na perda de peso e nos fatores de risco cardiovasculares até dois anos de acompanhamento nos pacientes com sobrepeso e obesidade, com ou sem diabetes associado ³⁹.

2.7 PROGRAMA COMBINADO: DIETA + EXERCÍCIO FÍSICO

Estratégias que envolvam simultaneamente intervenções nutricionais e exercícios físicos (programa combinado) parecem apresentar resultados superiores a estratégias que envolvam somente intervenção nutricional ou somente exercícios físicos. Uma metanálise, com adultos e idosos,

constatou que a perda média de peso em três a seis meses não diferiu significativamente entre os programas combinados e aqueles que incluíam somente intervenção nutricional. Porém, em 12 meses, a perda de peso média foi significativamente maior em programas combinados do que em intervenções nutricionais isoladas. Essa mesma metanálise demonstrou também que a perda de peso em três a seis meses foi significativamente maior em programas combinados quando comparados àqueles que envolviam somente atividade física ⁴⁰.

Mais recentemente, outros autores investigaram o impacto de vários programas de perda de peso na melhoria da saúde de mulheres de 40 a 60 anos com sobrepeso. Os programas de peso investigados consistiam em apenas intervenção nutricional (nutrição), apenas intervenção com exercício físico (exercício físico) e intervenção nutricional com exercício físico (nutrição + exercício físico).

Os autores observaram que os programas de perda de peso melhoraram as variáveis antropométricas, bioquímicas, fisiológicas e psicológicas, sendo que o programa nutrição + exercício físico apresentou melhores resultados. Dentre os vários resultados benéficos proporcionados por esse programa, destaca-se a promoção da redução do peso corporal, IMC, percentual de gordura corporal (%GC), CC, circunferência do quadril (CQ) e massa gorda. Apesar de só haver diferença significativa entre os valores de CC e CQ do programa nutrição + exercício físico comparado ao programa nutrição, este apresentou maior redução em todos os parâmetros.

Outro resultado importante foi que o programa nutrição + exercício físico não apresentou redução na massa magra, ao contrário do programa nutrição. Este achado reforça a contribuição do exercício físico durante a intervenção nutricional para a manutenção da massa muscular. Com relação à capacidade física, o programa nutrição + exercício físico promoveu uma elevação dos valores de VO₂máx, sendo maior do que a elevação do grupo nutrição, porém sem diferença significativa. Por fim, o programa nutrição + exercício físico promoveu o aumento do bem-estar, da autoeficácia e da imagem corporal ⁴¹.

2.8 SUPLEMENTOS ALIMENTARES PARA PERDA DE PESO

A modificação do estilo de vida é o principal tratamento para a obesidade. Porém, nem sempre há uma ampla adesão a esta modificação, levando à uma pequena perda de peso ou a sua manutenção. Desta forma, diversos suplementos alimentares vêm sendo estudados e comercializados com a alegação de exercerem papel na perda de peso ou melhora da composição corporal e nas complicações decorrentes da obesidade. Seus mecanismos de ação variam, podendo agir na modulação de determinados hormônios, nos mecanismos fisiológicos de controle da fome e saciedade e na fisiologia das complicações metabólicas decorrentes do excesso de gordura corporal. No entanto, os

suplementos devem ser ferramentas complementares para estratégias de perda de peso, pois sua eficácia ainda é incerta. Dentre os vários suplementos existentes e pesquisados, têm-se:

2.8.1 Ácido graxo alfa lipóico (ALA)

O ALA é um ácido graxo natural de cadeia curta, que pode ser sintetizado pelo corpo humano em quantidade limitada. O consumo diário de ALA pelos alimentos, como coração, fígado, músculos e rins, é relativamente baixo para garantir todas as suas ações antioxidantes. Desta forma, alguns autores investigam a relação da suplementação com ALA e a obesidade. A suplementação reduz significativamente o IMC e o peso corporal. Além disso, a duração da suplementação está associada a uma mudança na CC de maneira dependente da dose. As doses estudadas de suplementação de ALA variam de 300 a 1800 mg/dia. Alguns autores relatam que uma dosagem segura parece ser de até 1200 mg/dia. Porém, são necessários mais estudos para avaliar o efeito de diferentes doses e os benefícios a longo prazo no controle do peso corporal. Além disso, são relatados alguns efeitos adversos comuns da suplementação de ALA, como sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia) ^{42,43}.

2.8.2 Ácido graxo linoleico conjugado (ALC)

O ALC é produzido por bactérias fermentativas no sistema gastrointestinal de animais ruminantes. Trata-se de um ácido graxo *trans* encontrado, principalmente, na carne bovina e seus derivados, como manteiga e queijos. A sua capacidade de reduzir a massa de gordura foi comprovada em modelos experimentais, mas em humanos, os efeitos da sua suplementação foram marginais, sendo observada redução da massa de gordura somente em alguns estudos. As doses suplementadas estudadas variam de 0,7 a 6,8 g/dia. Poucos estudos avaliam o uso de ALC sozinho ou em combinação com exercícios físicos em humanos, no contexto de mudanças na composição corporal. Portanto, as evidências atuais são insuficientes e contraditórias em relação aos efeitos na redução da gordura corporal, não justificando seu uso no tratamento da obesidade. Além disso, efeitos adversos já foram relatados após o seu uso, como diminuição da leptina, resistência à ação da insulina, aumento das concentrações de triglicerídeos e LDL-colesterol, diminuição do HDL-colesterol e casos de hepatite ^{21,44}.

2.8.3 Betaína

A betaína é um nutriente que pode ser encontrado na beterraba, espinafre, grãos inteiros e frutos do mar. A ingestão alimentar é uma fonte importante, mas a betaína também pode ser sintetizada por meio da oxidação da colina no fígado e rins. Ela parece exercer um efeito favorável

na redução de gordura corporal em animais e humanos. Em humanos, a suplementação com betaína reduz significativamente a massa de gordura corporal total e o %GC, mas não apresenta efeitos significativos no peso corporal e no IMC. As doses estudadas de betaína suplementada variam de 2,0 a 9,9 g/dia. Desta forma, a suplementação dietética de betaína parece ser uma abordagem eficaz para reduzir a gordura corporal, mas são necessários mais estudos para estabelecer a dose e tempo de intervenção ⁴⁵.

2.8.4 Cafeína

A cafeína pertence ao grupo das purinas, sendo encontrada em grãos de café e cacau, guaraná, chás, chocolate e bebidas à base de cola. No geral, a ingestão de cafeína (suplemento de cafeína e café com cafeína) parece promover a redução de peso corporal, IMC e gordura corporal. As doses estudadas de cafeína variam de 60 a 4000 mg/dia. Porém, alguns estudos que avaliam o seu efeito, o fazem em associação com outros compostos. Autores que testaram o seu efeito separadamente (200 mg/dia) não observaram diferença significativa na perda de peso comparado ao placebo. Desta forma, são necessários mais estudos que investiguem o efeito da suplementação de cafeína na obesidade ^{21,46}.

2.8.5 Cromo

O cromo é um mineral essencial. Seu derivado orgânico, o picolinato de cromo, é muito utilizado em fórmulas para a perda de peso. A suplementação de cromo, na forma de picolinato de cromo e nicotinato de cromo, foi associada à algumas melhoras na composição corporal de indivíduos com sobrepeso e obesidade, como redução significativa de peso corporal, IMC e %GC. As doses estudadas de suplementação variam de 200 a 1000 µg/dia. Porém, as reduções foram pequenas e a relevância clínica do seu uso permanece incerta. Além disso, há relatos de lesões renais e rabdomiólise com o uso de grandes quantidades de suplementos com cromo. Portanto, até o momento não há suporte teórico ou prático de eficácia para o uso desses suplementos no tratamento da obesidade ^{21,47}.

2.8.6 Extrato de café verde

O grão de café verde é um grão de café maduro ou imaturo não torrado, sendo uma fonte rica de polifenóis, com grandes quantidades de ácidos clorogênicos que apresentam características antioxidantes. A suplementação com extrato de café verde melhorou os índices de obesidade, com redução significativa do IMC, peso corporal e CC. As doses de suplementação estudadas variam de 46 a 6000 mg/dia. Apesar dos resultados aparentemente favoráveis, os achados ainda são ambíguos e precisam de maiores esclarecimentos para determinar o seu uso no controle da obesidade ⁴⁸.

2.8.7 L-carnitina

A L-carnitina é um aminoácido produzido principalmente no fígado, sendo as suas principais fontes dietéticas as carnes, peixes e alguns produtos de origem animal, como o leite. A suplementação com L-carnitina parece ter um efeito positivo de forma modesta na melhora do peso corporal, IMC e massa de gordura, com diminuição significativa destes parâmetros. Porém, a suplementação não alterou o %GC e CC. As doses suplementadas estudadas variam de 250 a 4000 mg/dia. Alguns autores sugerem que a ingestão de 2000 mg/dia fornece um efeito máximo em adultos com relação a perda de peso corporal ^{49,50}.

2.8.8 Óleo de coco

Não há evidências de que o óleo de coco leve à perda de peso. Desta forma, a sua suplementação não deve ser considerada como estratégia para aumentar a termogênese e saciedade. Além disso, na sua composição há uma elevada concentração de ácidos graxos saturados, como ácido láurico e mirístico, que consumidos em grandes quantidades podem ser prejudiciais. Portanto, alguns autores consideram que o seu consumo na dieta deve ser limitado às recomendações atuais de ingestão de ácidos graxos saturados, sendo de até 10% da ingestão calórica total ^{21,51}.

2.8.9 Ômega 3

O ácido graxo poliinsaturado ômega 3 está associado à redução do risco de doenças cardiovasculares. No sobrepeso e obesidade, a suplementação com ômega 3 pode reduzir significativamente a CC, mas não reduz efetivamente o peso corporal e o IMC. Há uma redução do peso corporal com o uso de ômega 3 comparado ao placebo, porém essa diferença não é estatisticamente significativa. As doses de ômega 3 utilizadas nos estudos variam de 1,5 a 6 g/dia. Desta forma, são necessários mais ensaios de longo prazo em grande escala para confirmar os achados atuais e verificar os efeitos a longo prazo no controle da obesidade ⁵².

2.8.10 Piruvato

O piruvato é um subproduto do metabolismo da glicose, e vem sendo suplementado com a alegação de modificar a composição corporal e melhorar o desempenho físico. Porém, poucos são os estudos em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Até o momento, a literatura não mostra uma diferença na perda de peso com o uso da suplementação se comparado ao placebo na obesidade. De forma geral, avaliando várias faixas de IMC há uma redução estatisticamente significativa no peso corporal, mas o efeito é pequeno e a relevância clínica é incerta. As doses investigadas de suplementação de piruvato variam de 5 a 44 g/dia. As evidências sobre a segurança da suplementação

com piruvato são limitadas, existindo relatos de eventos adversos, como gases, distensão abdominal, diarreia e aumento do LDL-colesterol ⁵³.

2.8.11 Poliglucosamina

A poliglucosamina é uma quitosana obtida de fontes marinhas, apresenta baixo peso molecular e pode ter diferentes graus de viscosidade. O seu baixo peso molecular parece permitir uma maior ligação de gordura no intestino, comparada a outras quitosanas. Desta forma, seu efeito na perda de peso corporal em indivíduos com sobrepeso e obesidade vem sendo investigado. A suplementação de poliglucosamina mostrou reduzir o peso corporal, IMC e CC em associação a intervenções no estilo de vida. As doses estudadas variam de 800 a 1700 mg/dia, divididas em dois momentos. Portanto, a suplementação em conjunto com alterações no estilo de vida pode ser eficaz para reduzir o peso corporal, mas são necessários mais estudos para investigar os efeitos a longo prazo. Além disso, como age impedindo a absorção de gordura, a poliglucosamina pode impedir também a absorção de ácidos graxos essenciais e vitaminas lipossolúveis, como vitaminas A, E, D e K. Desta forma, deve-se monitorar as quantidades destes nutrientes, pois pode haver indicação de suplementação ⁵⁴.

2.8.12 Quercetina

A quercetina é o flavonóide mais abundante, encontrada principalmente em maçãs, alcaparras, frutas vermelhas, uvas vermelhas, vinho tinto, cacau em pó, frutas cítricas e casca de cebola. A suplementação com quercetina não mostra efeitos notavelmente favoráveis em melhorias no peso corporal, IMC, CC e razão cintura-quadril. As doses avaliadas variam de 100 a 1000 mg/dia. Desta forma, as evidências atuais sugerem que a suplementação com quercetina não pode ser recomendada como uma estratégia para perda de peso ⁵⁵.

2.8.13 Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo, polímero da glucosamina, encontrado no exoesqueleto e conchas de artrópodes, como caranguejos, camarões e lagostas. Assim como a poliglucosamina, sugere-se que a quitosana promove a diminuição da absorção de gorduras no intestino. A suplementação com quitosana gera uma redução significativa do peso corporal, IMC e gordura corporal, porém não demonstra alterações na CC e CQ. As doses estudadas variam de 0,312 a 4,50 g/dia. Desta forma, o consumo de quitosana parece ser uma ferramenta adjuvante útil para o controle do peso corporal na obesidade, mas são necessários mais ensaios clínicos bem conduzidos para averiguar a dose e o tempo de intervenção, além de desfechos em outros parâmetros de composição

corporal. Além disso, deve-se ter atenção a segurança de uso do suplemento, já que pode haver comprometimento na absorção de vitaminas lipossolúveis a longo prazo. Por fim, o seu consumo deve ser evitado por indivíduos com alergia a mariscos e frutos do mar⁵⁶.

2.8.14 Resveratrol

O resveratrol é um polifenol encontrado principalmente nas uvas, frutas vermelhas, vinhos e amendoim. Apresenta efeitos antioxidantes e antiinflamatórios. A sua suplementação reduz significativamente o peso corporal, IMC, CC e massa de gordura, além de aumentar significativamente a massa magra. As doses estudadas de suplementação variam de 8 a 1500 mg/dia, isoladas ou associadas a outros suplementos/alimentos. Desta forma, o uso de resveratrol parece ser uma opção para o tratamento da obesidade, mas são necessários mais estudos para estabelecer qual a dose e o tempo de intervenção necessários⁵⁷.

2.8.15 Vitamina D

A vitamina D é um nutriente lipossolúvel e seu principal local de armazenamento é o tecido adiposo. Baixas concentrações séricas de 25 hidroxí- vitamina D estão relacionados à obesidade. Desta forma, muitos estudos buscam avaliar o papel da suplementação de vitamina D no controle da obesidade. A suplementação com vitamina D3 (colecalfiferol) diminui o IMC e a CC de forma significativa, e o peso corporal sem significância estatística. As doses suplementadas avaliadas variam de 25000 a 600000 UI/mês. Portanto, para definir a eficácia clínica do uso de suplementos de vitamina D na perda de peso corporal são necessários mais estudos que possam estabelecer a dosagem a ser adotada, o tempo e o momento da intervenção⁵⁸.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle e tratamento da obesidade perpassam pela adoção de um estilo de vida saudável, sobretudo, no que se refere à prática de exercícios físicos e alimentação adequada. Para tal, são disponíveis na literatura inúmeras estratégias nutricionais e de exercícios físicos que podem ser adaptadas às diferentes realidades, conforme demonstrado ao longo deste capítulo. Neste sentido, é importante ressaltar a necessidade de prescrições individualizadas, o acompanhamento de profissionais qualificados para que a intervenção seja efetiva, além da elaboração de políticas públicas de incentivo à prática de exercícios físicos e à educação nutricional.

REFERÊNCIAS

WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. World Health Organization; 2020.

WHO. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. World Health Organization; 2018.

ACSM. Benefits and risks associated with physical activity: chapter 1 in. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10^o ed. American College of Sports Medicine; 2018.

Armstrong N, Welsman J. Traditional and New Perspectives on Youth Cardiorespiratory Fitness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. dezembro de 2020;52(12):2563–2573.

Imboden MT, Kaminsky LA, Peterman JE, Hutzler HL, Whaley MH, Fleenor BS, et al. Cardiorespiratory Fitness Normalized to Fat-Free Mass and Mortality Risk. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. julho de 2020;52(7):1532–1537.

Wedell-Neergaard A-S, Eriksen L, Grønbaek M, Pedersen BK, Krogh-Madsen R, Tolstrup J. Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. *PLOS ONE*. 17 de janeiro de 2018;13(1):e0190645.

Herdy AH, Caixeta A. Classificação Nacional da Aptidão Cardiorrespiratória pelo Consumo Máximo de Oxigênio. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. maio de 2016;106(5):389–95.

Ide PH, Martins MSAS, Segri NJ. Tendência dos diferentes domínios da atividade física em adultos brasileiros: dados do Vigitel de 2006-2016. *Cad Saúde Pública*. 17 de agosto de 2020;36:e00142919.

Bushman BA. Complete Guide to Fitness & Health: Updated activity and nutrition guidelines for every age. 2^o ed. American College of Sports Medicine; 2016.

WHO WHO. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010.

Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. Appropriate Physical Activity Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. fevereiro de 2009;41(2):459–471.

Jakicic JM, Powell KE, Campbell WW, Dipietro L, Pate RR, Pescatello LS, et al. Physical Activity and the Prevention of Weight Gain in Adults: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. junho de 2019;51(6):1262–9.

Stevens J, Truesdale KP, McClain JE, Cai J. The definition of weight maintenance. *International Journal of Obesity*. março de 2006;30(3):391–9.

Sherwood N, Jeffery R, French S, Hannan P, Murray D. Predictors of weight gain in the Pound of Prevention Study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1^o de maio de 2000;24:395–403.

Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Migueles JH, Labayen I, Ruiz JR, Sui X, et al. Role of Physical Activity and Fitness in the Characterization and Prognosis of the Metabolically Healthy Obesity Phenotype: A Systematic Review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1º de julho de 2018;61(2):190–205.

Lee S, Arslanian S. Body Composition and Cardiorespiratory Fitness Between Metabolically Healthy Versus Metabolically Unhealthy Obese Black and White Adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 1º de março de 2019;64(3):327–32.

Martinez-Gomez D, Ortega FB, Hamer M, Lopez-Garcia E, Struijk E, Sadarangani KP, et al. Physical Activity and Risk of Metabolic Phenotypes of Obesity: A Prospective Taiwanese Cohort Study in More Than 200,000 Adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 1º de novembro de 2019;94(11):2209–19.

Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. julho de 2015;33(7):673–89.

Pereira LO, Francischi RP de, Lancha Jr. AH. Obesity: dietary Intake, sedentarism and insulin resistance. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. abril de 2003;47(2):111–27.

Obert J, Pearlman M, Obert L, Chapin S. Popular Weight Loss Strategies: a Review of Four Weight Loss Techniques. *Curr Gastroenterol Rep*. 9 de novembro de 2017;19(12):61.

ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 2016.

Yannakoulia M, Poulimeneas D, Mamalaki E, Anastasiou CA. Dietary modifications for weight loss and weight loss maintenance. *Metabolism*. março de 2019;92:153–62.

Mancini M. Projeto Diretrizes. Obesidade: Tratamento. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2006.

van Baak MA, Mariman ECM. Dietary Strategies for Weight Loss Maintenance. *Nutrients*. 15 de agosto de 2019;11(8).

Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, Estruch R, Casas R. Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 29 de setembro de 2020;12(10).

Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients*. 3 de dezembro de 2018;10(12).

Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 20 de fevereiro de 2018;319(7):667–79.

Joshi S, Mohan V. Pros & cons of some popular extreme weight-loss diets. *Indian Journal of Medical Research*. 5 de janeiro de 2018;148(5):642.

Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*. janeiro de 2020;69:110549.

Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. dezembro de 2015;3(12):968–79.

Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 1º de setembro de 2020;21:1–13.

Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 17 de julho de 2008;359(3):229–41.

Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, et al. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. maio de 2019;42(5):777–88.

Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 14 de outubro de 2019;11(10).

Templeman I, Gonzalez JT, Thompson D, Betts JA. The role of intermittent fasting and meal timing in weight management and metabolic health. *Proc Nutr Soc*. fevereiro de 2020;79(1):76–87.

Welton S, Minty R, O’Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician*. fevereiro de 2020;66(2):117–25.

Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 24 de dezembro de 2018;16(1):371.

Klein AV, Kiat H. Detox diets for toxin elimination and weight management: a critical review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*. dezembro de 2015;28(6):675–86.

Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low Carbohydrate versus Isoenergetic Balanced Diets for Reducing Weight and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 9 de julho de 2014;9(7):e100652.

Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P. Diet or Exercise Interventions vs Combined Behavioral Weight Management Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparisons. *J Acad Nutr Diet*. outubro de 2014;114(10):1557–68.

Joseph G, Arviv-Eliashiv R, Tesler R. A comparison of diet versus diet + exercise programs for health improvement in middle-aged overweight women. *Womens Health (Lond)*. 28 de junho de 2020;16.

Vajdi M, Abbasalizad Farhangi M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Clin Pract*. junho de 2020;74(6):e13493.

Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* abril de 2018;37(2):419–28.

Lehnen TE, da Silva MR, Camacho A, Marcadenti A, Lehnen AM. A review on effects of conjugated linoleic fatty acid (CLA) upon body composition and energetic metabolism. *J Int Soc Sports Nutr.* 2015;12:36.

Gao X, Zhang H, Guo X-F, Li K, Li S, Li D. Effect of Betaine on Reducing Body Fat-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 16 de outubro de 2019;11(10).

Tabrizi R, Saneei P, Lankarani KB, Akbari M, Kolahehdooz F, Esmailzadeh A, et al. The effects of caffeine intake on weight loss: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(16):2688–96.

Tsang C, Taghizadeh M, Aghabagheri E, Asemi Z, Jafarnejad S. A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity. *Clin Obes.* agosto de 2019;9(4):e12313.

Gorji Z, Varkaneh HK, Talaei S, Nazary-Vannani A, Clark CCT, Fatahi S, et al. The effect of green-coffee extract supplementation on obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytomedicine.* outubro de 2019;63:153018.

Askarpour M, Hadi A, Miraghajani M, Symonds ME, Sheikhi A, Ghaedi E. Beneficial effects of l-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* janeiro de 2020;151:104554.

Talenezhad N, Mohammadi M, Ramezani-Jolfaie N, Mozaffari-Khosravi H, Salehi-Abargouei A. Effects of l-carnitine supplementation on weight loss and body composition: A systematic review and meta-analysis of 37 randomized controlled clinical trials with dose-response analysis. *Clin Nutr ESPEN.* junho de 2020;37:9–23.

Santos HO, Howell S, Earnest CP, Teixeira FJ. Coconut oil intake and its effects on the cardiometabolic profile - A structured literature review. *Prog Cardiovasc Dis.* outubro de 2019;62(5):436–43.

Zhang YY, Liu W, Zhao TY, Tian HM. Efficacy of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation in Managing Overweight and Obesity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(2):187–92.

Onakpoya I, Hunt K, Wider B, Ernst E. Pyruvate supplementation for weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(1):17–23.

Perna S, Basharat SNM, Ali KF, Eid A, Gasparri C, Infantino V, et al. Effect of Polyglucosamine on Weight Loss and Metabolic Parameters in Overweight and Obesity: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 7 de agosto de 2020;12(8).



Huang H, Liao D, Dong Y, Pu R. Clinical effectiveness of quercetin supplementation in the management of weight loss: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:553–63.

Huang H, Liao D, Zou Y, Chi H. The effects of chitosan supplementation on body weight and body composition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(11):1815–25.

Tabrizi R, Tamtaji OR, Lankarani KB, Akbari M, Dadgostar E, Dabbaghmanesh MH, et al. The effects of resveratrol intake on weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(3):375–90.

Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas).* 12 de julho de 2019;55(7).

OBESIDADE EM GESTANTES SUBMETIDAS OU NÃO À CIRURGIA BARIÁTRICA

  10.56238/livrosindi202436-020

Sabrina Cruz

Doutora e Mestre em Ciências pelo programa de pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ)
Especialista em Fitoterapia aplicada à prática clínica (UFRJ)
Graduada em Nutrição (UFRJ)

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

RESUMO

A obesidade na gestação está associada a desfechos materno-fetais negativos e aumento de riscos de complicações. De modo semelhante, é observado tal risco em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica, a depender do momento pós-operatório no qual ocorre a gestação, devido ao intenso catabolismo e ocorrência de deficiências nutricionais. Sendo assim, ambos públicos (gestantes com obesidade ou gestantes pós-bariátrica) merecem devida atenção em seu acompanhamento pré e pós-natal, a fim de favorecer desfechos positivos para o binômio mãe-filho, com abordagens nutricionais que respeitem as particularidades destas condições. O presente capítulo abordará os mecanismos envolvidos nos riscos associados à obesidade/pós-bariátrica na gestação, bem como estratégias de intervenção adequadas.

Palavras-chave: Obesidade, Gestação, Cirurgia bariátrica, Deficiências nutricionais.

1 INTRODUÇÃO

Apesar de a obesidade estar relacionada com reduções da fertilidade, mulheres com excesso de peso que engravidam podem ter resultados obstétricos não favoráveis, complicações na gravidez e eventos adversos pós-parto. Dentre as intercorrências, podem-se mencionar as anomalias congênitas, defeitos do tubo neural, alteração cardíaca, lábio leporino e/ou palato, dentre outras¹. Ademais, a obesidade tem sido associada como um fator independente de risco aumentado para macrossomia que pode ser devido à resistência insulínica materna induzida pela obesidade que resulta em hiperinsulinemia fetal levando a um maior crescimento fetal². Apesar desses resultados desfavoráveis para saúde materno-infantil a exata causa desse risco aumentado permanece discutível, mas inclui anormalidades no metabolismo da glicose e de nutrientes³.

Além desses possíveis efeitos negativos para saúde materno-infantil resultantes do índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional acima do recomendável, também pode haver risco inerente a

alterações do ganho de peso gestacional total (GPGT), tal como diabetes mellitus gestacional (DMG), diabetes mellitus tipo II (DM2) e desordens hipertensivas; elevado peso ao nascer; e aumento do risco de síndrome metabólica e obesidade infantil⁴.

De acordo com *Institute of Medicine* (IOM) as recomendações do GPGT têm base o IMC materno pré-gestacional, com menor ganho de peso para categorias de IMC mais elevadas. Alguns estudos têm sugerido, inclusive, que a perda de peso em mulheres com obesidade durante a gravidez pode estar associada à redução dos desfechos adversos^{5,6}. Assim, de acordo com *American College of Obstetricians and Gynecologists*, embora as recomendações devam ser individualizadas, as mulheres com obesidade que estão ganhando menos peso do que o recomendado pelo IOM não precisa aumentar seu ganho de peso se o crescimento fetal estiver adequado⁷.

No entanto, vale referir que uma revisão sistemática constatou efeitos tanto benéficos quanto malefícios em mulheres com obesidade e com menor ganho de peso gestacional do que o recomendado pelo IOM, pois podem cursar com risco aumentado de parto prematuro e de recém nascido pequeno para idade gestacionl (PIG), e por outro lado, apresentar risco reduzido de macrossomia, desordens hipertensivas e parto cesáreo⁸.

Dada a alta prevalência da obesidade e suas repercussões negativas para saúde, existem inúmeros tratamentos conservadores com a finalidade de combatê-la. Entretanto, em decorrência do aumento do insucesso dessas intervenções somado a redução da expectativa e qualidade de vida, a cirurgia bariátrica surge como forma de controle principalmente nos indivíduos com obesidade classe III^{9,10}.

Neste aspecto, a Gastroplastia Redutora com Reconstituição em Y de *Roux* (GRYR) desde a última década, vem sendo uma das técnicas cirúrgicas mais utilizadas. Essa técnica pode representar 45% das cirurgias realizadas, seguido da gastrectomia vertical, conhecida por técnica de sleeve gástrico (SG), com 37%. No Brasil, a escolha pelo GRYR é ainda mais expressiva representando aproximadamente 70% das cirurgias realizadas¹¹.

Apesar dos benefícios para saúde relacionados com a redução do peso corporal após a cirurgia bariátrica, algumas deficiências nutricionais podem estar presentes e até mesmo agravadas em caso de gestação, mesmo com adesão à suplementação. Em gestantes pós-bariátricas, as mudanças absorptivas originadas pela realização desse procedimento cirúrgico, somado a intensificação das demandas nutricionais por ocasião da gestação podem facilitar a presença de deficiências nutricionais¹².

De acordo com revisão sistemática recente, as deficiências nutricionais e efeitos adversos mais comuns em gestantes após cirurgia bariátrica são anemia por deficiência de vitamina B12 e ferro; cegueira noturna pela deficiência de vitamina A e infecções do trato urinário, principalmente, em razão

da deficiência das vitaminas A e D. Ademais, pode haver alterações da antropometria neonatal, no entanto, nesse último o autor refere que são necessárias maiores investigações¹³.

Uma das possíveis causas relacionadas com as alterações referentes às variáveis ao nascimento, também podem estar relacionadas ao excesso de peso pré-gestacional, GPGT acima e/ou abaixo da recomendação, deficiências nutricionais e o curto intervalo entre a gestação e cirurgia, sendo recomendado por guidelines que a gestação ocorra no mínimo de 12 meses da cirurgia bariátrica^{7,14}. As recomendações do *American College of Obstetricians and Gynecologists* incentiva que a gestação ocorra entre 12-24 meses após a cirurgia, no entanto, há um debate acerca do assunto⁷. Apesar dessas recomendações, os maiores intervalos entre a gestação e cirurgia também podem estar relacionadas com deficiências nutricionais^{15,16}.

Diante do exposto, pode-se observar que tanto o aumento da adiposidade corporal no período pré-gestacional como o excesso do GPGT, assim como, a realização da cirurgia bariátrica prévia em gestantes podem favorecer não somente resultados adversos para saúde do binômio mãe e filho, mas também facilitar a ocorrência de deficiências nutricionais. Dessa forma, entender os mecanismos pelo qual o tecido adiposo e/ou os tratamentos para perda de peso podem estar envolvido nesses prejuízos, pode subsidiar um cuidado nutricional individual no pré-natal para esse segmento, sendo este o tema do presente capítulo.

2 ALTERAÇÕES HORMÔNAIS DO EXCESSO DE ADIPOSIDADE CORPORAL SOBRE A FERTILIDADE

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade não somente pode estar associada ao maior risco de doenças associadas, mas também com desordens reprodutivas que afetam ambos os sexos. Nesse contexto, é reconhecido que a obesidade pode facilitar o aparecimento de desordens reprodutivas, tais como: alteração da regularidade dos ciclos menstruais, dificuldades na fertilização em razão da anovulação e redução dos neurônios secretores de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) que são liberados pelo hipotálamo e estimula a hipófise a secretar hormônio folículo estimulante (LH) e o hormônio luteinizante (FSH) no caso das mulheres; no que tange os homens podem ocorrer redução da testosterona que também pode ser acompanhada pela diminuição do LH, assim como, redução da quantidade de espermatozóides (oligozoospermia). Quando acomete o sexo masculino pode haver prejuízos na fertilização, uma vez que suas taxas podem estar diminuídas caso o parceiro apresente obesidade¹⁷.

A integração adequada dos estímulos metabólicos com eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) é fundamental para o desenvolvimento puberal normal e manutenção da saúde reprodutiva, sendo o GnRH do hipotálamo o sinal cerebral final que regula a reprodução¹⁸. Nesse aspecto, o GnRH

ao se ligar ao seu receptor, estimula as células gonadotrópicas a sintetizar e secretar o LH e FSH, que regulam a esteroidogênese e a gametogênese nas gônadas, e os esteróides gonadais, por sua vez, fornecem um *feedback* ao hipotálamo via kisspeptina (atua na regulação da fertilidade)¹⁹.

Quando há obesidade pode haver níveis mais baixos de hormônio gonadotróficos, e conseqüentemente é possível que ocorra um comprometimento primário do eixo reprodutivo mediado pela hipófise e hipotálamo¹⁷. Tal eixo HHG pode ser alterado não somente pelo excesso de peso corporal, mas também pela sua redução, pois é necessária uma proporção mínima de gordura/massa magra para menarca e manutenção da capacidade reprodutiva¹⁹.

O tecido adiposo atua como órgão endócrino que regula a homeostase sistêmica de nutrientes e energia por meio da secreção de adipocinas, principalmente a leptina e adiponectina¹⁷, que são produzidas predominantemente por esse tecido²⁰. A leptina, que é um produto protéico secretado pelos adipócitos, pode atuar na regulação de ingestão de alimentos pelos sinais enviados para o cérebro, resultando na saciedade¹⁷. Entretanto, apesar de indivíduos com obesidade apresentarem concentrações aumentadas de leptina, o cérebro em particular, pode apresentar resistência à sua ação, e, portanto, seus efeitos metabólicos podem ser limitados²¹.

Destaca-se que o aumento da secreção da leptina que ocorre em concomitância com a elevação da adiposidade, pode ser necessário para o início da puberdade, inclusive, a ausência de receptor para leptina pode favorecer a puberdade tardia^{17,22}. Nesse aspecto, a literatura refere que âmbito experimental também pode haver ação desse hormônio sobre a reprodução, que independente do sexo a ausência de leptina teve relação com infertilidade, e o tratamento com leptina restaurou a reprodução.

Ao contrário da leptina, os níveis de adiponectina estão negativamente correlacionados com o IMC, especificamente o acúmulo de gordura abdominal. A adiponectina é secretada pelo tecido adiposo e pode contribuir para o aumento da sensibilidade à insulina, oxidação de ácidos graxos, gasto de energia e redução da gliconeogênese hepática. Assim, estudo experimental realizado com camundongos do sexo feminino sem adiponectina encontrou algumas alterações metabólicas relacionadas com fertilidade prejudicada, tal como recuperação reduzida de oócitos, foliculogênese tardia prejudicada, assim como também, estradiol e FSH mais baixos, associado a taxas elevadas de LH e testosterona no proestro, que é a fase estrogênica em modelo animal¹⁷.

A hiperinsulinemia na obesidade também pode afetar a função reprodutiva. Fisiologicamente, a obesidade aumenta a resistência à ação da insulina, promovendo à hiperinsulinemia que desencadeia a produção de andrógenos pelos ovários e pelas glândulas supra-renais. O aumento da síntese de andrógenos inibe a produção de hormônios sexuais ligados à globulina pelo fígado, resultando em excesso de andrógenos livres no soro. Esses androgênios em excesso são convertidos em estrogênios

pelos adipócitos, resultando na anovulação e disfunção menstrual que caracterizam a síndrome do ovário poliscístico²³.

A insulina também pode exercer sua função no gonadotrofo hipofisário ao interagir com a via de sinalização do GnRH em um modelo de célula gonadotrófica, prejudicando a fertilização. No entanto, embora a maioria dos neurônios secretores de GnRH expresse o receptor de insulina, não há evidências de que o tratamento com insulina os ative. Assim, sugere-se que as alterações nos níveis adequados de insulina, ou outros sinais metabólicos na obesidade podem provocar alterações no eixo HPG¹⁷.

3 IMPACTO DA REDUÇÃO DO PESO CORPORAL PRÉ-GESTACIONAL SOBRE A FERTILIDADE

Como observado anteriormente, a obesidade no sexo feminino pode influenciar na ocorrência de infertilidade, especialmente devido a distúrbios na ovulação e ao risco aumentado de desenvolver síndrome do ovário policístico^{7,24}. Vale referir que a redução do peso corporal nas mulheres que cursam com tal síndrome, é capaz de melhorar o perfil endócrino, a ciclicidade menstrual, a taxa de ovulação e aumenta a probabilidade de gravidez saudável. Apesar de haver poucos estudos que avaliem os efeitos da cirurgia bariátrica sobre as desordens menstruais, observou-se que 70%-80% de mulheres tiveram resultados satisfatórios sobre os retornos dos ciclos no período pós-operatório.

De acordo com *National Institute of Clinical Excellence* uma redução no peso corporal de 10% é uma meta realista que pode ajudar a melhorar a fertilidade. Mesmo uma perda modesta no peso (de 5 a 10% do peso corporal total) pode reduzir 30% da adiposidade visceral, com uma melhora na sensibilidade à insulina e restauração da ovulação²⁵.

Logo, observa-se que a obesidade pode resultar em inúmeras implicações negativas sobre a fertilidade, principalmente nas mulheres em idade reprodutiva, originadas muitas vezes pelos seus efeitos em diversas etapas do processo reprodutivo, como: recrutamento folicular do ovário, desenvolvimento/fertilização do ovócito, implante e desenvolvimento embrionário, sendo a redução do peso corporal promovida pela cirurgia bariátrica uma possível alternativa para sua resolução^{26,27}. Uma recente meta-análise encontra que a cirurgia bariátrica pode, inclusive, reverter 58% dos casos de infertilidade²⁸.

Reconhecendo o crescente aumento da obesidade em todas as faixas etárias, principalmente nas mulheres em idade reprodutiva e que a cirurgia bariátrica pode melhorar a fertilidade em razão do efeito que a redução do peso exerce sobre o retorno dos ciclos menstruais, estabilização hormonal e aumento da auto-estima, será cada vez mais comum casos de gestantes submetidas anteriormente à esse procedimento^{26,29,30}. Portanto, torna-se importante que a equipe multiprofissional oriente esse

segmento sobre o aumento da possibilidade de uma gestação pós-bariátrica, com esclarecimento de todos os riscos e benefícios relacionados.

4 RECOMENDAÇÃO ENTRE INTERVALO ENTRE A GESTAÇÃO E CIRURGIA

De acordo com recomendações do *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* a gestação após cirurgia bariátrica deve ser adiada para um período compreendido entre 12 até 18 meses, enquanto que o *American College of Obstetricians and Gynecologists* aconselha um intervalo mais amplo de 12 até 24 meses. Uma das justificativas encontradas na literatura para adiar a gestação para esse último intervalo, está relacionado aos possíveis riscos resultantes da intensa redução do peso, estresse metabólico e o aumento da probabilidade de efeitos maternos-fetais adversos^{7,31,32,33}.

Os primeiros 12 meses após realização cirurgia bariátrica são considerados um período de maior catabolismo em razão da rápida redução do peso corporal, inclusive, pacientes submetidos à Gastroplastia Redutora com Reconstituição em Y de Roux (GRYR), um dos procedimentos cirúrgicos bariátricos mais realizados em âmbito mundial, podem apresentar diminuição de 40% do peso quando comparado ao período pré-operatório^{11,34}.

Apesar disso, existe a hipótese de que a gestação no primeiro ano após GRYR pode ser segura, caso os pacientes sejam acompanhados por equipe médica e por obstetras com intuito de controlar as deficiências nutricionais nesse momento de intensa demanda, inclusive, um estudo de coorte evidencia que mulheres que gestaram tanto antes quanto após 12 meses da GRYR não apresentaram diferenças nas intercorrências maternas e neonatais avaliadas³⁵. Quando há ampliação desse intervalo, para até 24 meses, observam-se resultados similares em razão da ausência de associação no que concerne peso ao nascer, prematuridade, ganho de peso gestacional e intercorrências gestacionais, como diabetes e/ou hipertensão^{36,37}. Destaca-se que maiores intervalos entre a gestação e cirurgia também podem estar relacionadas com aumento das deficiências nutricionais. Isso pode ser explicado pela menor adesão ao esquema de suplementação nutricional recomendado, que foi correlacionado positivamente ao tempo pós-cirúrgico^{15,16}.

Diante das contradições no que se refere ao período ideal para ocorrência de gestação pós-bariátrica, um estudo investigou a influência não somente de gestação nos primeiros 12 meses e 24 meses da cirurgia bariátrica, mas também o intervalo entre 12 e 24 meses desse procedimento. O autor encontra menor predisposição às intercorrências materno-infantis em gestações ocorridas em intervalo >12 e <24 meses e sugere que a gestação após 24 meses pode ser tão prejudicial quanto às ocorridas em período de maior catabolismo evidenciados nas gestações antes dos primeiros 12 meses pós-cirúrgicos³⁸.

Diante do exposto observa-se que o período mais seguro para ocorrência de gestação pós-bariátrica não está bem estabelecido, sendo sugerido até o momento, um intervalo mínimo de 12 meses e máximo de 24 meses^{7,24,32,33}. No entanto, de acordo com recomendações do *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* é importante que haja uma abordagem mais personalizada, em vez de limitações arbitrárias de um tempo específico para ocorrência da gestação^{37,39,40}. Assim, é essencial orientar de forma prospectiva as mulheres em idade reprodutiva, a respeito da contracepção e planejamento da gestação após realização da cirurgia bariátrica. Nesse aspecto, os assuntos relevantes incluem não somente informações sobre intervalo entre a cirurgia e gestação, mas também o aumento da fertilidade e potenciais benefícios e riscos relacionados à gestação no pós-cirúrgico²⁹.

5 MÉTODOS CONTRACEPTIVOS APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA

O aconselhamento anticoncepcional perioperatório pode aumentar o uso de anticoncepcionais após realização da cirurgia bariátrica. No entanto, o conhecimento sobre o uso de anticoncepcionais por parte dos profissionais de saúde precisa ser melhorado, tendo em vista que seu uso em mulheres submetidas previamente à cirurgia bariátrica é frequentemente subótimo e muitas delas usam métodos menos confiáveis⁴¹.

Nesse sentido, em razão da presença da obesidade estar associada a fertilidade prejudicada devido, principalmente, à síndrome metabólica e síndrome do ovário policístico, as pacientes podem não estar usando anticoncepcionais antes da cirurgia. Isso é ainda preocupante em pacientes com história de infertilidade, uma vez que tem sido encontrado que essas mulheres podem apresentar risco aumentado de ter relações sexuais desprotegidas sem intenção de engravidar, resultando em taxas de concepção pós-operatórias precoces aumentadas. Alguns fatores como idade mais jovem, estado civil e desejo de gestar antes da cirurgia também contribuem para aumento dessa concepção pós-operatória nos primeiros anos da realização da cirurgia⁴². Logo, esses indivíduos devem estar cientes do possível aumento da fertilidade no pós-operatório, e a questão do uso de anticoncepcionais deve ser discutida.

É reconhecido que a cirurgia bariátrica pode alterar significativamente a estrutura anatômica do trato gastrointestinal, que por sua vez, pode reduzir a absorção de contraceptivos orais contendo estrogênio que tem metabolismo na parede intestinal superior. Outra questão que também corrobora para diminuição da confiabilidade dessas medicações relaciona-se aos efeitos colaterais pós-operatórios e complicações como vômitos e/ou diarreia; no entanto, existem poucas informações em mulheres após a cirurgia bariátrica. Além disso, muitos indivíduos podem apresentar obesidade após a cirurgia bariátrica, e isso representa uma contraindicação relativa para o uso de contracepção oral combinada, com ambos os fatores aumentando o risco de tromboembolismo venoso⁴¹.

Os métodos de contracepção eficazes e aceitáveis para as mulheres após a cirurgia bariátrica são a contracepção reversível de longa ação parenteral, como o dispositivo intrauterino de cobre (DIU), sistemas intrauterinos e implantes de progestogênio. A utilização da barreira não hormonal, como preservativos masculinos e femininos podem ser adequados; no entanto, o diafragma contraceptivo pode ser difícil de inserir corretamente e é menos confiável. De forma genérica, as evidências disponíveis destacam que a contracepção oral combinada contendo estrogênio deve ser evitada após a cirurgia bariátrica e que o uso de anticoncepcionais reversíveis de ação prolongada deve ser encorajados e oferecidos como primeira escolha após a cirurgia bariátrica⁴¹.

6 DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E OBESIDADE NA GESTAÇÃO

A prevalência de obesidade, definida por um IMC igual ou superior a 30 kg/m², tem aumentado em todo o mundo e atualmente é considerada um problema de saúde pública e uma condição pandêmica com uma prevalência mundial que quase triplicou entre o período de 1975 e 2016. Nessa última data, 1,9 bilhões de indivíduos com 18 anos ou mais (40% das mulheres e 39% dos homens) foram afetados pelo sobrepeso com 650 milhões (11% homens e 15% mulheres) com obesidade^{20,41}. A prevalência desse excesso de adiposidade corporal está aumentando em muitos países de baixa renda quando comparado aqueles de alta renda, e estima-se que em 2025 cerca de 18% dos homens e mais de 20% das mulheres no mundo terão obesidade (*NCD Risk Factor Collaboration*, 2016)⁴³. A OMS refere que uma em cada três pessoas no mundo apresentem as consequências de alguma forma de desnutrição^{43,44}.

Destaca-se que a desnutrição inclui tanto a desnutrição propriamente dita, quanto a supernutrição e desequilíbrios nutricionais, que é caracterizada por dietas não saudáveis em que os indivíduos têm um consumo de alimentos processados com alto teor de açúcar, gordura saturada/trans e sódio. Esse comportamento alimentar acompanha o progresso econômico, especialmente em ambientes urbanos nos quais mais de 50% da população mundial reside atualmente. Ademais, essa desnutrição também é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que são tratáveis, mas raramente curáveis, e acomete principalmente adolescentes e adultos jovens, assim como, quando presente pode também favorecer a transmissão desse risco para os futuros filhos desses indivíduos⁴⁵.

A Federação Internacional de Obstetras e Ginecologistas (FIGO) foi a primeira no conceito de que, apesar de ser denominado “não transmissível”, as DCNT são transmissíveis, pelo menos entre as gerações. Destaca-se que essa federação tem alcance global por meio de seus vínculos com as sociedades membros em 132 países e é a única organização que se comunica diretamente com obstetras e ginecologistas internacionalmente⁴⁵.

A FIGO estima que as DCNT são responsáveis por mais de 70% de todas as mortes mundiais anuais, 80% das quais ocorrem em países de baixa e média renda. Os riscos de DCNT começam no início do período fetal e aumentam progressivamente ao longo da vida. A prevenção eficaz, portanto, depende da redução precoce do risco. Nesse sentido, tendo em vista que o risco de transmitir DCNT entre gerações é agravado pelo o aumento da incidência de condições de gravidez, como por exemplo, a obesidade antes e durante a gestação, que por sua vez aumenta a ocorrência de complicações como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e parto prematuro, torna-se essencial o acompanhamento da saúde da mulher desde a pré-concepção até o pós-parto. Essas questões levaram a FIGO a publicar diretrizes sobre hipertensão e hiperglicemia na gravidez, resultando em uma declaração global da necessidade de medir a glicemia em todas as mulheres no primeiro trimestre da gravidez^{45,46}.

Em 2018, a FIGO combinou essas iniciativas para formar um novo comitê chamado de *Pregnancy and Non-communicable Diseases* (PNCDC). Dentro deste comitê, a *Pregnancy Obesity and Nutrition Initiative* (PONI) foi formada para reduzir todos os tipos de desnutrição antes, durante e depois da gravidez; tendo como intenção: “Garantir que Obstetras e Ginecologistas pensem na nutrição em primeiro lugar em cada contato e ajam para reduzir a obesidade materna”⁴⁶.

7 INTERCORRÊNCIAS MATERNO INFANTIL EM GESTANTES COM OBESIDADE SUBMETIDAS OU NÃO À CIRURGIA BARIÁTRICA

Uma recente meta-análise estima que 23,9% das complicações na gestação possa estar relacionada com a obesidade e/ou sobrepeso. Assim, tem sido referido que o excesso de peso pode corroborar não somente para implicações negativas para saúde materno-infantil, mas também agravar complicações que são consideradas comuns na gestação. Nesse aspecto, pode haver maior possibilidade de parto prematuro, múltiplas anomalias fetais, e alterações metabólicas, incluindo, diabetes, alergia, asma e transtorno de déficit de atenção⁴⁷. Revisões sistemáticas e metanálises associam o IMC materno mais elevado a um risco maior de doenças associadas em seus filhos^{48,49}. No entanto, os mecanismos pelos quais a obesidade em mulheres em idade reprodutiva afeta o desenvolvimento fetal não estão bem estabelecidos²⁰.

Apesar dos resultados adversos relacionados à obesidade na gestação serem amenizados após realização da cirurgia bariátrica, algumas complicações pós-cirúrgicas são relatadas na gravidez, tal como maiores chances das crianças nascerem PIG e baixo peso ao nascer²⁹. Existem também outras implicações materno-infantis negativas no pós-cirúrgico, tais como risco de crescimento intrauterino restrito e anomalias fetais, que poderiam ser justificadas pelo baixo consumo alimentar e maior tendência para redução do peso corporal, na qual também contribui para o desenvolvimento de deficiências nutricionais²⁷.

Destaca-se que a obesidade pode persistir ainda após a realização da cirurgia bariátrica, associando-se a doenças metabólicas, principalmente, a hipertensão e hiperglicemia. Nesse aspecto, as diretrizes da FIGO (2018) incluem a essas duas comorbidades na gravidez, como principais intercorrências gestacionais a serem acompanhadas. Assim, a seguir, serão abordados os mecanismos pelos quais, tais alterações fisiológicas podem estar envolvidas na genese de intercorrências materno-infantil⁴⁶.

7.1 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Durante a gestação ocorrem mudanças hormonais, metabólicas e imunológicas significativas para atender as demandas do feto em crescimento. No primeiro trimestre há um estado anabólico em que a secreção materna de insulina e a captação de glicose pelo tecido adiposo aumentam para armazenar um suprimento de energia adequado para o desenvolvimento fetal. Assim, as gestantes começam a ganhar peso. À medida que a gravidez avança, os níveis de hormônios placentários e metabólicos, bem como de citocinas pró-inflamatórias, aumentam e, portanto, reduzem a sensibilidade materna à insulina durante a segunda metade da gestação⁵⁰.

No terceiro trimestre, a insensibilidade materna à insulina estimula a gliconeogênese e a lipólise, levando a uma elevação dos níveis de glicose plasmática materna e ácidos graxos livres (AGL). Esta fase é conhecida como um estado catabólico no qual a glicose plasmática materna e os AGL são transportados através da placenta para fornecer energia adequada para o desenvolvimento fetal saudável. No entanto, mulheres grávidas suscetíveis a desenvolver o DMG são incapazes de compensar a resistência à insulina e desenvolvem hiperglicemia devido à secreção insuficiente de insulina secundária à disfunção das células β pancreáticas^{50,51}.

Esse estado metabólico de hiperglicemia detectado durante a gravidez é transitório e geralmente retorna ao normal após o parto. No entanto, estudos mostraram que uma proporção de mulheres com histórico de DMG desenvolve DM2. A prevalência de mulheres com DM2 após ter apresentado DMG, em cinco anos, pode ser de até 50%, tendo um risco sete vezes maior quando comparada com gestações sem DMG⁵⁰.

Além do próprio DMG, fatores como obesidade, níveis mais elevados de glicose e uma necessidade de insulina durante a gravidez podem influenciar o risco de intolerância à glicose no pós-parto. A etnia também pode facilitar a ocorrência a disfunção das células β e o risco de DM2 em mulheres após o desenvolvimento do DMG, sendo encontrado que mulheres afro-americanas têm um risco 10 vezes maior de desenvolver DM2 em comparação com mulheres brancas não hispânicas e asiáticas⁵².

Em razão da elevação dos níveis plasmáticos de mediadores pró-inflamatórios na gestação existe a hipótese de que mulheres com obesidade na gravidez possam ter um ambiente pró-inflamatório no útero que altera o transporte de glicose pela placenta no contexto da obesidade. Nesse sentido, tem sido encontrado que a citocina pró-inflamatória resistina, expressa especificamente no tecido adiposo branco e que tem relação com resistência à insulina, está elevada nos níveis séricos de mulheres não gestantes com obesidade. As concentrações dessas citocinas também aumentam no terceiro trimestre gestacional, uma tendência que se acredita estar relacionada, pelo menos em parte, ao aumento da produção de resistina pelo trofoblasto⁵³.

Os efeitos da hiperglicemia materna começam no útero com uma hipóxia fetal relativa que pode resultar no risco de asfixia no parto e natimorto. Acredita-se que a hipóxia fetal também induza o aumento da produção de eritropoietina, o precursor de complicações conhecidas em neonatos nascidos de mães com DMG, ou seja, policitemia e hiperbilirrubinemia⁵⁴.

O resultado adverso mais comum em neonatos nascidos de mulheres com DMG é a hipoglicemia, secundária à hiperinsulinemia fetal. Esse aumento das concentrações de insulina e subsequente aumento da produção fetal de fator de crescimento semelhante à insulina-1 têm como consequência a macrosomia. Tal elevação do peso pode ser acompanhada pela maior proporção de massa gorda em comparação à massa muscular livre de gordura, dessa forma, o tecido adiposo pode contribuir de forma mais expressiva para o elevado peso ao nascer⁵⁴.

A concentração materna de adiponectina, hormônio anorexígeno secretado pelo tecido adiposo que tem ação anti-inflamatória e anti-hiperglicêmica, foi estudada em doenças associadas à gravidez, em que no caso de DMG, pode estar reduzida não somente no segundo e terceiro trimestre, mas também no momento do parto. E ainda, tem sido referido que gestante com diagnóstico de Diabetes *Mellitus* e obesidade pode apresentar redução da adiponectina quando comparada aquelas com peso de eutrofia²⁰.

7.2 DISTÚRBIOS HIPERTENSIVOS DA GRAVIDEZ

Os distúrbios hipertensivos da gravidez podem facilitar resultados prejudiciais em aproximadamente 5–10% das gestações, com elevação de 25% na incidência nos últimos 20 anos. Esses distúrbios, combinados com o tratamento tardio ou inadequado da hipertensão sistólica grave, continuam a ser as principais causas de morte materna do mundo⁵⁵. Dentre os distúrbios hipertensivos, destaca-se a pré-eclampsia que é considerada uma síndrome heterogênea caracterizada por hipertensão e proteinúria de início recente e/ou disfunção de órgão-alvo. Acredita-se que resulte de insuficiência uteroplacentária e leve à disfunção endotelial sistêmica⁵⁶.

O risco da mulher desenvolver pré-eclâmpsia pode ser sete vezes maior em caso de gestações anteriores com história de pré-eclâmpsia e três vezes maior caso haja um parente de primeiro grau com essa desordem hipertensiva. Outros fatores de risco incluem gestação múltipla, idade materna >40 anos, DM2, hipertensão crônica, e inclusive, a obesidade. O aumento do ganho de peso durante a gravidez também é sugerido como um fator de risco para pré-eclâmpsia, que pode ser duplicado a cada aumento de 5–7 kg/ m² de IMC. No entanto, a maioria dos casos de pré-eclâmpsia ocorre em mulheres saudáveis sem fatores de risco⁵⁵.

O excesso de peso corporal pode contribuir para a patologia da hipertensão por meio de várias vias. Uma delas é resultante do excesso de consumo de nutrientes que desencadeia a hipertrofia dos adipócitos e promove a diferenciação e manutenção das células imunes antiinflamatórias. Essas células facilitam o armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo subcutâneo e acúmulo na região visceral/ectópica. A elevação desses depósitos ectópicos de tecido adiposo dentro e ao redor dos rins comprimem o parênquima renal e ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) por meio da redução da liberação de sódio para a mácula densa. Esse acúmulo de tecido adiposo também aumenta a produção extra-adrenal de angiotensinogênio e aldosterona que ativa ainda mais o SRAA. Destaca-se, que ativação do sistema nervoso simpático (SNS) mediada pela leptina é um dos principais mecanismos da hipertensão induzida pela obesidade⁵⁷.

A compressão física dos rins pela expansão do tecido adiposo e aumento da atividade do SRAA/SNS também promove a reabsorção renal de sódio e prejudica a natriurese de pressão em indivíduos com obesidade. Quando a ingestão excessiva de nutrientes continua, os adipócitos viscerais liberam mediadores inflamatórios, promovendo inflamação sistêmica de baixo grau. Por sua vez, essa inflamação acelera o desenvolvimento de distúrbios vasculares e metabólicos relacionados à obesidade⁵⁷.

É importante referir que a adiponectina plasmática, que é principalmente sintetizada no tecido adiposo, pode aumentar naturalmente em cada trimestre gestacional, mas em mulheres com pré-eclâmpsia podem ser evidenciadas variações muito pequenas. A forma como a placenta participa do processo de crescimento fetal pode ser definida pela expressão e ativação dos receptores de adiponectina, como a AdipoR1 e AdipoR2. Apenas esse último é expresso no citoplasma dos citotrofoblastos e sincitiotrofoblastos placentários de mulheres com pré-eclâmpsia leve e grave, sugerindo que Adipo-R2 pode estar associado à patogênese dessa condição²⁰. Dessa forma, nota-se uma possível influência do tecido adiposo sobre a pré-eclâmpsia.

8 IMPACTO DO FENÓTIPO DA OBESIDADE EM GESTANTES

Como observado, a obesidade na gravidez está associada à hiperinsulinemia, dislipidemia, função endotelial prejudicada e marcadores de inflamação aumentados. Uma meta-análise recente evidencia que a mulheres com obesidade pré-gestacional e que apresentam elevado ganho de peso no decorrer da gravidez pode ter maiores prejuízos em relação aos resultados obstétricos, sendo estimulada adequação do IMC pré-gestacional e ganhou peso adequado para redução da morbidade materno-infantil ⁵⁸.

No entanto, destaca-se que nem todas as mulheres com sobrepeso e obesidade não são saudáveis. Este conceito é descrito como obesidade metabolicamente saudável (OMS) e obesidade metabolicamente não saudável (OMNS). De acordo com estudo recente 1/3 das gestantes com obesidade apresentaram OMNS, quando classificada com base na pressão arterial, lipoproteína e concentrações de glicose sem jejum no primeiro trimestre. Essas mulheres tinham um risco geral aumentado de desenvolver complicações obstétricas e neonatais associadas à obesidade em comparação aquelas metabolicamente saudáveis⁵⁹. No entanto, são necessárias maiores investigações sobre esse tema, pois o presente estudo não utilizou critérios metodológicos confiáveis para classificação do fenótipo metabólico.

9 TRANSPORTE DE MACRONUTRIENTES NA PLACENTA DE GESTANTES COM OBESIDADE

9.1 GLICOSE

A glicose é a principal fonte de energia para o feto e a placenta. O feto produz glicose endógena mínima e, portanto, depende do suprimento transplacentário da circulação materna. A glicose é transportada por difusão facilitada por carreador mediada por proteínas de transporte de glicose (GLUTs). As células sincitiotrofoblasto, que são embrionárias e originadas do trofoblastos, expressam uma variedade de isoformas de GLUT incluindo, GLUT1, GLUT-3, GLUT-4, GLUT-8, GLUT-9 e GLUT10 ⁵³.

O GLUT1 é a isoforma primária da placenta e está presente de forma mais acentuada na membrana de microvilosidades quando comparada com a membrana basolateral do sincitiotrofoblasto, sugerindo que esse último local pode ser uma etapa limitadora para o transporte de glicose pela placenta. Está presente em abundância desde o início da gravidez e a expressão continua a aumentar até o final do segundo trimestre, permanecendo estável depois disso. Enquanto que o GLUT-3 e GLUT-4 são expressos mais fortemente no primeiro trimestre e, portanto, acredita-se que desempenhem um papel mais importante no transporte de glicose no início da gravidez⁵³.

Em face ao excesso de adiposidade corporal durante a gestação, a literatura tem sugerido que placentas de mulheres com sobrepeso e/ou obesidade podem possuir uma área de superfície maior para facilitar o transporte de glicose, ou que o metabolismo da glicose da placenta está diminuído, em ambos os casos resultando em maior disponibilidade de glicose para o feto. Essa maior disponibilidade de glicose para o feto, por sua vez, pode estar associada com alterações das variáveis ao nascimento e maior possibilidade de desenvolvimento de doenças crônicas em outras fases da vida. Nesse sentido, tem sido encontrada correlação entre peso ao nascer e glicose na veia umbilical, que adicionado dos níveis de insulina, podem sugerir presença de uma resistência fetal à insulina em bebês nascidos de mães com sobrepeso e/ou com obesidade. No entanto, vale referir que a glicose no cordão umbilical pode não ter associação com glicose materna de jejum⁵³. Ademais, mulheres com obesidade durante a gestação também demonstram níveis plasmáticos elevados de mediadores pró-inflamatórios e aumento da infiltração de células imunológicas na placenta. Assim, existe a hipótese de que um ambiente pró-inflamatório no útero altera o transporte de glicose pela placenta no contexto da obesidade. Nesse sentido, o fator de crescimento de hepatócitos e citocinas pró-inflamatórias, que está fortemente expresso no sincitiotrofoblasto placentário, trofoblasto extraviloso e epitélio amniótico estiveram aumentados em mulheres não gestantes com obesidade, em parte atribuídos à síntese elevada no tecido adiposo. Tem sido sugerido também um aumento de três vezes nos níveis de proteína do fator de crescimento de hepatócitos no tecido placentário de mulheres com obesidade⁶⁰. Assim é possível que, por meio de sua ligação a um receptor transmembrana, o fator de crescimento dos hepatócitos possa ter várias funções de promoção do crescimento, incluindo a regulação da glicose e do metabolismo de lipídeos nas células beta pancreáticas, adipócitos e células do músculo esquelético⁶¹.

Outra citocina pró-inflamatória, a resistina, além de estar elevada em mulheres com obesidade tem seus níveis séricos aumentados também no terceiro trimestre da gravidez, uma tendência que pode estar relacionada, pelo menos em parte, ao aumento da produção de resistina no trofoblasto. Estudo *in vitro* que avaliou uma linha celular comumente usada para avaliar o trofoblasto do primeiro trimestre, refere que a exposição à resistina recombinante foi associada com aumento da captação de glicose, expressão do ácido ribonucléico mensageiro e expressão da proteína GLUT-1. A fosforilação da proteína quinase 1 e 2 regulada por sinal extracelular foi destacada como um mecanismo potencial através do qual a resistina modifica a expressão de GLUT-1 placentária. A importância das citocinas inflamatórias, incluindo o fator de crescimento dos hepatócitos e a resistina na modulação do transporte de glicose *in vivo* durante a gravidez daquelas com obesidade, requer mais estudos⁵³.

9.2 ÁCIDOS GRAXOS

Os ácidos graxos são macronutrientes vitais no desenvolvimento fetal, pois são considerados fonte de energia, atuam como um componente estrutural das membranas celulares, tecidos e órgãos, e como precursor de muitos compostos bioativos essenciais. Os ácidos graxos absorvidos pela placenta se originam de duas fontes principais na circulação materna: ácidos graxos esterificados nos triglicerídeos e ácidos graxos não esterificados⁵³.

Os ácidos graxos nos triglicerídeos são decompostos por hidrólise em ácidos graxos não esterificados para facilitar o transporte através do sincício ou sincitiotrofoblasto placentário. Este processo é catalisado por lipases, como a lipase lipoproteica e a lipase endotelial, na membrana de microvilosidades. A lipase de lipoproteína hidrolisa preferencialmente triglicerídeos em quilomícrons e lipoproteínas de densidade muito baixa, enquanto a lipase endotelial hidrolisa lipoproteínas de alta densidade e fosfolipídeos⁵³.

Os AGL são transportados através da membrana de microvilosidades do sincitiotrofoblasto por proteínas de transporte, incluindo proteínas de transporte de ácidos graxos (FATP), translocase de ácidos graxos e proteínas de ligação a ácidos graxos da membrana plasmática. Uma vez dentro da célula, os AGL se ligam às proteínas de ligação, onde podem ser beta-oxidados para produzir energia, esterificados para uso como componentes estruturais ou transferidos através da ação dessas proteínas de transporte/ligação ou translocases e liberados na circulação fetal⁶².

É possível que a obesidade possa influenciar o transporte de ácidos graxos, tendo como resultado uma maior facilidade de alterações no desenvolvimento fetal e nas suas trajetórias de crescimento. O aumento na circulação materna de lipídios cria um gradiente de concentração favorável na placenta levando ao excesso de transporte de lipídios para o feto em desenvolvimento, resultando em risco aumentado para doença metabólica na infância⁶³.

Destaca-se que a literatura tem referido que as FATPs são proteínas integrais de membrana com um papel fundamental na absorção de ácidos graxos de cadeia longa e podem estar presente na placenta humana. E ainda, a própria obesidade também poderia contribuir para elevação de genes relacionados ao transporte e armazenamento de lipídios, incluindo FATP1 e FATP3. Ademais, estudo demonstra que a placenta de mulheres com obesidade apresentou maior conteúdo de triglicerídeos⁶⁴.

O potencial do ambiente obesogênico pró-inflamatório para influenciar o metabolismo dos ácidos graxos foi avaliado em uma coorte de mulheres em diferentes classes de IMC. Encontrou-se que a interleucina 6 (IL-6), mas não o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), estimula o acúmulo de ácidos graxos em células trofoblásticas cultivadas em cultura primária dessas mulheres. No entanto,

nenhuma mudança foi observada na expressão de FATP, lipoproteína lipase ou outros marcadores examinados, portanto, sugere-se que o mecanismo dessa associação não está totalmente esclarecido⁵³.

9.3 PROTEÍNAS

Os aminoácidos são substratos vitais para a produção fetal de ácidos nucléicos e proteínas, facilitam seu crescimento e estimulam a liberação de insulina do pâncreas fetal. O transporte de aminoácidos da placenta ocorre contra seu gradiente de concentração através do sincitiotrofoblasto, com concentrações de aminoácidos no sangue intervilo geralmente duas vezes maior do que as concentrações maternas. Os transportadores, na maioria das vezes, aumentam as concentrações intracelulares de aminoácidos mediando a captação pelo co-transporte de sódio extracelular; pode também haver troca entre os aminoácidos dos compartimentos intracelular e extracelular, por meios de trocadores⁶⁵. O transporte de aminoácidos da placenta é regulado por mais de 20 transportadores de aminoácidos em que sete são neutros, como o do sistema A e L. Esses sistemas são distintos em sua especificidade de substrato e dependência de sódio⁶⁶.

O papel da atividade de transporte de aminoácidos na modulação do crescimento fetal em situação de obesidade foi demonstrado em várias vias regulatórias. Nesse sentido, o hormônio leptina, produzido por adipócitos e placenta, é um regulador importante do apetite e está presente em concentrações elevadas na obesidade. Em fragmentos vilosos primários obtidos de gestações não complicadas de mulheres com peso adequado, a leptina demonstrou estimular a atividade de transporte do sistema placentário A por meio da fosforilação de um fator de transcrição e ativação da via de sinalização JAK-STAT. No entanto, nenhuma diferença significativa na atividade do sistema L foi identificada comparando as células trofoblásticas humanas primárias de mulheres em diferentes classes de IMC⁵³.

Acredita-se que a via da rapamicina em mamíferos (mTOR) seja o principal regulador do transporte de aminoácidos da placenta, em que sua atividade pode estar positivamente correlacionada com o aumento do peso ao nascer. Nesse sentido, verificou-se que o IMC pode estar correlacionado de forma negativa com a atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Esse, por sua vez, inibe o mTOR, e correlaciona-se positivamente com a sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina, que estimula o mTOR⁵³.

Há outro mecanismo potencial por meio do qual a obesidade materna pode estar associada ao aumento do transporte de aminoácidos e ao subsequente crescimento fetal. Esse mecanismo está relacionado com os níveis elevados de ácidos graxos de gestantes com obesidade em que o ácido oleico, um ácido graxo não esterificado, compreende 30% dos ácidos graxos não esterificados circulantes durante a gravidez. Assim, é possível que em células trofoblásticas humanas cultivadas

de placentas a termo obtidas de gestações de mulheres em diferentes classes de IMC, a exposição ao ácido oleico possa dobrar a atividade do sistema A, no entanto, não teve efeito sobre a atividade do sistema L ou mTOR. Portanto, esses resultados podem sugerir um mecanismo potencial através do qual a obesidade materna está associada com aumento do transporte de aminoácidos e subsequente crescimento fetal⁵³.

10 PADRÃO ALIMENTAR DE GESTANTES COM OBESIDADE

Há crescentes evidências de que a nutrição dos pais e o estilo de vida afetam o desenvolvimento embrionário com potenciais implicações de longo prazo para a saúde do bebê por meio do processo chamado de programação metabólica. Com isso, é geralmente recomendado que tanto mulheres quanto homens com obesidade tentem reduzir o peso antes da concepção⁴¹.

É reconhecido que o excessivo consumo de alimentos com elevada densidade energética, baixos níveis de atividade física e vários outros fatores ambientais podem interagir com uma maior predisposição genética, resultando em um balanço energético positivo, e conseqüentemente no acúmulo de gordura. Isso, por sua vez, pode facilitar às alterações inflamatórias, hormonais e metabólicas, que podem causar múltiplos danos aos órgãos. Nesse aspecto, os padrões de ingestão alimentar desempenham um papel importante na origem do desenvolvimento da obesidade e suas complicações relacionadas⁴⁴.

No entanto, há uma escassez de evidências sobre os padrões ideais de alimentação na gravidez. Nesse contexto, foi sugerido que a ingestão de um padrão de refeição "regular" (três refeições mais duas ou mais lanches) ou um padrão de refeição "principal" está associado a um risco reduzido de parto prematuro. No entanto, refeição regular pode corroborar para aumento do consumo calórico. Ademais, o aumento da frequência das refeições pode estar associado com uma glicose pós-prandial mais elevada no final do segundo trimestre da gravidez⁶⁷.

Apesar de ser reconhecido que mulheres com elevado peso corporal têm ingestão alimentar e resultados de gravidez mais prejudiciais, existe uma falta de evidências sobre a maneira como as mulheres com IMC elevado realizam suas refeições ao longo do dia. De acordo com Ainscough et al.⁶⁷ mulheres com obesidade podem mudar os padrões de alimentação à medida que a gravidez progride, passando de padrões dominantes de refeição principal para dominantes no lanche. Os padrões de refeição predominante em grandes refeições no final da gravidez foram associados a um índice glicêmico mais alto e maior prevalência de macrossomia. Diante disso, observa-se que possivelmente os padrões de alimentação podem desempenhar um papel influente nas medidas obstétricas, metabólicas e antropométricas para o binômio materno infantil⁶⁷.

11 PADRÃO ALIMENTAR DE GESTANTES COM OBESIDADE SUBMETIDAS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Em relação a gestantes submetidas previamente à cirurgia bariátrica, é reconhecido que seus hábitos alimentares, na maioria das vezes, não são saudáveis. Nesse segmento, há uma escassez de informações relacionadas a orientações de dietoterapia e/ou ingestão alimentar após a cirurgia bariátrica. Portanto, recomenda-se combinar uma dieta pós-cirúrgica adequada com os aconselhamentos dietéticos gerais na gravidez⁴¹.

É importante referir que a ingestão nutricional pós-cirurgia bariátrica depende de uma série de fatores; incluindo o tipo de cirurgia, sintomas e complicações. Mudanças na preferência do paladar, intolerância a alimentos específicos e persistência de distúrbios alimentares também são comuns. Existe um risco considerável de desnutrição se as orientações nutricionais não forem seguidas. Em mulheres que engravidam após a cirurgia, náuseas e vômitos relacionados à gravidez, combinados com aumento da pressão intra-abdominal podem piorar o risco de complicações e redução da ingestão nutricional⁶⁸.

Destaca-se que uma dieta saudável após a cirurgia bariátrica pode diferir daquela da população grávida não cirúrgica. Isso se deve a uma maior ênfase nas fontes de proteína magra, seguidas de frutas e vegetais e, por último, carboidratos amiláceos, como principal componente da dieta após a cirurgia. De forma geral, em gestantes, as necessidades de energia devem ser individualizadas com base no IMC pré-gestacional, ganho de peso gestacional e nível de atividade física, com limitações de alimentos com alta densidade energética se houver excessivo ganho de peso gestacional⁴¹.

Em mulheres que engravidam após cirurgia bariátrica, as evidências sugerem um melhor resultado obstétrico geral em comparação com mulheres com obesidade classe III tratadas de forma conservadora. Isso inclui risco reduzido de diabetes gestacional e bebês grandes para a idade gestacional; no entanto, há risco elevado de deficiências nutricionais maternas e bebês PIG. No entanto, a maioria dos estudos neste segmento acompanhou a adesão das mulheres à ingestão de suplementos de micronutrientes e/ou concentrações séricas de micronutrientes, ao invés da ingestão dietética⁶⁸.

12 DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS ANTES E APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA

Embora a cirurgia bariátrica seja considerada efetiva, por reduzir mais de 60% do peso corporal e promover resolução completa de inúmeras comorbidades, resultando assim em benefícios para qualidade de vida, pode haver distúrbios metabólicos originados pelo procedimento que facilitam o desenvolvimento de deficiências nutricionais, tanto de macro quanto de micronutrientes²⁷.

Este cenário pode ser ainda mais preocupante, em razão de uma possível depleção nutricional instalada antes da cirurgia, uma vez que a ingestão calórica acentuada não caracteriza obrigatoriamente consumo nutricional adequado. Neste aspecto, é possível verificar a presença da deficiência de micronutrientes em indivíduos com obesidade, mesmo que na sua modalidade subclínica. Assim, no pré-cirúrgico é frequente rastrear insuficiência ou deficiência nutricional pré-existente, em que 96% apresentam alteração na concentração de inúmeros nutrientes⁶⁹.

É importante destacar que o tipo de cirurgia escolhida é considerado um dos principais determinantes de risco para futuras deficiências nutricionais. Entretanto, as mais eficazes para redução do peso, ou seja, as técnicas mistas estão extremamente relacionadas com esses desfechos indesejáveis. Isto ocorre em razão de desordens metabólicas derivadas do procedimento cirúrgico, que atuam na redução do tamanho estomacal com conseqüente hipocloridria e/ou exclusão do duodeno em conjunto com o jejuno referidos como sítios primários na absorção de inúmeros nutrientes, assim, quando executadas podem originar deficiências tanto de macro quanto de micronutrientes. Nesse sentido, tem sido referido que as principais deficiências nutricionais após a realização de técnica restritiva e disabsortiva podem ser o ácido fólico (21,3%), vitamina D3 (17,5%) e ferro (21,8%)⁷⁰.

A absorção de vitaminas solúveis em gordura pode estar comprometida pelo consumo reduzido de lipídios e proteínas. Outros fatores também podem intensificar sua ocorrência, como o fato das gorduras não passarem pelo duodeno, prejudicando assim, o estímulo da colecistocinina (CCK) que é necessária para lançar a bile e as lipases pancreáticas que são essenciais para sua absorção, além disso, tem-se a desnutrição proteica provocada pela diminuição das secreções pancreáticas no qual culmina na dificuldade de transporte de vitaminas para tecidos alvos⁷¹.

Dentre as deficiências de vitaminas lipossolúveis destaca-se a vitamina D após a cirurgia bariátrica, que pode corroborar para ocorrência de hipocalcemia. Uma das principais justificativas podem ser as mudanças absorptivas promovidas pela cirurgia, que podem ser explicados por dois mecanismos: o primeiro está relacionado a redução da absorção de cálcio, pois devido a exclusão de parte do intestino delgado este nutriente passa a ser absorvido com menos eficiência, no qual pode ser intensificado se a dieta contém pequenas quantidades deste nutriente. O segundo envolve a dificuldade na absorção de vitaminas lipossolúveis, devido prejuízo na sua junção com sais biliares

⁷².

13 DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS EM GESTANTES COM OBESIDADE SUBMETIDAS OU NÃO À CIRURGIA BARIÁTRICA

Dos pacientes expostos ao procedimento cirúrgico, mais de 80% são do sexo feminino e cerca da metade está dentro do período fértil, em que a perda de peso resulta em aumento na fertilidade, uma vez que as concentrações hormonais e o ciclo menstrual atingem a estabilidade, contribuindo para ocorrência da gestação. Assim, há possibilidade dessas pacientes poderem evoluir com alterações metabólicas consideráveis geradas ou agravadas pela cirurgia, principalmente se a gestação ocorre no primeiro ano de pós-operatório, período considerado de alto risco, como estimado pela Associação Americana de Clínicos Endocrinologistas em conjunto com a Sociedade de Obesidade e Sociedade Americana para Cirurgia Bariátrica e Metabólica ²⁴. Destaca-se que os nutrientes que exigem maiores cuidados em gestantes com obesidade são ferro, ácido fólico, vitamina A e vitamina D e cálcio. Após a realização a cirurgia bariátrica as deficiências mais expressivas, além das expostas, são vitamina B12 (cobalamina ou cianocobalamina) e vitamina B1 (tiamina) ⁷³. Dessa forma, serão evidenciadas as principais características dessas deficiências nutricionais nesse segmento.

13.1 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A

É reconhecido que deficiência de vitamina A (DVA) é considerada um problema de saúde pública no segmento materno infantil, com recomendações para avaliação do estado nutricional dessa vitamina em todas as gestantes durante o período pré-natal. Nesse aspecto, um estudo ao comparar o estado nutricional de vitamina A em três segmentos distintos (gestantes, mulheres submetidas à cirurgia bariátrica e gestantes submetidas previamente submetidas à cirurgia bariátrica) encontra que gestantes submetidas previamente a cirurgia bariátrica do tipo GRYR podem apresentar um maior percentual de DVA e cegueira noturna (CN), caracterizada como primeira manifestação funcional da DVA, assim como, apresentar uma maior prevalência de complicações gestacionais e neonatais ⁷⁴.

É reconhecido que duas principais características podem intensificar ainda mais as deficiências nutricionais em gestantes submetidas previamente à cirurgia bariátrica, tal como o tempo pós-operatório e as demandas nutricionais do feto no decorrer da gestação. Assim, ao comparar o estado nutricional de vitamina A em mulheres que gestaram ou não após a realização da cirurgia bariátrica em um mesmo tempo pós-operatório, encontrou-se que a presença de gestação após a cirurgia, ainda que avaliada após o período conhecido como de maior catabolismo, ou seja, após primeiro ano da realização desse procedimento pode corroborar para aumento da DVA, elevação do percentual de CN e contribuir para complicações materno infantis¹².

Ademais, as demandas nutricionais tendem a se intensificar ao longo da gestação, com elevação expressiva no terceiro trimestre. E ainda, pode haver uma relação entre a presença de anemia com as concentrações séricas de vitamina A em razão de sua função na transcrição de genes envolvidos com células hematopoiéticas. Assim, um estudo avaliou os requerimentos de vitamina A em gestantes submetidas previamente à GRYR em todos os trimestres gestacionais, relacionando, a influência do IMC pré-gestacional, GPGT e presença de anemia. Nesse sentido, apesar de não ter encontrado associação entre anemia e DVA, as mulheres com anemia tiveram um percentual de DVA e CN que ultrapassou 85%. Além disso, foi encontrada, relação entre o GPGT e elevação do percentual de DVA e CN desde o início da gestação, sendo orientada a importância do acompanhamento pré-natal¹².

13.2 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E INADEQUAÇÃO DE CÁLCIO

Outro nutriente relevante após a cirurgia bariátrica é a vitamina D, considerada um problema de saúde pública global na gravidez, sendo pouco estudado no que se refere aos desfechos da gravidez após cirurgia bariátrica. Esse nutriente tem funções primárias no ciclo gravídico-parto, período em que todas as necessidades nutricionais podem ter aumentado para atender às demandas de cálcio do feto durante seu crescimento e desenvolvimento. Alguns fatores podem contribuir para aumentar a redução dos níveis séricos de vitamina D [25 (OH) D], como ganho de peso durante a gravidez adicionado ao IMC durante a gravidez de sobrepeso ou obesidade. A diminuição de sua biodisponibilidade causada pelo excesso de tecido adiposo é provavelmente devido à natureza lipossolúvel da vitamina D que pode ser encontrada em maiores concentrações em indivíduos com obesidade através de um “sequestro” desse nutriente e por diluição volumétrica⁷⁵.

Há uma suposição de que a deficiência de vitamina D (DVD) pode aumentar a adiposidade. Um dos mecanismos propostos é o aumento do PTH e do influxo de cálcio nos adipócitos, o que estimula a lipogênese. Outro fator a ser considerado é que a DVD parece desencadear um aumento na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e, conseqüentemente, o aumento do IMC⁷⁶.

Em gestantes pós-bariátricas as concentrações séricas de cálcio e vitamina D podem estar relacionadas com IMC pré-gestacional e/ou ganho de peso gestacional¹⁴. Além disso, um estudo ao comparar as alterações das concentrações séricas de vitamina D em gestantes e mulheres pós-bariátrica em mesmo intervalo pós-cirúrgico revela que apesar das intensas demandas nutricionais por ocasião da gestação, das dificuldades abortivas decorrentes do procedimento cirúrgico e do primeiro ano pós-operatório ser conhecido como de maior catabolismo, as mulheres que gestaram após um ano apresentaram as maiores médias de vitamina D no segundo trimestre. Apesar da avaliação da suplementação não ser foco desse estudo, o autor refere que isso pode ter ocorrido não

somente pelo aumento de sua oferta pelo acompanhamento clínico, em caso da vigência de gestação pós-bariátrica, mas também pelo maior tempo de suplementação pós-bariátrica antes da gestação, sendo recomendado maiores investigações acerca do tema⁷⁷.

É reconhecido que a absorção intestinal de cálcio pode dobrar a partir da 12^a semana de gestação. Esse aumento precoce da absorção pode permitir que o tecido ósseo materno armazene cálcio antes do pico de demanda fetal no 3^o trimestre. Nesse sentido, é possível que o número de gestação/parto possa influenciar o estado nutricional de cálcio, e ainda, em caso de alterações de suas concentrações a gestante pode ter crianças PIG/GIG⁷⁷.

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das intercorrências mais comuns na gestação, em razão das mudanças fisiológicas desse momento biológico, tais como: dilatação do trato urinário que é detectável a partir da 7^o semana em 90% dos pacientes, peristalse diminuída, aumento da filtração glomerular e alterações da capacidade de armazenamento da bexiga, entre outros. No entanto, estudos que investigam a relação entre ITU e vitamina D em gestantes são escassos, sobretudo, em gestantes pós-bariátrica. Apesar dos poucos estudos, a literatura refere que a presença de ITU em gestantes pós-bariátricas pode estar associada com as concentrações séricas de vitamina D no 1^o trimestre, em que 62,5% daquelas com ITU apresentaram inadequação de vitamina D. É possível que esse nutriente possa atuar como um estimulador de peptídeos antimicrobiano⁷⁷.

13.3 DEFICIÊNCIA DE FERRO, ÁCIDO FÓLICO, COBALAMINA E TIAMINA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2019) as gestantes são consideradas o segmento mais vulnerável para o desenvolvimento da anemia, sendo estimado que em âmbito mundial mais de 40% foram acometidas, inclusive, quando presente contribuiu para aumento dos efeitos adversos para neonato, como baixo peso ao nascer, prematuridade e mortalidade perinatal^{78,79}.

Acredita-se que a deficiência de ferro seja a causa mais comum, embora outras condições, como deficiências de folato (vitamina B9), cobalamina ou cianocobalamina (vitamina B12) também possam ser fatores etiológicos. É considerada uma condição em que o número de hemácias ou sua capacidade de transportar oxigênio é insuficiente para atender às necessidades fisiológicas. Durante o período gestacional, os valores da hemoglobina diminuem devido a um processo chamado de "anemia dilucional" resultante de uma desproporção entre o volume plasmático e de hemácias, que pode ser agravada em caso de uma deficiência nutricional prévia⁸⁰.

Nesse estado fisiológico a prevalência dessas deficiências nutricionais pode ser intensificada no decorrer dos trimestres, e serem atribuídas tanto ao maior volume plasmático que pode alcançar 50%, assim como, elevação das demandas materno-infantis e do próprio estado nutricional da mulher

nesse período fértil⁸¹. No entanto, as maiores demandas podem ocorrer também no meio da gestação quando comparada ao final⁸².

Outros fatores como antropometria materna antes e/ou durante a gestação, tal como excesso de peso, também podem corroborar para ampliar o risco de deficiências nutricionais. Nesse sentido, o IMC materno de obesidade pode estar relacionado com menores concentrações de ferro, embora, tenha estudo que não encontra essas diferenças significativas^{82,83}. A literatura também tem descrito que anemia possa ser mais frequente em mulheres com idade fértil submetidas previamente à cirurgia bariátrica, sendo mais preocupante naquelas com cirurgias de caráter disabsortivo e agravadas com o passar do tempo pós-operatório.

Destaca-se que as principais causas de anemia após cirurgia bariátrica, são: diminuição das proteases gástricas e da acidez (hipocloridria), que resulta na incapacidade de liberar o ferro dos alimentos e reduzi-lo de férrico para ferroso, e conseqüentemente dificultando sua absorção; redução da superfície de absorção, especialmente, pela secção do duodeno e o jejuno proximal; perda de sangue, causada por sangramento perioperatório ou menstruação; déficit de vitamina B9 e B12 associado a vários fatores, como alterações na ingestão, técnicas disabsortivas ou diminuição da produção de fator intrínseco⁸⁴.

A presença de anemia em gestantes pós-bariátricas pode ocorrer em até 77% desse segmento e aumentar no decorrer do período gestacional. Esse maior risco de anemia também foi evidenciado em uma proporção relativamente alta (10% -16%) de pacientes pós-cirurgia bariátricos, que necessitaram de tratamento com suplementação intravenosa de ferro durante a gestação^{13,36}. Os níveis de ferritina mais baixos foram encontrados em gestantes pós-cirurgia bariátrica associadas a menores concentrações séricas de ferro e maior capacidade de ligação ao ferro. Além disso, a baixa concentração de ferro foi maior entre mulheres do que homens [51% x 20%] e esteve relacionada com as perdas durante a menstruação. A anemia por deficiência de ferro pode atingir 78% das gestantes previamente submetidas à GRYR no segundo trimestre¹³.

Revisão sistemática de Rottenstreich¹³ encontra que a deficiência vitamina B9 pode acometer cerca de 16% dos pacientes submetidos previamente à GRYR, não tendo diferenças entre aquelas que gestaram no pós-cirúrgico; no entanto, a deficiência de B12 pode ter maior demanda após gestação pós-bariátrica, embora existam estudos que não demonstrem tal resultado¹³.

Outro nutriente, destacado na literatura é a tiamina, em que sua deficiência pode estar relacionada com a encefalopatia de Wernicke, uma complicação bem conhecida do sistema nervoso central, classicamente manifestada pela tríade de confusão mental, oftalmoplegia e ataxia, sendo relatada em uma mulher com hiperêmese gravídica após a GRYR. Esse sintoma pode acometer até 3,6% das gestantes submetidas à cirurgia de redução do estômago. Sendo assim, é importante a

suplementação adicional de tiamina (oral ou intravenosa) em pacientes com vômitos prolongados, especialmente antes da administração de dextrose ou nutrição parenteral. É aconselhável iniciar a terapia de reposição o mais rápido possível quando houver suspeita de um diagnóstico de encefalopatia de Wernicke para prevenir a progressão para uma condição irreversível, mesmo antes de o diagnóstico ser confirmado ⁷³.

14 MICROBIOTA INTESTINAL EM GESTANTES COM OBESIDADE

14.1 CARACTERIZAÇÃO DA MICROBIOTA DE GESTANTES COM OBESIDADE

Os microorganismos presentes no trato gastrointestinal (TGI) e em outros tecidos do corpo, como pele, vagina e mucosa oral facilitam processos biológicos como aqueles relacionados com sistemas metabólico, endócrino, imunológico e nervoso. A alta diversidade e riqueza bacteriana são consideradas um fator definidor de uma microbiota saudável, e o declínio dessa diversidade tem sido associado à obesidade⁸⁵. Nesse aspecto, o excesso de adiposidade corporal, pode reduzir a diversidade microbiana e de espécies no TGI, levando a inflamação de baixo grau, o que pode resultar na desregulação microbiana⁸⁶.

É reconhecido que em adultos saudáveis, as composições predominantes da microbiota intestinal são os filos Bacteroidetes e Firmicutes⁵⁰. Revisão sistemática encontra que mulheres não gestantes com obesidade podem ter um aumento significativo nas espécies bacterianas do filo Firmicutes, enquanto que, aquelas classificadas como eutróficas podem ter maior proporção de bactérias no filo Bacteroidetes, dessa maneira observa-se diferenças específicas na microbiota gastrointestinal entre as classes de IMC ⁸⁶. Ademais, observa-se que gestantes que estão acima do peso podem apresentar elevações das bactérias patobiontes (Enterobacteriaceae, Staphylococcus e E. coli) que desencadeiam uma resposta inflamatória patogênica e induzem efeitos prejudiciais no indivíduo ⁵⁰.

Tem sido referido que a composição da microbiota intestinal de gestantes no primeiro trimestre pode ser similar aos controles saudáveis não grávidas. No entanto, no terceiro trimestre, a abundância relativa de Proteobacteria e Actinobacteria pode aumentar significativamente, enquanto a abundância de Faecalibacterium diminuiu. A disbiose da microbiota intestinal no terceiro trimestre da gravidez pode estar associada à adiposidade, inflamação de baixo grau, resistência à insulina e hiperglicemia⁸⁶. Vale referir, que um estudo relatou que as alterações na microbiota intestinal, podem estar presentes no primeiro trimestre em mulheres com obesidade, e por sua vez estar associadas a alterações hormonais ⁸⁷.

De acordo com Dreisbach et al.⁸⁶ é possível que não somente a obesidade materna, mas também o excessivo ganho de peso durante a gestação possa alterar composição do microbioma

gastrointestinal do binômio materno e infantil⁸⁶. Entretanto, avaliar as diferenças na microbiota que estão independentemente associadas à obesidade materna pré-gestacional é complexo, devido a variáveis de confundimento, como tipo de parto, uso de antibióticos, dieta e *status* socioeconômico, que são conhecidos por influenciar a composição da microbiota gastrointestinal⁸⁸. Assim, a literatura sugere que estudos futuros de microbioma devem se concentrar na investigação do sequenciamento metagenômico para elucidar a função microbiana, em vez de apenas a composição taxonômica⁸⁶.

14.2 ALIMENTAÇÃO NÃO SAUDÁVEL EM GESTANTES COM OBESIDADE E MICROBIOTA

É reconhecido que os microrganismos degradam componentes dietéticos que não são digeridos pelo indivíduo, convertem moléculas dietéticas em metabólitos bioativos, influenciam na resposta às drogas e participam de muitos processos homeostáticos e vias de sinalização⁸⁹. Nesse aspecto, é possível que a obesidade induzida pela dieta materna resulte em uma redução na abundância relativa de gêneros microbianos produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), e consequentemente corroboram para uma redução nos níveis intestinais materno do antimicrobiano beta defensina, butirato e dos receptores de AGCC em meados da gestação⁹⁰.

Ademais, sugere-se que a obesidade possa aumentar a atividade pró-inflamatória intestinal materna do fator nuclear kappa β (NF κ β) e também do número de células T CD3+ colônicas. Essas mudanças podem ser acompanhadas por inflamação da placenta, que por sua vez, pode estar associada à hipóxia, aumento da densidade de vasos, mas diminuição de sua maturidade, os quais podem afetar o transporte de nutrientes pela placenta. Tais modificações maternas e placentárias podem ser acompanhadas por alteração da capacidade gliconeogênica hepática fetal⁹⁰.

Assim, observa-se que metabólitos microbianos intestinais maternos e seus receptores provavelmente desempenham um papel importante na mediação dos impactos da dieta materna induzida pela obesidade. Estas alterações intestinais maternas podem contribuir para adaptações maternas e placentárias adversas que, pelas alterações da glicose hepática fetal, aumentam o risco de disfunção metabólica na prole⁹⁰.

14.3 GESTAÇÃO APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA E MICROBIOTA

A cirurgia bariátrica, particularmente do tipo disabsortiva, altera a microbiota intestinal e o metabolismo do indivíduo. Em caso de gestação após cirurgia bariátrica, especialmente de um procedimento disabsortivo, está associada a uma prevalência reduzida de DMG e ao aumento da prevalência de bebês PIG⁸⁹.

Recente estudo demonstra que as alterações induzidas pela cirurgia disabsortiva sobre a microbiota intestinal materna persistem durante a gravidez e podem ter um impacto transgeracional. Esses procedimentos disabsortivo podem induzir mudanças significativas nas vias metabólicas maternas envolvendo aminoácidos de cadeia ramificada e aromáticos com circulação diminuída de leucina, isoleucina e isobutirato, excreção aumentada de metabólitos associados a microrganismos da putrefação de proteínas (fenilacetilglutamina, p-cresol sulfato, indoxil sulfato e p-hidroxifenilacetato), e conseqüentemente, tem-se uma mudança na microbiota intestinal⁸⁹.

14.4 PROBIÓTICOS EM GESTANTES COM OBESIDADE

Os probióticos consistem em uma ou mais espécies bacterianas, muitas vezes incluindo bifidobactérias e lactobacilos, que, durante o período de administração, podem, quando consumidos em quantidades adequadas, trazer benefícios à saúde do indivíduo por modificar a microbiota intestinal. Assim, tem sido sugerido que podem exercer influência sobre o peso corporal, ingestão de alimentos, no apetite e na composição e funções metabólicas da microbiota gastrointestinal. Uma revisão sistemática relatou efeitos benéficos dos probióticos durante a gravidez sobre os resultados maternos, incluindo redução da frequência de DMG, melhora do controle glicêmico e redução do risco de pré-eclâmpsia, entretanto, a maioria dos estudos, incluiu apenas mulheres com peso adequado⁸⁵.

Destaca-se que há um número limitado de estudos sobre o efeito da suplementação de probióticos em gestantes com obesidade na prevenção do ganho de peso gestacional excessivo. Apesar disso, um ensaio clínico randomizado realizado em grávidas com sobrepeso e/ou com obesidade mostrou um efeito significativo dos probióticos na redução desse ganho excessivo de peso quando administrados do segundo trimestre até o parto. De acordo com Halkjær et al.⁸⁵ a administração de probióticos de múltiplas cepas também pode modular a microbiota intestinal em mulheres com obesidade durante a gravidez, no entanto, estimula a realização de um estudo mais aprofundado para descobrir os efeitos da gravidez após a suplementação de probióticos.

15 SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL EM GESTANTES COM OBESIDADE SUBMETIDAS OU NÃO A CIRURGIA BARIÁTRICA

As recomendações de suplementos nutricionais para gestantes com obesidade incluem a administração de 5 mg de ácido fólico diariamente com início de, no mínimo, um mês antes da concepção e continuada até o primeiro trimestre. Ademais, tem sido referido que esse segmento é considerado de alto risco para DVD, no entanto, as evidências sobre a suplementação como parte de uma rotina ainda não estão totalmente elucidadas⁹¹.

De acordo com um recente consenso, é reconhecida a falta de evidências sobre o monitoramento nutricional ideal e estratégias de suplementação na gravidez após a cirurgia bariátrica. Portanto, para esse segmento são utilizados dados e diretrizes para a população pós-operatória não grávida que são complementados com dados específicos da gravidez. As recomendações podem ter seu início mesmo antes do início da gestação, sendo orientado a otimização da suplementação nutricional preferencialmente de três a seis meses antes da concepção ⁴¹.

Nesse sentido recomenda-se a utilização de suplemento multivitamínico e mineral diariamente antes e durante a gravidez. Este suplemento deve conter no mínimo a seguinte composição: cobre (2 mg), zinco (15 mg), selênio (50 µg), ácido fólico (5 mg), ferro (45-60 mg ou > 18 mg após AGB), tiamina (> 12 mg), vitamina E (15 mg) e beta-caroteno (vitamina A, 5000 UI). É importante referir que vitamina A na forma retinol deve ser ajustada para manter as concentrações dentro dos limites normais, pois seu excesso durante a gravidez pode ser teratogênico ⁴¹.

Na maioria dos pacientes após a cirurgia bariátrica, 0,4 mg por dia de ácido fólico é suficiente, pois doses superiores a 0,3 mg não são absorvidas, devido à falta de dihidrofolato redutase nas células intestinais. E ainda, deve-se considerar que apesar de terem sido submetidos à cirurgia bariátrica, muitos pacientes ainda apresentam IMC > 30 kg/m², assim, as diretrizes atuais sugerem adicionar uma dose de 4 ou 5 mg por dia para esse segmento durante o período de periconcepção e ao longo do primeiro trimestre ⁹².

Outra vitamina que se deve ter atenção é a B12, sendo estimulados sua suplementação antes da concepção com uma dose de 1 mg a cada 3 meses via administração intramuscular. Alternativamente, a suplementação oral (1 mg / dia) pode ser usada pelo paciente. No entanto, uma absorção reduzida é esperada pela redução da secreção de fator intrínseco. A suplementação de ferro deve ser continuada com uma dose mínima de 45 mg de ferro elementar por dia; isso deve ser aumentado conforme necessário para manter a ferritina dentro dos limites normais ⁴¹.

A vitamina D deve ser suplementada para manter uma concentração de 50 nmol/ L ou mais com um PTH sérico dentro dos limites normais. O cálcio deve ser adicionado à suplementação contínua de vitamina D conforme necessário para manter o PTH dentro dos limites normais. Se houver deficiência de vitamina K1, por alteração na coagulação, é aconselhável suplementá-la com uma dose oral de 10 mg semanais ⁹³.

Em relação a recomendação de ingestão de proteínas é proposto um consumo mínimo de 60g de proteína/dia; destaca-se que se considerar apenas a realização da cirurgia a recomendação é de 1,5 g/kg de peso corporal ideal/dia (até um máximo de 2,1g/kg). Se houver inadequação nos níveis de glicose durante a gestação é necessária intervenção dietética, similar ao que ocorre em com DMG

sem cirurgia prévia. Nesse caso de hiperglicemia, recomenda-se reduzir os carboidratos de rápida absorção, substituindo-os por proteínas e alternativas de baixo índice glicêmico⁴¹.

Em caso de desnutrição grave durante a gravidez pode ser indicado o suporte nutricional parenteral, com início e escolha da via de alimentação informada por protocolos de suporte nutricional local. Na ausência de orientação dietética específica para a população pós-operatória, as mulheres devem ser encorajadas a aderir às diretrizes nacionais relativas à dieta, levando em consideração as mudanças de anatomia devido à cirurgia bariátrica ⁴¹.

É importante destacar que essas recomendações para a suplementação nutricional pré-concepção estão de acordo com as recomendações da Sociedade Britânica de Cirurgia de Obesidade e Metabólica e da Sociedade Americana de Cirurgiões Bariátricos e Metabólicos e representam o padrão de cuidado comumente aceito com relação à reposição de micronutrientes ^{7,92}.

16 MONITORAMENTO NUTRICIONAL EM GESTANTES APÓS A CIRURGIA BARIÁTRICA

16.1 MONITORAMENTO NUTRICIONAL NA PERICONCEPÇÃO

No período periconcepção pode haver risco potencial para ocorrência de deficiências nutricionais em gestantes submetidas previamente à cirurgia bariátrica, por isso recomenda-se acompanhamento de alguns índices em pelo menos três meses antes da gravidez, tais como: folato sérico ou folato de glóbulos vermelhos, vitamina B12 sérica ou transcobalamina, ferritina sérica e avaliação de ferro (incluindo saturação de transferrina), hemograma completo e níveis séricos de vitamina A. Além disso, a cada 6 meses deve ser monitorado: tempo de protrombina, hidroxivitamina D sérica com cálcio, fosfato, magnésio e PTH, proteína sérica e albumina, função renal e testes de função hepática, vitamina E sérica, zinco sérico, cobre e selênio. A concentração sérica de vitamina K1 deve ser monitorada se houver coagulação anormais ⁴¹.

16.2 MONITORAMENTO NUTRICIONAL NA GESTAÇÃO

Durante a gravidez, os níveis séricos de muitos micronutrientes e macronutrientes diminuem como resultado do aumento do volume de sangue materno e das demandas crescentes do feto em crescimento. Portanto, é recomendado verificar os seguintes índices pelo menos uma vez por trimestre: folato sérico, vitamina B12 sérica, ferritina sérica, avaliação do ferro incluindo saturação de transferrina e hemograma completo, vitamina D sérica com cálcio, fosfato, magnésio e PTH; vitamina A sérica; tempo de protrombina e concentração sérica de vitamina K1; proteína sérica e albumina; e testes de função renal e hepática. Além disso, recomenda-se monitorar a vitamina E, o zinco, o cobre e o selênio séricos durante o primeiro trimestre⁴¹.

Destaca-se que a prescrição de 300 mg de tiamina com complexo de vitamina B pode ser orientado em caso de prolongado devido a hiperêmese ou outras causas. Se houver impossibilidade de utilização da via oral em razão da gravidade dos vômitos na gestação, recomenda-se a utilização da tiamina intravenosa em uma dose mínima de 100 mg por dia com complexo de vitamina B. A suplementação adicional em relação à vitamina B12, ferro, vitamina D, cálcio, vitamina A e vitamina K devem ser fornecidos como no período pré-concepção ^{41,94}.

17 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto no presente capítulo, observou-se que o excesso de adiposidade corporal, além de prejudicar a fertilidade, pode em caso de ocorrência de gestação favorecer a ocorrência de prejuízos para saúde materno infantil. E que, embora a redução do peso corporal promovida pela realização da cirurgia bariátrica possa facilitar a presença de gestação é importante que o profissional da saúde explique a paciente os benefícios e/ou malefícios de gestação pós-bariátrica, especialmente, no que se refere ao tempo pós-operatório, deficiências nutricionais e a importância da suplementação. Ademais, foi possível observar que a obesidade pré-gestacional e o excesso de GPGT, independente, da realização da cirurgia bariátrica pode exercer influência de vários outros aspectos, como microbiota intestinal, fenótipo metabólicos e outros; todos, por sua vez, se não tiverem os devidos cuidados podem promover resultados adversos para o segmento materno infantil. Portanto, conclui-se que o acompanhamento nutricional desse segmento no período pré-natal, com a finalidade de reduzir tais intercorrências, requer maior atenção.

REFERÊNCIAS

- Dutton H, Borengasser SJ, Gaudet LM, Barbour LA, Keely EJ. Obesity in pregnancy. *Medical Clinics of North America*. 2018; 102(1):87–106.
- Kahan S, Winston G. Addressing obesity in clinical gynecology practice. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2018; 61(1):10-26.
- Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38(6):878–82.
- Dutton H, Borengasser SJ, Gaudet LM., Barbour LA, Keely EJ. Obesity in Pregnancy. *Medical Clinics of North America*. 2018; 102(1), 87–106.
- Bogaerts A, Ameye L, Martens E, et al. Weightloss in obese pregnant women and risk for adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2015;125(3):566–75.
- Blomberg M. Maternal and neonatal outcomes among obese women with weight gain below the new Institute of Medicine recommendations. *Obstet Gynecol*. 2011;117(5):1065–70.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Bariatric surgery and pregnancy. Practice bulletin 105. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1405–13.
- Kapadia MZ, Park CK, Beyene J, Giglia L, Maxwell C, McDonald SD. Can we safely recommend gestational weight gain below the 2009 guidelines in obese women? A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(3):189–206.
- Kiesewetter S, Köpsel A, KöppW, Kallenbach-Dermutz B, Pfeiffer AFH, Spranger J, et al. Psychodynamic Mechanism and Weight Reduction in Obesity Group Therapy – First Observations With Different Attachment Styles. *Psychosoc Med*. 2010; 7(7):1-9.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo [homepage na internet]. *Cirurgia Bariátrica*. 2016 [acesso em 19 de maio 2016]. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/cirurgia-bariatrica/>.
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. *BariatricSurgeryWorldwide* 2013. *Obes Surg* 2015; 25(10):1822-32.
- Da Cruz SP, Matos S, Pereira S, Saboya C, Da Cruz SP, Ramalho A. Roux-en-Ygastric bypass aggravates vitamin A deficiency in the mother-child group. *Obes Surg*. 2017; 28(1):114-121.
- Rottenstreich A, Elazary R, Goldenshluger A, Pikarsky AJ, Elchalal U, Ben-Porat T. Maternal nutritional status and related pregnancy outcomes following bariatric surgery: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis*. 2018; S1550-7289:(18)30472-6.
- Cruz S, Matos AC, Cruz SP, Pereira S, Saboya C, Ramalho A. Maternal anthropometry and its relationship with the nutritional status of vitamin D, calcium, and parathyroid hormone in pregnant women after roux-en-y gastric bypass. *Obes Surg*. 2018; 28(10):3116-24.

Ben-Porat T, Elazary R, Goldenshluger A, Sherf Dagan S, Mintz Y, Weiss R. Nutritional deficiencies four years after laparoscopic sleeve gastrectomy are supplements required for a lifetime? *Surg Obes Relat Dis.* 2017; S1550- 7289:(17)30105-3.

Goldenshluger A, Elazary R, Cohen MJ, et al. Predictors for adherence to multidisciplinary follow-up care after sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2018; 28(10):3054-3061.

Lainez NM, Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology.* 2019; 160(11):2719-36.

Moenter SM. GnRH neurons on LSD: a year of rejecting hypotheses that may have made Karl Popper proud. *Endocrinology.* 2018;159(1):199–205.

Panth N, Gavarkovs A, Tamez M, Mattei J. The influence of diet on fertility and the implications for public health nutrition in the United States. *Front Public Health.* 2018;6:211.

Arroyo-Jousse V, Jaramillo A, Castaño-Moreno E, Lépez M, Carrasco-Negüe K, Casanello P. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(2):165558.

Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(11):643–651.

Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, Piet R, Garcia-Galiano D, Pineda R, et al. Defining a novel leptin–melanocortin–kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty. *Mol Metab.* 2016;5(10):844–857.

Kahan S, Winston G. Addressing obesity in clinical gynecology practice. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2018; 61(1):10-26.

Tsur A, Machtinger R, Segal-Lieberman G, Orvieto R. Obesity, bariatric surgery and future fertility. *Harefuah.* 2014; 153(8):478-481.

Balen A H, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sorensen P, Helmggaard L, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG.* 2006; 113(10):1195-1202.

Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev* 2013;71(1):S3-8.

Pilone V, Hasani A, Di Micco R, Vitiello A, Monda A, Izzo G, et al. Pregnancy after laparoscopic gastric banding: Maternal and neonatal outcomes. *Int J Surg* 2014; 12(1):S136-S139.

Milone M, De Placido G, Musella M, Fernandez LMS, Fernandez LVS, Campana G, et al. Incidence of successful pregnancy after weight loss interventions in infertile women: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes Surg* 2016;26:443–51.

Lazear J, Lintner NC, Bode C, Zimberg P. Bariatric Nursing and Surgical Patient Care. Reproductive Concerns and Pregnancy after Bariatric Surgery: Practice Implications. *Bariatric nursing and surgical patient care* 2012; 7(2):75-82.

Kaska L, Kobiela J, Abacjew-Chmylko A, Chmylko L, Wojanowska-Pindel M, Kobiela P, et al. Nutrition and pregnancy after bariatric surgery. *ISRN Obes*. 2013;(492060):1-6.

Parikh R, Lavoie M, Miranda L, Leung K, Simas TM. Timing of gestation after bariatric surgery: should women delay pregnancy for at least 1 postoperative year? *Obstgyn ecol* 2014; 123(1):165S.

Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009;15(2):189–201.

Beard JH, Bell RL, Duffy AJ. Reproductive considerations and pregnancy after bariatric surgery: current evidence and recommendations. *Obes Surg* 2008;18(8):1023–7.

Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017; 107(4):860-7.

Kjaer MM, Nilas L. Timing of pregnancy after gastric bypass-a national register-based cohort study. *Obes Surg* 2013;23:1281–5.

Stentebjerg LL, Andersen LLT, Renault K, Stoving RK, Jensen DM. Pregnancy and perinatal outcomes according to surgery to conception interval and gestational weight gain in women with previous gastric bypass. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 30(10):1182-1188.

Yau PO, Parikh M, Saunders JK, Chui P, Zablocki T, Welcome AU. Pregnancy after bariatric surgery: the effect of time to conception on pregnancy outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 1899–905.

Cruz S, Matos AC, Cruz SP, Pereira S, Saboya C, Ramalho A. Pregnancy after 24 Postoperative Months of Roux-En-Y Gastric Bypass Presents Risk of Pregnancy Complications Similar to Pregnancy within the First Postoperative Year. *Ann Nutr Metab*.2019.

Mahawar KK, Graham Y, Small PK. Optimum time for pregnancy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:1126–8

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The role of bariatric surgery in improving reproductive health Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015 [cited 26 Apr 2016]. Disponível em: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientificimpactpapers/sip_17.pdf.

Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, Neff K, Hart K, Heslehurst N, et al. Pregnancy after bariatric surgery: Consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev*. 2019; 20(11):1507-1522.

Menke MN, King WC, White GE, Gosman GG, Courcoulas AP, Dakin GF, et al. Contraception and conception after bariatric surgery. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):979-987.

NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19 2 million participants. *The Lancet*. 2016; 387:1377–1396.

Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, Sforza A, Maggi M, Giovanni Corona G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(5):321-334.

Hanson M, Jacob CM, Hod M, Killeen SL, McAuliffe FM. The FIGO Pregnancy Obesity and Nutrition Initiative (PONI). *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2019; 147(2):131–133.

International Federation of Obstetrics and Gynecology. FIGO global declaration on hyperglycemia in pregnancy. 2018. Disponível em: <https://www.figo.org/GlobalDeclaration-HIP>.

Dow, M. L., & Szymanski, L. M. (2020). *Effects of Overweight and Obesity in Pregnancy on Health of the Offspring.* *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* doi:10.1016/j.ecl.2020.02.005

Yajnik CS. Transmission of obesity -adiposity and related disorders from the mother to the Baby. *Ann Nutr Metab.* 2014;64:8 –17.

Faucher MA, Barger MK. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: A systematic review. *Women and Birth.* 2015;28:e70 –9.

Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:188.

Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19:3342.

Kim C, Kim SY, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM, Sharma AJ. Are gestational diabetes mellitus and preconception diabetes mellitus less common in non-Hispanic black women than in non-Hispanic white women? *Matern. Child Health J.* 2014; 18: 698–706.

Johns EC, Denison FC, Reynolds RM. The impact of maternal obesity in pregnancy on placental glucocorticoid and macronutrient transport and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(2):165374.

Bianco ME, Josefson JL. Hyperglycemia During Pregnancy and Long-Term Offspring Outcomes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(12):143.

Siddiqui M, Banayan JM, Hofer JE. Preeclampsia through the eyes of the obstetrician and anesthesiologist. *International Journal of Obstetric Anesthesia.* 2019; 40:140-148.

Hauspurg A, Countouris ME, Catov JM. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Health: How Can the Evidence Guide Postpartum Management? *Current Hypertension Reports.* 2019; 21(12).

Samson R, Ayinapudi K, Le Jemtel TH, Oparil S. *Curr Hypertens Rep.* 2020; 22(7):46.

Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergstrom A et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG.* 2019;126:984-95.

Pétursdóttir Maack H, Larsson A, Axelsson O, Olovsson M, Wikström A, et al. Pregnancy in metabolic healthy and unhealthy obese women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020.

Visiedo F, Bugatto C, Carrasco-Fernández A, Sáez-Benito R.M, Mateos I, Cózar-Castellano JL, et al. Hepatocyte growth factor is elevated in amniotic fluid from obese women and regulates placental glucose and fatty acid metabolism. *Placenta*. 2015; 36: 381–388

Perdomo G, Martinez-Brocca MA, Bhatt BA, Brown NF, O'Doherty RM, Garcia-Ocaña A. Hepatocyte growth factor is a novel stimulator of glucose uptake and metabolism in skeletal muscle cells. *J. Biol. Chem*. 2008; 283: 13700–13706.

Cetin I, Parisi F, Berti C, Mandó C, Desoye G. Placental fatty acid transport in maternal obesity. *J. Dev. Orig. Health Dis*. 2012; 3:409–414.

Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 2016;315(21):2284–91.

Hirschmugl B, Desoye G, Catalano P, Klymiuk I, Scharnagl H, Payr S, et al. E. Maternal obesity modulates intracellular lipid turnover in the human term placenta. *Int. J. Obes*. 2017; 41:317–323.

Cleal JK, Lofthouse EM, Sengers BG, Lewis RM. A systems perspective on placental amino acid transport. *J. Physiol*. 2018; 596: 5511–5522.

Gallo LA, Barrett HL, Dekker Nitert M. Review: placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Placenta*. 2017; 54:59–67.

Ainscough KM, Kennelly MA, Lindsay KL, O'Brien EC, O'Sullivan EJ, Mehegan J, et al. An observational analysis of meal patterns in overweight and obese pregnancy: exploring meal pattern behaviours and the association with maternal and fetal health measures. *FM.Ir J Med Sci*. 2020;189(2):585-594.

Maslin K, James A, Brown A, Bogaerts A, Shawe J. what is known about the nutritional intake of women during pregnancy following bariatric surgery? A Scoping Review. *Nutrients*. 2019;11(9):2116.

LoMenzo E, Cappellani A, Zanghì A, Di Vita M, Berretta M, Szomstein S. Nutritional implications of obesity: before and after bariatric surgery. *Bariatric Surg Pract Patient Care*. 2014; 9(1):9-17.

Eva S. J. van der Beek, Valerie M. Montpellier, Ingo Eland, Ellen Tromp, Bert van Ramshorst. Nutritional Deficiencies in Gastric Bypass Patients; Incidence, Time of Occurrence and Implications for Post-operative Surveillance. *Obes Surg*. 2015; 25:818–823.

Slusher AL, Matthew J. McAllister, Chun-Jung Huang. A therapeutic role for vitamin D on obesity-associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflamm Res*. 2015; 64:565–575.

Miñambres A, Chico A, Pérez. Case Report severe hypocalcemia due to vitamin D deficiency after extended roux-en-y gastric bypass. *Journal of Obesity* Mar. 2011.

Slater C, Morris L, Ellison J, Syed A. Nutrition in Pregnancy Following Bariatric Surgery. *Nutrients*. 2017; 9(12):1338.

Cruz S, Matos AC, Cruz SP, Pereira S, Saboya C, Ramalho A. Comparative study of the nutritional status of vitamin A in pregnant women and in women who became pregnant or did not after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutr Hosp*. 2018;35:12-17.

Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minosola S. Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol*. 2014; 1-11.

Shapses SA, Sukumar D, Schneider SH, Schlüssel Y, Sherrell RM, Field MP, et al. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 97: 637-645.

Cruz S, Matos AC, Cruz SP, Pereira S, Saboya C, Ramalho A. Non-pregnant Women Have a Lower Vitamin D than Pregnant Women After Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2020; 30, 2558–2565.

Nair M, Choudhury MK, Choudhury SS, Kakoty SD, Sarma UC, Webster P, et al. Association between maternal anaemia and pregnancy outcomes: a cohort study in Assam. *India. BMJ Global Health* 2016.

Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2016; 103: 495–504.

Ferguson MT, Dennis AT. Defining peri-operative anaemia in pregnant women - challenging the status quo. *Anaesthesia* 2018.

Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017;129(8):940-949.

Jones AD, Zhao G, Jiang Y, Zhou M, Xu G, Kaciroti N, et al. Maternal obesity during pregnancy is negatively associated with maternal and neonatal iron status. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 70(8): 918–924.

Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H, Florido J, Rusanova I, Miranda MT et al. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes* 2015; 39: 571–578.

Jericó C, Bretón I, De Gordejuela GR, De Oliveira AC, Rubio MÁ, Tinahones FJ, et al. Diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro, con o sin anemia, pre y poscirugía bariátrica. *Endocrinología y Nutrición*. 2016; 63(1): 32–42.

Halkjær SI, De Knecht VE, Lo B, Nilas L, Cortes D, Pedersen AE, et al. *Curr Dev Nutr*. 2020; 4(7):nzaa095.

Dreisbach C, Prescott S, Alhusen J. Influence of Maternal Prepregnancy Obesity and Excessive Gestational Weight Gain on Maternal and Child Gastrointestinal Microbiome Composition: A Systematic Review. *Biol Res Nurs*. 2020; 22(1):114-125.

Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M, et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes*. 2016; 65, 2214–2223.

Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. 2015; 21:109–117.

West KA, Kanu C, Maric T, McDonald JAK, Nicholson JK, Li JV, et al. *Gut*. 2020; 69(8):1452-1459.

Wallace JG, Bellissimo CJ, Yeo E, Fei Xia Y, Petrik JJ, Surette MG, et al. *Sci Rep*. 2019;9(1):17621.



Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, et al. Care of women with obesity in pregnancy - green-top guideline. *Br J Obs Gyn* 2019;126:e62–106.

BOMSS. Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery. 2014.

Jans G, Guelinckx I, Voets W, Galjaard S, Van Haard PMM, Vansant GM, et al. Vitamin K1 monitoring in pregnancies after bariatric surgery: a prospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2014;10(5):885-890.

Jans G, Devlieger R, De Preter V, Ameye L, Roelens K, Lannoo M, et al. Bariatric surgery does not appear to affect women's breast-milk composition. *J Nutr*. 2018;148(7):1096-1102.

CIRURGIA BARIÁTRICA NA ADOLESCÊNCIA

  10.56238/livrosindi202436-021

Sabrina Cruz

Doutora e Mestre em Ciências pelo programa de pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Fitoterapia aplicada à prática clínica (UFRJ)
Graduada em Nutrição (UFRJ)

Andréa Ramalho

Professora Titular do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Coordenadora do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre e Doutora em Saúde Pública pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

RESUMO

Com o aumento significativo dos casos de obesidade a nível mundial e em todas as faixas etárias, indivíduos cada vez mais jovens têm apresentado essa condição, inclusive em suas formas mais graves de manifestação. Tendo em vista que a cirurgia bariátrica é altamente eficaz para controle da obesidade em casos graves, e diante do crescente percentual de adolescentes acometidos, a sua realização tornou-se uma alternativa para redução do peso desse segmento. Contudo, evidências quanto à segurança são limitadas em razão de estudos com pequeno tamanho amostral ou tempo de acompanhamento reduzido. O presente capítulo abordará os aspectos importantes a serem considerados no cuidado dessa parcela específica da população, visando garantir resultados duradouros a longo prazo e reduzir desfechos indesejados.

Palavras-chave: Obesidade, Adolescência, Cirurgia bariátrica.

1 INTRODUÇÃO

Embora a prevalência de obesidade tenha variação entre os países, de forma genérica, observa-se um aumento nos últimos 40 anos. Nesse sentido, tem sido encontrado elevados percentuais de acometimento, ainda que em fases precoces da vida. Dessa forma, desde de 1980 a obesidade na infância duplicou em mais de 70 países e quase triplicou naqueles classificados como em desenvolvimento. Tem sido referido, inclusive, que obesidade pode ser maior na infância quando comparada com a vida adulta; em que nessa faixa etária pode ter um aumento contínuo, independentemente dos estratos socioeconômicos. Em 2016, foi referido que a obesidade infantil pode acometer mais de 340 milhões desse segmento. Foi evidenciado ainda, maiores percentuais em países desenvolvidos quando comparado aqueles com menor nível socioeconômico, respectivamente¹.

Inúmeros fatores podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade na infância e/ou adolescência. Assim, a literatura tem evidenciado que o período de pré-concepção, gestação, aleitamento materno, alimentação complementar são fases importantes que corroboram com esses

elevados percentuais de adiposidade corporal de forma precoce. É reconhecido que, assim como ocorre em outras faixas etárias, a obesidade na adolescência (>10 e ≤19 anos) aumenta o risco de desenvolvimento da hipertensão, doenças coronarianas, diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemia, e consequentemente a morbidade e mortalidade, apresentando teorias de que sua presença na adolescência pode perdurar na vida adulta ².

Diante do crescente percentual de adolescentes acometidos com obesidade grave, nas últimas duas décadas a realização da cirurgia bariátrica tornou-se uma alternativa para redução do peso desse segmento, no entanto, evidências quanto a segurança são limitadas em razão de estudos com pequeno tamanho amostral ou tempo de acompanhamento reduzido ². Apesar disso, pode haver alguns tipos de cirurgia bariátrica que podem auxiliar na redução do peso e melhorar as doenças associadas à obesidade com aceitáveis níveis de complicações, indicando que a intervenção é apropriada para adolescentes com essa classificação de obesidade.

No pré-cirúrgico é frequente o indivíduo apresentar insuficiência ou deficiência nutricional pré-existente, inclusive os lipossolúveis, que pode ser agravado pela diminuição de sua biodisponibilidade causada pelo excesso de tecido adiposo ^{3,4}. O tipo de cirurgia escolhida é considerado um dos principais determinantes de risco para futuras deficiências nutricionais. Entretanto, as mais eficazes para redução do peso, ou seja, as técnicas mistas estão extremamente relacionadas com esses desfechos indesejáveis ⁵. Isto ocorre, principalmente, em razão de distúrbios metabólicos derivadas do procedimento cirúrgico, que atuam na redução do tamanho estomacal com consequente hipocloridria e/ou exclusão do duodeno em conjunto com o jejuno referidos como sítios primários na absorção de inúmeros nutrientes ⁶.

Nesse sentido, o presente capítulo irá abordar as principais fases da vida que influenciam para ocorrência de obesidade na adolescência, seus principais prejuízos para saúde, assim como, as principais complicações e deficiências nutricionais em adolescentes submetidos à cirurgia bariátrica.

2 PERÍODO INTRA-UTERINO E OBESIDADE NA ADOLESCÊNCIA

Durante o desenvolvimento embrionário (primeiras 8 semanas após a concepção), ocorre a organogênese, maturação e integração dos sistemas mais relevantes para garantir a vida extrauterina. Este estágio de desenvolvimento é caracterizado por uma alta taxa de proliferação celular e é um período crítico de vulnerabilidade. Portanto, nesse período, se houver déficit no fornecimento de nutrientes da mãe para o feto, ou excesso de glicose materna, ácidos graxos ou marcadores inflamatórios pode repercutir em alteração na programação dos processos fisiológicos, resultando em alterações metabólicas ou estruturais permanentes, tais como: na formação, estrutura e função da placenta; na secreção de mediadores inflamatórios pelo trofoblasto e no transporte de nutrientes para

a circulação fetal. Este último leva a uma reprogramação metabólica, hormonal e imunológica, resultando em trajetórias de crescimento alteradas, contribuindo para a programação fetal durante a vida intrauterina ⁷.

Tanto a obesidade quanto a gestação estão associados com um estado metabólico de maior resistência à ação da insulina e inflamação que causam aumento da lipólise do tecido adiposo. Nesse sentido, é reconhecido que a obesidade pode aumentar a produção de citocinas, sendo proposto que várias delas podem modular o crescimento e a função da placenta e, portanto, o desenvolvimento do feto. Destaca-se ainda, que não somente a obesidade pré-gestacional, mas também o elevado ganho de peso gestacional, são questões de saúde importantes para a mãe e uma desvantagem conhecida para a saúde para seus filhos ⁷.

Dessa forma, a leptina e a adiponectina, são adipocinas produzidas predominantemente pelo tecido adiposo. A leptina também é produzida pela placenta e é liberada principalmente para a circulação materna e em menor quantidade para a circulação fetal. No entanto, a expressão e síntese da adiponectina na placenta são controversas. Esses dois hormônios, leptina e adiponectina, têm alta relevância no crescimento fetal e na adiposidade e vários estudos relacionam seus níveis no sangue do cordão com trajetórias de crescimento da infância e, portanto, podem contribuir para conferir uma maior suscetibilidade dos filhos, de mães com obesidade pré-gestacional, para desenvolver condições metabólicas prejudiciais no decorrer da vida ^{8,9}.

Nesse sentido, a literatura evidencia que a obesidade materna pré-gestacional tem um efeito de programação de seus filhos, o que lhes confere um maior risco de desenvolver doenças metabólicas mais tarde na vida, como obesidade, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, mas os mecanismos pelos quais essas alterações ocorrem ainda são controversos. Destaca-se que filhos de mulheres com obesidade pré-gestacional podem ter maior peso ao nascer, maior risco de serem grandes para a idade gestacional (GIG, > percentil 90 para a idade gestacional) e macrossômicos ao nascer (> 4 kg), e conseqüentemente, podem ter maior facilidade de apresentar excesso de peso ou obesidade durante a primeira infância e vida idade adulta. E ainda, podem ter maior risco de malformações congênitas, parto prematuro, complicações neonatais e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal, menor desenvolvimento neurocognitivo e maior prevalência de doenças neurológicas, metabólicas, doenças alérgicas e cardiovasculares na infância. A obesidade pré-gestacional também tem sido associada a diversas complicações para a mãe, como aborto espontâneo, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e hipertensão induzida pela gravidez ⁷.

As alterações glicêmicas na gravidez podem aumentar as chances dos filhos apresentarem obesidade na infância em comparação aqueles que não foram expostos à hiperglicemia materna. Além do IMC, outras medidas de composição corporal, de filhos de mães com diabetes gestacional (DG)

indicam que a exposição à hiperglicemia materna leve pode contribuir para o aumento da adiposidade no início da adolescência, quando avaliado por dobras cutâneas e circunferência da cintura. No entanto, em caso de mãe adolescente, tal resultado pode não ocorrer. É possível que o momento da puberdade e as diferenças no controle glicêmico das mães incluídas no estudo tenham uma influência na associação contrastante entre a glicemia materna e a adiposidade infantil ¹⁰. Ademais, a hipertensão pode ser um resultado adverso potencial em filhos de mães com DMG. A hiperglicemia intrauterina, durante a gravidez ou apenas nos últimos dois terços da gravidez, em estudos em modelo animal demonstrou reduzir o número de néfrons, aumentar a atividade da enzima conversora da angiotensina no sistema cardiovascular e interrupção do desenvolvimento vascular fetal, resultando em aumento do risco de hipertensão na prole ¹⁰.

3 ALEITAMENTO MATERNO E OBESIDADE NA ADOLESCÊNCIA

O leite materno (LM) é um biofluido complexo que contém um grande número de componentes, incluindo macronutrientes, hormônios, moléculas bioativas, células-tronco e comunidades microbianas; cada um deles é responsável por uma determinada influência específica e até sinérgica sobre crescimento e desenvolvimento de órgãos e sistemas do recém-nascido. A metabolômica parece ser a tecnologia que fornece uma descrição abrangente de tais biofluidos, permitindo a caracterização do leite de mulheres de acordo com a idade gestacional e estágio de lactação, e ainda, pode encontrar alguns efeitos para saúde em indivíduos amamentados, destacando estratégias de prevenção de curto e longo prazo para otimizar a saúde de seus descendentes. Tal questão pode ser de grande importância, pois a saúde pediátrica começa na vida intrauterina e perinatal ¹¹.

Durante a lactação pode haver alterações na composição do leite que facilitam o desenvolvimento de distúrbios metabólicos no bebê. Nesse sentido, a presença de doença materna, não somente está relacionado com elevação do estresse oxidativo e marcadores inflamatórios, mas também promove diferenças na composição dos nutrientes e de seus compostos bioativos, muitos dos quais têm sido implicados na programação do crescimento e apetite da criança ¹². Estudo evidencia que o peso materno durante a lactação pode influenciar na composição do leite em relação aos nutrientes, hormônios, compostos bioativos e microbiota, sugerindo-se associação com crescimento infantil ¹³. Pode haver também influência dos fatores de crescimento, fatores inflamatórios e ácidos graxos do LM relacionados com desenvolvimento da composição corporal do bebê ¹⁴.

Estudos metabolômicos sobre LM de mães com obesidade e sobrepeso evidenciam diferenças na composição do LM quando comparada com as de mães com eutrofia. Alguns dos metabólitos, considerados "maiores", que diferenciam-se entre esses dois grupos, foram: aminoácidos, acil-

carnitinas, lipídios e oligossacarídeos. Entre os metabólitos "menores" a alteração de derivados de nucleotídeos pode promover ganho de peso após o nascimento e tem, com exceção da adenina e metiltioadenosina (MTA), um impacto negativo sobre o risco de RI, DM2, DCV e no início de problemas neurológicos. Destaca-se que a adenina, pode impactar positivamente no desenvolvimento imunológico e neurológico enquanto que e a MTA, pode ser protetor contra o risco cardiometabólico na prole ¹¹.

É importante referir que o LM possui maior abundância de nucleotídeos do que o leite de vaca. As fórmulas infantis, por sua vez, são normalmente suplementadas com nucleotídeos, que podem aumentar o peso, o comprimento e o perímetro cefálico durante a infância. Ademais, tem sido encontrado que o nucleosídeo, 5-metiltioadenosina, que contém enxofre e considerado um precursor da metionina, pode ser positivamente associada ao IMC materno e ao % de gordura infantil. Destaca-se que esse metabólico encontra-se aumentado também em adolescentes com síndrome metabólica e adultos com DM2 ¹¹.

É possível que a obesidade/sobrepeso materna promova elevação de AG potencialmente promotores da obesidade, redução nos AG protetores e níveis elevados de insulina; essas modificações, por sua vez, pode afetar o crescimento infantil. Isso pode ocorrer em razão do impacto do peso materno sobre fatores que promovem a adipogênese, incluindo AG e fatores reguladores metabólicos, como a insulina. Nesse sentido, estudos experimentais demonstram que a obesidade materna e alimentação com alto conteúdo de gordura influenciam a composição do leite, levando ao aumento da insulina e à alteração dos ácidos graxos no leite dessas mães, assim como, favorece a obesidade na vida adulta dos seus filhos. Entretanto, o grau em que a composição do leite influencia o crescimento infantil permanece uma área a ser estudada ¹⁵.

Foi sugerido que os AG no LM de mães com obesidade/sobrepeso, podem ter um aumento nos AGS, redução nos AG monoinsaturados, redução do AG de cadeia longa ômega-3 (ω -3), e aumento da razão ω -6/ ω -3. Essa elevação dos AGS e redução dos AG monoinsaturadas podem promover ganho de peso excessivo a longo prazo e inflamação associada, bem como reduzir a tolerância à glicose. Enquanto que aumento da relação ω -6/ ω -3, pode prejudicar, o desenvolvimento neurosensorial e promover adipogênese e inflamação. Há sugestões de que as diferenças nos AG ω -3 e ω -6 do leite podem estar associadas ao peso materno. E ainda, tem sido encontrado no LM, associação positiva entre o IMC materno e 1,5-anidroglicitol (1,5-AG) no 1º e 6º mês pós-parto. Destaca-se que esse AG pode ser um marcador de controle glicêmico e que sua redução no plasma pode prever diabetes ¹⁵.

Ademais, no 1º mês após o parto, a obesidade materna pode estar associada a diferenças no conteúdo e composição de oligossacarídeos do LM (OLM). Esses OLM são uma família de polímeros

de carboidratos estruturalmente diversos que representam o 3º constituinte mais abundante no LM (depois da lactose e dos lipídios). O LM contém > 150 tipos de oligossacarídeos, com funções biológicas que variam de acordo com sua estrutura¹⁶.

Diferente de outros carboidratos, os OLM não são digeridos ou metabolizados para gerar energia, permanecendo intactos no intestino delgado. Ao atingir o cólon, o OLM pode ser metabolizado por espécies bacterianas gastrointestinais específicas. Assim, os OLM podem funcionar como “prebióticos”, sendo um substrato seletivo para crescimento de bactérias específicas e moldando o desenvolvimento do microbioma intestinal infantil. OLM também podem, ao se ligar ao receptor, bloquear a ligação de patógenos entéricos ao hospedeiro, consequentemente, podem proteger a criança de infecções neonatais¹⁷. Sugere-se que alterações no OLM em mães com obesidade podem contribuir para diferenças observadas na composição e diversidade do microbioma intestinal em bebês de mães com obesidade. Tais alterações podem ter relação com obesidade em outros momentos da vida. Outra alteração no leite de mulheres com obesidade pode ser em relação aos níveis mais elevados não somente de insulina, mas também de leptina, TNF- α e IL-6, em comparação com mulheres com eutrofia^{14,18}. No entanto, não está claro se essas substâncias desempenham um papel patogênico versus protetor, ou nenhum papel, no risco de obesidade infantil¹⁵.

Apesar do LM poder ser protetor em comparação com as fórmulas infantis, o leite de mães com obesidade pode conter uma abundância menor de fatores de proteção do que o LM de mulheres com eutrofia. Essa possibilidade é sugerida em estudo, que relata que o risco de obesidade infantil era maior em bebês não amamentados de mães com obesidade, mas também demonstraram que o risco de sobrepeso infantil foi aumentado pela obesidade materna em bebês amamentados¹⁵.

Destaca-se que uma possível razão para a falta de evidência sobre os benefícios da amamentação no risco de obesidade infância pode ser pelo fato da composição do leite variar de acordo com o peso materno. Isso pode ocorrer pelo fato do LM de mães com obesidade poder conter quantidades diferentes de constituintes “obesogênicos” em comparação com constituintes “protetores”. Caso a composição do LM desempenhe um papel mecanicista na obesidade infantil, é provável que seja um dos muitos fatores de risco aditivos para a obesidade infantil e não o único determinante¹⁵.

4 ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR E OBESIDADE NA ADOLESCÊNCIA

A introdução alimentar precoce pode promover alterações específicas na secreção de hormônios gastrointestinais. Nesse aspecto, estudo experimental evidencia que a expressão gástrica e os níveis plasmáticos de grelina, hormônio que estimula a fome, podem aumentar no momento da

introdução de alimentos sólidos em sua dieta, contribuindo para um maior IMC ¹⁹. Ademais, os tipos de alimentos durante a alimentação complementar (elevada ingestão de energia e proteína) podem estar associadas a um maior IMC e percentual de gordura corporal na infância ²⁰.

Nesse sentido, o aumento do consumo de proteínas pode contribuir para elevação da concentração de aminoácidos de cadeia ramificada –ACR. Estes, podem aumentar a secreção de insulina e IGF-1 (considerado um dos fatores de crescimento mais abundantes nos ossos e influencia o crescimento linear), e resultar em rápido ganho de peso e deposição de tecido adiposo pela maior diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos ²¹.

O risco de obesidade infantil pode ser influenciado pelo rápido ganho de peso do bebê, que pode ser resultado da ingestão de alimentos com elevado valor calórico, sendo referido por metanálise que o excesso de peso corporal pode estar presente em 21% dos bebês com ganho de peso muito rápida ²². As crianças que apresentam um elevado *catch-up* até 2 anos, podem apresentar aumento da adiposidade visceral e estarem acima do peso aos 5 anos. Destaca-se que *catch-up* é uma propriedade do crescimento humano em que as crianças retornam à sua trajetória genética após um período de estabilização ou atraso no crescimento, por exemplo, devido à doença. Pode ocorrer em qualquer fase do crescimento, mas é mais comumente observada nos primeiros 1-2 anos de vida. *Catch-up* pós-natal aumentado pode ser observado após restrito crescimento intra-uterino, e estar relacionado com BPN.

Ademais, a excessiva ingestão de vitaminas pode ter um efeito positivo sobre a obesidade infantil. Tal característica pode ser encontrada, por exemplo, em fórmula infantil, que pode apresentar vitaminas como as do complexo B aumentadas, que podem contribuir para o aumento da síntese de gordura. Dessa forma, a vitamina tiamina (B1) e piridoxina (B6) que são necessárias para a síntese de gordura a partir de carboidratos e proteínas, pode ter seus efeitos na síntese de gordura aumentados pela presença de outras vitaminas do complexo B ²³.

Ademais, a ingestão de antioxidantes (vitamina C e E), além das recomendações, podem aumentar as espécies reativas de oxigênio (ROS) e contribuir para obesidade. A elevação de ROS pode resultar em um aumento acentuado no nível de glicose no sangue, que estimula uma maior liberação de insulina (hiperglicemia). O *clearance* de ROS é mais rápido que o da insulina. Com a rápida depuração de ROS, a resposta das células à insulina recupera rapidamente e, como resultado, a absorção de glicose por tecidos, incluindo o tecido adiposo. Esse aumento repentino em resposta elevação da insulina, também favorece a rápida redução no nível glicose no sangue (hipoglicemia), e conseqüentemente, estimula a sensação de fome; contribuindo, portanto, para ingestão alimentar aumentada ²³.

5 MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE NA ADOLESCÊNCIA

A literatura tem referido que o TGI é estéril ao nascimento, sendo sugerido que presença da maioria das bactérias tende a aumentar durante a vida, mas algumas podem diminuir. A microbioma intestinal em desenvolvimento pode passar por três fases distintas: fase de desenvolvimento de 3 aos 14 meses de idade, fase de transição entre 15 e 30 meses e fase estável entre 31 e 46 meses ²⁴. No entanto, também tem sido referido que a composição e o desenvolvimento da microbiota intestinal infantil podem ser influenciados por vários fatores pré-natais, como dieta materna, obesidade, tabagismo e uso de antibióticos durante a gravidez ²⁵.

Nesse aspecto, a colonização microbiana intestinal na infância pode ser modificada, dentre outros fatores, pelo: tratamento materno com antibióticos durante a gravidez, o que pode ter um efeito prejudicial no desenvolvimento imunológico neonatal; o tipo de parto e o número de irmãos mais velhos, que por sua vez aumenta o risco de dermatite atópica; e ainda, dados mais recentes sugerem a influência do tabagismo sobre alteração da composição da microbiota intestinal de bebês nascidos de mães fumantes, sendo sugerido que pode exercer influência sobre excesso de peso da criança na vida pós-natal ²⁵.

No contexto da alimentação materna é possível que também exerça influência sobre o microbioma intestinal do bebê. Assim, a ingestão de fibras, frutas, carne vermelha e laticínios podem influenciar a composição e a diversidade do microbioma TGI. Estudo realizado em modelo animal encontra que uma dieta materna rica em gordura durante a gestação pode reduzir diversidade da microbiota intestinal da prole e forma seu microbioma intestinal ²⁶. Além disso, composição microbiana fecal infantil pode estar correlacionada com o peso corporal e o ganho de peso das mães durante a gravidez, em que a obesidade pré-gestacional pode ter efeitos significativos sobre a disbiose intestinal da prole, e estar associado com obesidade infantil ²⁵.

É possível que o ambiente do microbioma intrauterino materno provavelmente tenha influência sobre o desenvolvimento do feto com continuidade após o nascimento ²⁷. A presença de gestação sem complicações pode ocorrer na ausência de microbiota no líquido amniótico e a colonização microbiana da prole pode começar após as contrações uterinas e a ruptura da membrana amniótica ²⁸. Nesse aspecto, tem sido referido que o nascimento prematuro pode ser resultado de uma disbiose ou infecção intrauterina ²⁷.

Os testes microbiológicos moleculares do líquido amniótico de mulheres com infecção intraamniótica encontra que os perfis bacterianos do líquido amniótico eram similares aos da vagina. Tal situação pode sugerir que a ascensão do trato genital inferior seja a principal via de infecção intraamniótica ²⁹. No entanto, a presença de microbiota cervical dominada por *L. crispatus* em mulheres com ruptura pré-parto da membrana antes do parto foi associada a um risco menor de

complicações intraamnióticas e subsequente desenvolvimento de sepse de início precoce em recém-nascidos ³⁰.

Estudos de mecônio infantil que usam técnicas moleculares sugerem que bactérias estão presentes no intestino fetal antes do nascimento, mostrando que a colonização gastrointestinal pode ocorrer no período pré-natal. Tem sido encontrado que a microbiota intestinal está associada a um risco aumentado de desenvolver enterocolite necrosante (EN) e pode ser identificada em amostras de mecônio. O *Clostridium perfringens* continua a ser associado com EN desde o primeiro mecônio até pouco antes do início dessa alteração. Em contraste, no período pós-mecônio, o aumento do número de estafilococos foi associado negativamente com a EN. Esses achados sugerem uma relação causal entre a EN e o microbioma meconial ³¹.

Assim, é possível observar um número crescente de estudos que relatam que a composição e o desenvolvimento precoce da microbiota intestinal humana podem afetar os fatores de risco relacionados às condições de saúde, inclusive, a obesidade ³². Alguns cientistas destacam, no entanto, que tais evidências que estão de acordo com a hipótese de início da colonização intra útero precisam de maior aprofundamento, pois os estudos não apresentam controles apropriados e não fornecem evidências de viabilidade bacteriana ³³. No entanto, seria relevante essa confirmação, pois caso essa hipótese seja verdadeira, pode ser possível a transferência de micróbios benéficos e supressão da transferência de bactérias nocivas ou patogênicas para o bebê durante a gestação ³⁴.

6 RECOMENDAÇÕES SOBRE CIRURGIA BARIÁTRICA NO ADOLESCENTE

Existem três opções principais de tratamento disponíveis para a obesidade, tais como intervenção no estilo de vida, farmacoterapia e cirurgia bariátrica. A intervenção no estilo de vida, ou seja, com alimentação saudável e atividade física, é recomendada como primeira forma de abordagem para a obesidade pediátrica. Apesar de não ser consenso a utilização de fármacos para adolescentes, o consumo em caso de insucesso em tratamento relacionados com mudanças de estilo de vida, pode ser uma opção. Nesse caso, a adição de medicamentos para perda de peso à modificação do estilo de vida pode melhorar a diminuição e manutenção da perda de peso. No entanto, é importante destacar que os medicamentos podem ter efeitos adversos graves e a maioria não foi testada de forma adequada quanto à segurança e eficácia entre as populações pediátricas ³⁵.

Vários medicamentos testados em amostras pediátricas e adultas foram retirados do mercado devido a eventos adversos graves, por exemplo, a sibutramina. Tal medicação é considerada um inibidor de recaptção de serotonina e norepinefrina. Foi eficaz quando combinada com um programa de estilo de vida com participação da família para induzir e manter a perda de peso em adolescentes com obesidade. No entanto, foi retirado do mercado por estar relacionado ao aumento do risco de

infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em adultos com histórico de doença cardiovascular. A Fenfluramina, Benfluorex, Dexfenfluramina e Rimonabant também foram retirados devido a preocupações com efeitos cardiovasculares e psiquiátricos. Assim, há uma preocupação maior com a potencial toxicidade dos medicamentos para perda de peso ³⁵.

De acordo com *Food and Drug Administration* (FDA) o orlistat é o único medicamento atualmente aprovado nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade em adolescentes com 12 anos ou mais. Também é aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos ³⁶. O orlistat pode inibir as lipases gastrointestinais, o que previne a hidrólise da gordura dietética e aumenta sua excreção pelas fezes. Assim, a gordura dietética permanece no sistema gastrointestinal e não é absorvida ou digerida, reduzindo a absorção total de calorias ingeridas em cerca de 30%. Os efeitos colaterais mais comuns do orlistat estão relacionados a maiores quantidades de gordura no TGI e geralmente são de gravidade leve a moderada. Tais efeitos colaterais incluem: flatulência, urgência fecal, fezes oleosas ³⁵.

Outra opção de tratamento para adolescentes com obesidade grave que não fizeram melhorias substanciais com tratamentos conservadores é a cirurgia bariátrica, que pode resultar em uma perda média de IMC de 13,3 kg/m² em 3 anos ³⁷. De acordo com *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (2009) a cirurgia bariátrica pode ser realizada em indivíduos com obesidade grave com idade maior que 13 anos no sexo feminino e 15 no sexo masculino ³⁸. Segundo Portaria do Ministério da Saúde, adolescentes entre 16 e 18 anos podem realizar o procedimento caso tenham as epífises de crescimento consolidadas, e IMC maior que escore-z +4. O documento destaca ainda que toda a avaliação clínica, com análise de idade óssea e avaliação criteriosa do risco-benefício por equipe multiprofissional, que inclui participação de dois profissionais médicos especialistas na área deve estar registrada em prontuário. Além disso, os responsáveis pelos adolescentes devem compreender todos os aspectos do tratamento e assumirem o compromisso do acompanhamento pós-operatório. As idades ósseas que devem ser consideradas para que adolescentes estejam aptos à realização da cirurgia não são determinadas pelo Ministério da Saúde. A literatura tem sugerido que o procedimento cirúrgico para adolescentes obesos graves com idade entre 14 e 15 anos, respeite a idade óssea mínima de 13,5 anos para as meninas e 15,5 para os meninos ³⁹.

De acordo com American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (2012), as recomendações para realização da cirurgia bariátrica em adolescentes incluem avaliação de IMC. Em que aqueles com IMC ≥ 35 kg/m² com pelo menos uma doença dessas doenças: DM2, apnéia do sono de moderada a grave, pseudotumor cerebral, esteatose hepática severa, assim como, IMC ≥ 40 kg/m² com resistência insulina, apnéia do sono leve, hipertensão, hiperglicemia e prejuízos da qualidade de vida podem ser indicados. Além disso, recomenda-se avaliação da maturidade sexual através de

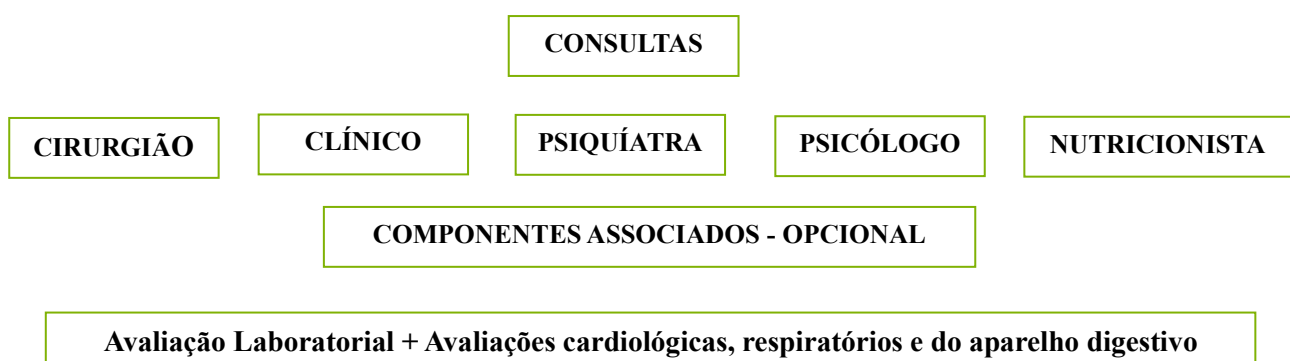
Tanner (estágio IV ou V para meninas com idade ≥ 13 anos e meninos com mais de ≥ 15 anos), capacidade de entender a importância de mudanças de estilo de vida no pós-operatório (alimentação, atividade física, suplementação nutricional e acompanhamento médico). De forma, genérica, portanto, pode ser realizada em adolescentes com idade ≥ 16 anos, pois podem atingir maturidade física e psicológica, incluindo: crescimento ósseo completo e puberdade e desenvolvimento mental e social adequado para compreender a complexidade do procedimento e as implicações ao longo da vida ⁴⁰.

Dentre as técnicas cirúrgicas, a realização da banda gástrica ajustável foi aprovada pela *Food and Drug Administration* em 2001 para maiores de 18 anos. Tal procedimento não é recomendado, de forma rotineira, em razão dos resultados não benéficos relacionados com recuperação do peso; além de ser necessário acompanhamento bimestral vitalícia para avaliação da localização da banda e dilatação esofágica. Dentre as técnicas cirúrgicas mais realizadas, destaca-se o Sleeve Gástrico e GRYR. Essas duas técnicas cirúrgicas podem ser consideradas tratamentos seguros e eficazes para obesidade grave em adolescentes ⁴⁰.

A escolha da melhor opção de cirurgia nos adolescentes deve considerar complicações associadas à deficiência de vitaminas, durabilidade e probabilidade de reoperação. O risco de reoperação pode ser menor nas duas técnicas mais realizadas, ou seja, Sleeve e GRYR. As indicações para cirurgia bariátrica em adolescentes refletem amplamente as recomendações para adultos; no entanto, existem comorbidades que afetam apenas adolescentes e, portanto, requerem inclusão ⁴¹.

7 TRATAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO EM ADOLESCENTES

De acordo com Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (2018) ⁴² o paciente que será submetido à cirurgia bariátrica deve ser acompanhado por equipe multidisciplinar com componentes obrigatórios, constituído de: cirurgião (a), clínico (a) [geral, endocrinologista, intensivista ou cardiologista], psiquiatra, psicólogo (a) e nutricionista, sendo os componentes associados opcional, como representado abaixo:



Existe uma forte evidência que o atendimento pré-operatório deve incluir história médica clínica e fisiopatológica, exames físicos e laboratoriais apropriados para avaliação do risco cirúrgico. Recomenda-se que tanto o paciente quanto seus familiares sejam informados sobre riscos, benefícios e opções de técnicas cirúrgicas existentes, e ainda, no pós-cirúrgico o nutricionista deve atuar na reeducação alimentar ⁴³. É preferível que o profissional nutricionista tenha experiência no tratamento da obesidade com crianças e familiares. Recomenda-se ter um programa pré-operatório para otimizar os padrões alimentares atuais, assim como, preparar o paciente em relação as mudanças nutricionais do pós-operatório. Assim, no pré-operatório o profissional deve tentar melhorar os hábitos alimentares atuais; coletar informações sobre tentativas de redução do peso corporal anteriores e/ou auxiliar na sua redução; conscientizar as alterações nutricionais no pós-operatório; realizar avaliação nutricional da ingestão atual e sobre atividade física; avaliação do ambiente familiar; auxiliar na redução do peso no pré-operatório, por meio de estabelecimento de metas. Deve ainda ter entendimento sobre alimentação no pré e pós-operatório, assim como, dos riscos e benefícios do procedimento ⁴⁰.

De acordo com recomendações presentes em guideline do *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional* torna-se importante investigar as deficiências nutricionais no pré-operatório, pois o segmento apresenta predisposição de reduzir as concentrações de pelo menos uma vitamina e/ou mineral ⁴³. Sendo recomendado por inúmeros guidelines que todos os pacientes tenham acompanhamento nutricional, como componente essencial para o atendimento integral para saúde que incluem: avaliação nutricional, diagnóstico nutricional, intervenção nutricional e monitoramento e avaliação ^{43,44}.

Essa conduta pode identificar as deficiências nutricionais no pré-operatório, assim como avaliar a habilidade dos pacientes em se adequar as mudanças nutricionais antes e/ou após a realização da cirurgia para redução do peso corporal. Entre adolescentes com condições médicas crônicas é frequente o descumprimento do tratamento médico e, portanto, o nutricionista pode precisar fornecer suporte e sugestões ⁴⁵. Recomendações recentes das Diretrizes de cirurgia bariátrica e metabólica pediátrica (2018) estimulam a avaliação nutricional pré-operatória dos seguintes nutrientes: ferro sérico, folato, ferritina e TIBC; tiamina (B1); vitamina B12; vitamina A e B6; cálcio, PTH, fosfatase alcalina, vitamina D, fósforo, magnésio e zinco ⁴⁶.

Há falta de dados sobre as metas de resultados a serem alcançados que ajudariam nos resultados de perda de peso no pós-operatório e no sucesso cirúrgico a longo prazo. Não há padronização entre os programas em relação as metas de resultado específicas que devem ser alcançadas. A maioria dos centros bariátricos adolescentes requer pelo menos 6 meses de consultas pré-operatórias, e a fase pré-operatória dura em média 10 meses. No entanto, o número de consultas

nutricionais, de saúde mental e médicas pode variar dependendo do programa ⁴⁰. O formato pode ser em grupo ou em sessões individuais. Destaca-se que o tempo para construção de confiança com os adolescentes pode ser prolongado. Idealmente, o adolescente deve ter pelo menos um membro da equipe que ele ou ela veja consistentemente em cada consulta clínica. A família e o adolescente devem receber informações verbais e escritas sobre o que a equipe exige que avancem para a cirurgia ^{40,45}.

8 SUPLEMENTAÇÃO DE MACRO E MICRONUTRIENTES

Alguns fatores justificam a suplementação nutricional após realização da cirurgia para redução do peso corporal, como: menor consumo de calorias e micronutrientes, menor produção de ácido no estômago, produção limitada de fatores necessários para a absorção de nutrientes (fator intrínseco e enzimas digestivas) e intolerância alimentar ⁴⁵. Destaca-se que a deficiência de proteínas é uma característica encontrada em todos procedimentos cirúrgicos, tendo em vista a redução do tamanho do estômago, e conseqüentemente, o baixo consumo alimentar. Ademais, técnicas mistas como GRYR, pode favorecer a diminuição da absorção de gorduras e, como resultado, facilitar a hipovitaminose a longo prazo das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. A anemia é comum após a cirurgia bariátrica e pode estar relacionada a baixos níveis de ferro, folato, B6 ou B12. A literatura tem encontrado a deficiência de tiamina com desenvolvimento da encefalite de Wernicke em adolescentes submetidos cirurgia bariátrica, especialmente, quando apresentam consumo alimentar insuficiente e vômitos prolongados ⁴⁶.

Outra deficiência e que tem sido associada com metabolismo ósseo é a vitamina D. É reconhecido adolescência é um período crítico para o acúmulo de massa óssea com mais de 50% do tecido ósseo total do adulto alcançada nessa fase da vida. Dessa forma, um estudo recente ao comparar o metabolismo ósseo de adolescentes e adultos antes, e após 6 e 12 meses da GRYR referem que tal procedimento cirúrgico pode piorar a inadequação de micronutrientes relacionados com metabolismo ósseo e foi associado a hiperparatireoidismo secundário e baixos valores de densidade mineral óssea, principalmente entre os adolescentes ⁴⁷. No entanto, não há dados que sugerem que o estado de puberdade de um jovem, conforme medido pelo estadiamento de Tanner, ou crescimento linear, conforme medido pela altura, seja adversamente afetado pelo cirurgia bariátrica. Na verdade, um estudo mostrou crescimento linear melhorado em crianças após SG em comparação com controles ⁴⁸.

Após a realização da cirurgia bariátrica os adolescentes devem aderir recomendações de estilo de vida e nutrição. As suplementações diárias com multivitamínicos, cálcio, ferro (especialmente para mulheres com menstruação) e vitamina B12 (especialmente após bypass gástrico) são consideradas requisitos de longo prazo após a cirurgia para obesidade ⁴⁹. A suplementação padrão recomendada para adolescentes inclui: Vitamina B1 no pré-operatório e por pelo menos 6 meses no pós-operatório,

vitamina B12 sublingual, multivitamínico com ferro e citrato de cálcio com vitamina D diariamente ⁴⁶. De acordo com as Diretrizes de cirurgia bariátrica e metabólica pediátrica (2018), o ferro sérico, folato, ferritina e TIBC; tiamina; vitamina B12; vitamina A e B6; cálcio, PTH, fosfatase alcalina, vitamina D, fósforo, magnésio e zinco, exceto o magnésio e o zinco séricos, devem ser verificados 2 meses após a cirurgia; e ainda, todos devem ser verificados aos 6 meses e, a seguir, anualmente. Os indivíduos que têm ressecção gástrica ou bypass também precisam dos níveis séricos de cobre e selênio verificados a partir da visita pós-cirúrgica de 6 meses ⁴⁶.

O paciente deve ser acompanhado pela equipe responsável pela realização da cirurgia em intervalos regulares por no mínimo dois anos. A frequência será determinada pelas necessidades do paciente, o procedimento bariátrico e a gravidade de outras comorbidades. Há uma forte recomendação para acompanhamento bioquímicos, hematológicos e metabólicos no pósbariátrico. Se um paciente estiver vomitando excessivamente, recomenda-se suplementação adicional de tiamina⁵⁰.

Apesar dos riscos nutricionais em relação a realização da cirurgia bariátrica em adolescentes, e as recomendações expressa sobre suplementação ao longo da vida, essa faixa etária tem maior probabilidade de não consumir os suplementos nutricionais, sendo reportado que mais de 60% podem não consumir tais suplementos ainda que a curto prazo. Portanto, o acompanhamento anual com monitoramento das concentrações séricas de vitamina é recomendado ⁴⁶.

De acordo com Conselho Federal de Nutricionistas, deve-se adotar conduta terapêutica com base nos protocolos de atendimento e acompanhamento padronizados para o tratamento da obesidade em conformidade com os órgãos oficiais e sociedades de classe, tais como Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica ⁵¹.

O acompanhamento sistemático deve ocorrer, tendo em vista: a orientação nutricional, considerada fundamental para melhora da terapia, qualidade de vida e bem-estar do paciente; as particularidades da técnica cirúrgica aplicada, no sentido de evitar a desnutrição protéico-calórica e carências nutricionais comuns nos casos de cirurgia bariátrica; prevenir complicações pós-cirúrgicos em nível nutricional e dar continuidade às mudanças de hábitos alimentares; a prescrição da suplementação de vitaminas, minerais e demais nutrientes e deverá observar a individualidade de cada caso e as normas regulamentadoras estabelecidas pelo Conselho Federal de Nutricionistas e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

9 EVOLUÇÃO DA CONSISTÊNCIA ALIMENTAR

Recomendações semelhantes no que concerne a consistência e características da primeira refeição que deve ser ingerida no pós-operatório foram referidas pelo *Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional, Metabolic, and Nonsurgical Support of the Bariatric Surgery*

Patient (2013) e *Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica* (2018), no entanto essa última apresenta orientações mais detalhadas. De forma genérica, incentivam acompanhamento por equipe multidisciplinar de saúde, destacam que os protocolos de alimentação dependerão da técnica cirúrgica e realidade pessoal do paciente ⁵².

Embora tenha sido encontrado evidências com grau D, recomenda-se o consumo de 3 pequenas refeições durante o dia, incluindo pelo menos 5 porções diárias de frutas e vegetais frescos, mastigar completamente os alimentos antes de engolir, eliminar doces concentrados para reduzir a ingestão calórica e minimizar a síndrome de dumping em procedimentos cirúrgicos específicos (Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux).

Tabela 1: Exemplo de alimentação no pós-operatório

Dieta	Consistência	Volume (ml/dia)	Duração
Líquida Clara	Totalmente líquida (isenta de açúcar).	1800- 2000	24-48 horas
Totalmente Líquida	Líquida, mas com textura aumentada quando comparada à anterior. Alimentos são liquidificados e/ou coados. (isenta de açúcar).	2000	2-4 semanas
Pastosa	Semelhante a de um pudim mole, purê ou vitaminas de leite com frutas. O objetivo é treinar a mastigação e o tempo de refeição. Preferência deve ser por alimentos ricos em proteínas.	--	2-4 semanas
Branda	É uma fase de transição em que os alimentos devem ser amassados, misturados ou na forma de purê, bem macios.	--	--
Regular	Poderá voltar a ter uma alimentação regular. Deve haver restrição de açúcar e fibras, além de suplementação nutricional e acompanhamento constante.	--	--

10 RECOMENDAÇÕES SOBRE MUDANÇAS COMPORTAMENTAIS

O estabelecimento de um padrão alimentar regular de 6 a 8 ou 10 pequenas refeições regulares por dia com ênfase no volume alimentar de cerca de meia xícara de alimentos de alto valor nutricional é considerada uma conduta para garantir que as necessidades nutricionais possam ser atendidas. Isso ajuda a evitar que o indivíduo "pule" refeições e consuma refeições maiores, que podem facilitar a ocorrência de refluxo, vômitos e dor epigástrica. Em muitas situações, isso representa uma mudança significativa nas práticas de preparação e planejamento de refeições do paciente para permitir que as escolhas alimentares adequadas estejam disponíveis quando e onde necessário ^{53,54}.

Evitar líquidos durante as refeições é recomendado para otimizar a ingestão nutricional, priorizando a capacidade gástrica de obter nutrientes e concentrando-se na hidratação em outros momentos do dia. Essa estratégia, para o manejo de sintomas pós-operatórios, como regurgitação, dor gástrica alta e refluxo é utilizada. É importante orientar o paciente ter uma garrafa com líquidos

para ingerir em volumes menores ao longo do dia. Também, deve-se estimular que os pacientes mastiguem bem os alimentos para liberar mais nutrientes e evitar que partículas maiores possam bloquear a capacidade gástrica mais estreita. Ademais, é importante que o paciente tenha uma percepção consciente do alimento que está sendo consumido: incluindo o sabor, sensação na boca, aparência, temperatura, entre outros para controles da ingestão alimentar ⁵⁵.

Em alguns casos, a modificação ambiental, como a mudança para opções menores de talheres e a inserção de relógios perto da mesa de refeições para cronometrar a duração da mastigação e/ou o consumo da refeição, pode ser útil na mudança de hábitos ao longo da vida ⁵³. Os nutricionistas podem também estimular a realização de estratégias práticas, como evitar consumir alimentos ao realizar outras tarefas (como assistir TV ou trabalhar no computador), bem como introduzir técnicas básicas para promover uma alimentação consciente. Esses princípios fundamentais podem ser ampliados ainda mais com a contribuição do psicólogo da equipe multidisciplinar para um treinamento mais específico dessas habilidades ⁵³.

Para atingir os objetivos nutricionais de longo prazo, pode ser necessário que um nutricionista assuma papel de "treinador de vida". Nessa situação, o nutricionista pode auxiliar os pacientes na aquisição de habilidades de preparação de alimentos e resolvendo situações como consumir alimentos fora do seu ambiente residencial, eventos sociais e épocas de férias ⁵⁵.

11 PRINCIPAIS INTERCORRÊNCIAS EM ADOLESCENTES APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

A literatura tem evidenciado altas taxas de sintomas depressivos em adolescentes avaliados no pré e pós operatório. No entanto, em adolescentes com indicação para realização da cirurgia bariátrica as taxas de psicopatologia são inferiores aqueles com obesidade grave. Com exceção da psicose ativa, do suicídio ou do abuso de substâncias, os transtornos de saúde mental não são uma contra-indicação para a cirurgia metabólica e bariátrica em adolescentes. Como acontece com qualquer clínica de subespecialidade, os pacientes que apresentam transtornos de saúde mental devem ser cuidadosamente monitorados após a cirurgia para promover uma saúde mental positiva e reduzir o risco potencial de complicações adicionais de saúde mental (ou seja, abuso de novas substâncias ou suicídio) ⁴⁶.

De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o uso de cigarros eletrônicos ou à vapor pode estar aumentado entre os adolescentes, sendo estimado que adolescentes com obesidade podem ser mais propensos a usar cigarros do que aqueles com peso normal ⁵⁶. A utilização desses cigarros pode ser utilizada pelos adolescentes como um tratamento para a obesidade, uma vez que podem ser substituídos pela alimentação. Ademais, os adolescentes podem ter um

aumento do uso de álcool após as cirurgias disabsortivas, em grande parte devido às tendências relacionadas à idade. Assim, o consumo excessivo de álcool e os danos relacionados ao álcool podem sinalizar riscos aumentados para essa população de pacientes ⁵⁷.

Dessa forma, os adolescentes devem ser aconselhados regularmente sobre o risco de fumar ou vaporizar com nicotina após o GRYR; tendo em vista que não somente o fumo, mas também utilização do álcool, e uso de anti-inflamatórios não esteroidais são fatores de risco significativos para a formação de úlceras após GRYR, sendo responsáveis por 75% das úlceras encontradas em um estudo ⁵⁸.

Uma meta-análise recente encontra que aproximadamente 1 em cada 4 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade podem apresentar compulsão alimentar ou perda de controle alimentar ⁵⁹. É possível que 26,9% dos adolescentes possam preencher os critérios para compulsão alimentar ⁶⁰. Hipóteses sobre alteração dos comportamentos alimentares desordenados após cirurgia bariátrica ou resultados de perda de peso em adolescentes não são conhecidos. É possível que intervenções psicoterapêuticas, como terapia cognitivo-comportamental, terapia baseada na família e construção de habilidades, bem como algumas farmacoterapias, podem ter eficácia na redução da compulsão alimentar e perda de controle e na melhoria dos resultados de perda de peso ^{61,62}.

No entanto, estudos em populações adultas demonstram que, embora os comportamentos alimentares desordenados possam diminuir após cirurgia bariátrica, pacientes que apresentam distúrbios alimentares no pós-operatório, e compulsão alimentar especificamente, têm resultados de perda de peso subótimos ^{61,62}. Assim, os pacientes que fazem triagem positiva para comportamento de distúrbio alimentar, tanto antes como depois da cirurgia bariátrica, devem receber intervenção apropriada ⁴⁶.

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto é possível observar que a obesidade na adolescência pode ser influenciada por diversas fases da vida, inclusive, o período da gestação e lactação; portanto cuidados nutricionais realizados desde a pré-concepção podem ser importantes para prevenção da obesidade nesse período da vida. E ainda, em caso da obesidade apresentar-se na adolescência é necessário acompanhamento de equipe multidisciplinar com a finalidade de atingir resultados satisfatórios tanto no pré como pós-cirúrgico.

REFERÊNCIAS

- Organização Mundial da Saúde [homepage na internet]. Obesity and overweight. 2020 [acesso em 24 de janeiro 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Pedroso FE, Angriman F, Endo A, Dasenbrock H, Storino A, Castillo R, et al. Weight loss after bariatric surgery in obese adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2017.
- Lo Menzo E, Cappellani A, Zanghì A, Di Vita M, Berretta M, Szomstein S. Nutritional Implications of Obesity: Before and After Bariatric Surgery. *Bariatric Surg Pract Patient Care*. 2014;9(1):9-17.
- Gillis LJ, Kennedy LC, Bar-Or O. Overweight children reduce their activity levels earlier in life than healthy weight children. *Clin J Sport Med*. 2006; 16(1):51–55.
- Bal BS, Finelli FC, Shope TR, Koch TR. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(9):544-56.
- Sawaya RA, Jaffe J, Friedenber L, Friedenber FK. Vitamin, mineral, and drug absorption following bariatric surgery. *Curr Drug Metab*. 2012;13(9):1345-5
- Arroyo-Jousse V, Jaramillo A, Castaño-Moreno E, Lépez M, Carrasco-Negüe K, Casanello P. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020 Feb; 1866(2):165558.
- Hermansson H, Kumar H, Collado MC, Salminen S, Isolauri E, Rautava S. Breast milk microbiota is shaped by mode of delivery and intrapartum antibiotic exposure. *Front Nutr*. 2019;6:4.
- Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Ziv O, Belogolovski A, Barsheshet Y, Bloch N, et al. Progesterone increases Bifidobacterium relative abundance during late pregnancy. *Cell Rep*. 2019;27:730–6.
- Bianco ME, Josefson JL. Hyperglycemia During Pregnancy and Long-Term Offspring Outcomes. *Curr Diab Rep*. 2019 ;19(12):143.
- Bardanzellu F, Puddu M, Peroni DG, Fanos V. The human breast milk metabolome in overweight and obese mothers. *Front Immunol*. 2020; 21(11):1533.
- Ellsworth L, Perng W, Harman E, Das A, Pennathur S, Gregg B. Impact of maternal overweight and obesity on milk composition and infant growth. *Matern Child Nutr*. 2020; 19:e12979.
- Fields DA, George B, Williams M, Whitaker K, Allison DB, Teague A, Demerath EW. Associations between human breast milk hormones and adipocytokines and infant growth and body composition in the first 6 months of life. *Pediatr Obes*. 2017;12 Suppl 1:78–85.
- Fields DA, Demerath EW. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL6 and TNF-alpha in human breast milk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes*. 2012;7(4):304–12.

Isganaitis E, Venditti S, Matthews TJ, Lerin C, Demerath EW, Fields DA. Maternal obesity and the human milk metabolome: associations with infant body composition and postnatal weight gain. *Am J Clin Nutr.* 2019; 110(1):111-20.

Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev* 2015;91(11):619–22.

Hinde K, Lewis ZT. Microbiota. Mother’s littlest helpers. *Science* 2015;348(6242):1427–8.

Makela J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagstrom H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: The STEPS Study. *Eur J Nutr.* 2013;52(2):727–35.

Seach KA, Dharmage SC, Lowe AJ, Dixon JB. Delayed introduction of solid feeding reduces child overweight and obesity at 10 years. *International Journal of Obesity.* 2010; 34(10):1475–1479.

Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *International Journal of Obesity.* 2013; 37(10):1295–1306.

Tang M. Protein intake during the first two years of life and its association with growth and risk of overweight. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2018; 15(8):1742.

Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Davey Smith G, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2011; 26(1): 19–26.

Zhou SS, Zhou Y. Excess vitamin intake: An unrecognized risk factor for obesity. *World J Diabetes* 2014; 5(1): 1-13

Stewart CJ, Ajamil NJ, O’Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562:583–8.

Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, et al. *Nutrition.* 2020; 78:1108-12.

Ma J, Prince AL, Bader D, Min Hu M, Ganu R, Baquero K, et al. High-fat maternal diet during pregnancy persistently alters the offspring microbiome in a primate model. *Nat Commun.* 2014;5:3889.

Lu L, Claud EC. Intrauterine inflammation, epigenetics, and microbiome influences on preterm infant health. *Curr Pathobiol Rep.* 2018;6:15–21.

Rehbinder EM, Lodrup Carlsen KC, Staff AC, Angell IL, Landro L, Hilde K, et al. Is amniotic fluid of women with uncomplicated term pregnancies free of bacteria? *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:289.e1–289.e12.

Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion - a molecular microbiological study. *J Perinat Med* 2019;47:915–31.

Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, Gerychova R, Janku P, Matlak P, et al. Lactobacilli-dominated cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Pediatr Res*. 2019.

Heida FH, Van Zoonen AGJF, Hulscher JBF, Te Kiefte BJC, Wessels R, Kooi EMW, et al. A necrotizing enterocolitis-associated gut microbiota is present in the meconium: Results of a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2016;62:863–70.

Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017..

Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. Critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: Implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5:48.

Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF. The prenatal gut microbiome: Are we colonized with bacteria in utero? *Pediatr Obes*. 2017;12:3–17.

Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI.. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(4):379-385.

Genentech USA Inc. Xenical. 2016; https://www.gene.com/download/pdf/xenical_prescribing.pdf. [Accessed November 20, 2017].

Shoar S, Mahmoudzadeh H, Naderan M, et al. Long-term outcome of bariatric surgery in morbidly obese adolescents: a systematic review and meta-analysis of 950 patients with a minimum of 3 years follow-up. *Obes Surg*. 2017;27(12):3110-3117.

Piché ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol*. 2015;31(2):153-66.

Fitzgerald DA, Baur L. Bariatric surgery for severely obese adolescents. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(3):227-30.

Michalsky M, Reichard K, Inge T, Pratt J, Lenders C. ASMBS guidelines ASMBS pediatric committee best practice guidelines. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012; 8:1–7.

Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (2018). Disponível em: http://www.sbcbr.org.br/membros_consenso_bariatrico.php#equipe_multi.

Garg T, Birge K, Ulysses Rosas, Azagury D, Rivas H, Morton JM. A postoperative nutritional consult improves bariatric surgery outcomes. *Surg Obes Relat Dis*. 2016; 12(5):1052-6.

Parrott JM, Frank L, Revena R, Craggs-dino L, Isom K, Greiman L. American society for metabolic and bariatric surgery integrated health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. 2017;13(5):727-741.

Parrott JM, Parrott JS. Nutrition care across the weight loss surgery process. The ASMBS textbook of bariatric surgery. New York, NY: Springer; 2014; 129–46.

Nogueira I, Hrovat K. Adolescent Bariatric Surgery: Review on Nutrition Considerations. Nutr Clin Pract. 2014; 29: 740.

Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, et al. J.Surg Obes Relat Dis. 2018; 14(7):882-901.

Santos D, Lopes T, Jesus P, Cruz A, Cordeiro A, Pereira S, Saboya C. Bone Metabolism in Adolescents and Adults Undergoing Roux-En-Y Gastric Bypass: a Comparative Study. Obes Surg. 2019; 2144–2150.

Alqahtani A, Elahmedi M, Qahtani AR. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Children Younger Than 14 Years: Refuting the Concerns. Annals of surgery. 2016;263(2):312-319.

Modi AC, Zeller MH, Xanthakos SA, Jenkins TM, Inge TH. Adherence to vitamin supplementation following adolescent bariatric surgery. Obesity (Silver Spring). 2013;21(3):E190-5.

O’Kane M, Pinkney J, Aasheim ET, Batterham RL, Welbourn R. BOMSS guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery adults. BOMSS, London, 2014.

Conselho Federal de Nutricionistas. Disponível em: <http://www.cfn.org.br/index.php/recomendacoes-para-nutricionistas-cirurgia-bariatrica/>.

Sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica (SBCBM). Por que fazer; Quem pode fazer. Disponível em: <[ww.sbcbm.org.br/wor_dpress/tratamento-cirurgico/quem-pode-fazer/](http://www.sbcbm.org.br/wor_dpress/tratamento-cirurgico/quem-pode-fazer/)>.

Shannon C, Gervasoni A, Williams T. The bariatric surgery patient--nutrition considerations. Aust Fam Physician. 2013;42:547-52.

Sherf Dagan S, Goldenshluger A, Globus I, Schweiger C, Kessler Y, Sandbank GK. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. Adv Nutr 2017;8:382-94.

Osland E, Powlesland H, Guthrie T, Lewis CA, Memon MA. Micronutrient management following bariatric surgery: the role of the dietitian in the postoperative period . Ann Transl Med. 2020;8(1):S9.

Delk J, Creamer MR, Perry CL, Harrell MB. Weight Status and Cigarette and Electronic Cigarette Use in Adolescents. American journal of preventive medicine. 2018;54(1):e31-e35.

Verhaegen A, Van Gaal L. Do E-cigarettes induce weight changes and increase cardiometabolic risk? A signal for the future. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2017;18(10):1136-1146.

Scheffel O, Daskalakis M, Weiner RA. Two important criteria for reducing the risk of postoperative ulcers at the gastrojejunostomy site after gastric bypass: patient compliance and type of gastric bypass. *Obesity facts*. 2011.



He J, Cai Z, Fan X. Prevalence of binge and loss of control eating among children and adolescents with overweight and obesity: An exploratory meta-analysis. *The International journal of eating disorders*. 2017;50(2):91-103.

Utzinger LM, Gowey MA, Zeller M, Engel S, Rofey DL, Inge TH, et al. Loss of control eating and eating disorders in adolescents before bariatric surgery. *The International journal of eating disorders*. 2016;49(10):947-952.

Kalarchian MA, King WC, Devlin MJ, Marcus M, Garcia L, Chen JY; et al. Psychiatric Disorders and Weight Change in a Prospective Study of Bariatric Surgery Patients: A 3-Year Follow-Up. *Psychosomatic medicine*. 2016;78(3):373-381.

Mitchell JE, Christian NJ, Flum DR, Pomp A, Pories WP, Wolfe BM, et al. Postoperative Behavioral Variables and Weight Change 3 Years After Bariatric Surgery. *JAMA surgery*. 2016;151(8):752-7.

NOVAS PERSPECTIVAS NO CONTROLE DO SOBREPESO E OBESIDADE

  10.56238/livrosindi202436-022

Fernanda Mattos

Nutricionista do Programa de Obesidade e Cirurgia Bariátrica do HUCFF/UFRJ.
Doutora em Ciências Nutricionais pelo Instituto de Nutrição Josué de Cattsro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Ciências pelo Programa de pós-graduação em Clínica Médica da faculdade de Medicina da UFRJ
Especialista em Nutrição Clínica pela UFRJ

Andreia de Luca Sacramento

Mestre em Saúde da Mulher e da Criança pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)
Especialista em Nutrição Clínica pela Fundação Médica Carlos Chagas e Nutrição Parenteral e Enteral pela SBNPE
Gestão de Nutrição Clínica Hospital Municipal Miguel Couto
Coordenação de Estágio Curricular e Profissional no Hospital Municipal Miguel Couto

Lorraine Ferraz

Mestre em Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)
Nutricionista responsável do serviço de cirurgia bariátrica do Hospital Federal do Andaraí

RESUMO

O controle da obesidade é extremamente desafiador e seu cuidado deve ser individualizado, abordar as causas básicas, fornecendo suporte para mudanças comportamentais e terapias adjuvantes, que podem incluir intervenções psicológicas, farmacológicas, endoscópicas e cirúrgicas. Cada vez mais cresce o número de estudos com novas propostas de estratégias para o controle da obesidade e cabe ao profissional a análise crítica destes, bem como a atualização constante. Neste capítulo serão abordadas intervenções de prevenção e novas perspectivas de controle para o sobrepeso e obesidade baseados em evidências científicas e *guidelines* nacionais e internacionais.

Palavras-chave: Controle da obesidade, Dieta, Perda de peso.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Pesquisa Nacional em Saúde (2019) 61,7% da população adulta brasileira está com sobrepeso, e a obesidade passou de 12,2% para 26,8% entre 2002/2003 e 2019, em indivíduos com 20 anos ou mais¹. Esta condição, multifatorial e complexa, é reconhecida como o distúrbio do metabolismo energético onde ocorre armazenamento excessivo de energia sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo, com etiologia que envolve por questões genéticas, endócrino-metabólicas, nutricionais e comportamentais que podem atuar isoladamente ou em conjunto². Os fatores comportamentais podem incluir sedentarismo, padrões alimentares, uso de medicamentos e outras exposições. Outros fatores contribuintes incluem o ambiente de alimentação e atividade física, educação e habilidades, marketing e promoção de alimentos³.

A obesidade é considerada a quinta maior causa para outras doenças crônicas não transmissíveis e fator de risco para doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica, apneia do sono, cânceres, entre outras complicações^{4,5}.

O controle desta condição deve seguir planos de cuidados individualizados que abordem as causas básicas e que forneçam suporte para mudanças comportamentais (por exemplo, nutrição, atividade física) e terapias adjuvantes, que podem incluir intervenções psicológicas, farmacológicas, endoscópicas e cirúrgicas⁶.

Neste capítulo serão abordadas intervenções de prevenção e novas perspectivas de controle para o sobrepeso e obesidade baseados em evidências científicas e *guidelines* nacionais e internacionais.

2 INTERVENÇÕES NÃO DIETÉTICAS PARA PERDA DE PESO

2.1 FARMACOTERAPIA

A literatura aponta para um papel significativo dos medicamentos antiobesidade na perda ponderal e melhora da síndrome metabólica⁷. No Brasil, deve-se estabelecer o grau de obesidade para indicar o tratamento medicamentoso quando: 1) IMC maior ou igual a 30 kg/m² ou 2) IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m² na presença de comorbidades (dependendo do medicamento); além de falha em perder peso com o tratamento não farmacológico. A história prévia de falência com tentativa de dieta com restrição calórica é suficiente².

Para saber mais sobre este assunto, vide capítulo dedicado ao uso de medicamentos para o controle do sobrepeso e obesidade.

2.2 CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica e metabólica reúne técnicas com respaldo científico destinadas ao controle obesidade e doenças agravadas por ela. Trata-se de uma intervenção cirúrgica que aborda diversas técnicas, sendo que no Brasil somente 4 são aprovadas: *Bypass* gástrico em y de Roux, Gastrectomia Vertical, *Duodenal Switch* (associação da gastrectomia vertical com o desvio intestinal) e Banda Gástrica Ajustada. Para realização da cirurgia é necessário que o indivíduo se encontre dentro dos critérios de indicação⁸.

Para saber mais sobre este assunto, vide capítulo dedicado ao controle cirúrgico da obesidade.

2.3 TERAPIAS BARIÁTRICAS ENDOSCÓPICAS

Até recentemente, a cirurgia era o principal meio de controle para indivíduos resistentes à farmacoterapia. No entanto, a endoscopia terapêutica tem evoluído como um tratamento alternativo. Particularmente, a terapia bariátrica endoscópica pode preencher uma lacuna de pacientes que não se enquadram nos critérios de IMC para cirurgia e que não obtiveram resultados com mudanças de estilo de vida e intervenção farmacológica, com recidiva de peso. Embora não haja diretrizes formais para uso dos tratamentos endoscópicos, o balão intragástrico e a gastroplastia endoscópica têm sido realizados com alguma frequência para o controle do sobrepeso e obesidade^{9,10,11}.

2.3.1 Balão Intragástrico

Em 1985, o primeiro balão intragástrico (BIG) foi aprovado para uso nos Estados Unidos (Garren Edwards Gastric Bubble; American Edwards Laboratories, Mayaguez, PR). O Balão intragástrico possui a duração de 6 meses a 1 ano, levando a perda de peso, em média, de 10 a 20%. Trata-se de um método menos invasivo que a cirurgia bariátrica e promove perda moderada de peso, porém vale ressaltar a importância da equipe multidisciplinar durante todo o processo¹².

O BIG, enquanto terapêutica minimamente invasiva, assume um papel intermediário. Trata-se de um dispositivo colocado no interior da cavidade gástrica levando à sensação de plenitude e saciedade precoce, diminuindo a ingestão alimentar. Este dispositivo está indicado em 3 situações: 1) em obesidade grau 1 e 2 com comorbidades que poderão melhorar com a redução do peso 2) terapêutica temporária em indivíduos obesidade grau 3, altamente motivados para perda de peso, que não sejam candidatos ou não desejam ser submetido à cirurgia bariátrica; 3) indivíduos com obesidade grau 3, que necessitam reduzir o peso corporal para diminuir os riscos para uma cirurgia bariátrica^{13,14}.

Um estudo de metanálise que avaliou a perda de peso em indivíduos com BIG comparados aos indivíduos com sobrepeso e obesidade que receberam apenas orientações na mudança do estilo de vida, mostrou que a perda ponderal foi mais eficaz com o BIG¹⁵.

Estudos demonstram que o BIG é uma técnica segura que oferece perda de peso eficaz, porém estudos em longo prazo são necessários para avaliar a manutenção do peso perdido^{16,17}.

Muito frequentemente as expectativas no sucesso com o tratamento são irrealistas, principalmente quando as terapias são realizadas de forma singular e não dentro de um programa multidisciplinar que envolve ativamente diversos profissionais necessários para o controle da obesidade que é complexa e multicausal¹⁸.

Como perspectiva futura no controle do sobrepeso e da obesidade, têm sido propostas uma variedade de opções terapêuticas alternativas, no campo das técnicas minimamente invasivas: Estimulador Gástrico Implantável (IGS); Forro *bypass* duodeno-jejunal; gastro duodeno-jejunal

bypass sleeve; Dispositivo *Full Sense*; Dispositivo de anastomose magnética; Aspiração endoscópica Transluminal; *Diamond*; *Abiliti*; Terapia de bloqueio vagal (VBLOC); Trans pilórico transporte; Injeções de ácido hialurônico; EndoCinch; TOGA; RESTORE; TERIS; *Overstitch*; Plataforma operacional sem incisão; *Safestitch*; *Satisfere* e Duodeno-jejunal *bypass liner*, porém ainda com um espaço limitado no atual “mercado” bariátrico e sem uma aceitação generalizada¹⁹.

Embora essa técnica seja reversível, esses dispositivos são úteis e podem ajudar os pacientes a darem os primeiros importantes passos na manutenção da perda de peso, desde que haja esforços paralelos para prevenir a reincidência do peso.

2.3.2 Gastroplastia Endoscópica

A gastroplastia endoscópica cresceu em popularidade como um potencial procedimento bariátrico minimamente invasivo com resultados aceitáveis a curto e médio prazo. Trata-se de uma nova abordagem endoscópica para obesidade que reduz o tamanho do reservatório gástrico pela criação de uma gastroplastia vertical endoscópica (GVE) usando um dispositivo de sutura endoscópica no corpo do estômago²⁰.

No Brasil foi publicado um consenso que estabelece diretrizes práticas, servindo como um guia para endoscopistas que realizam GVE, e neste documento descreve recomendações práticas e padronização de técnicas. Neto e colaboradores (2020)²¹ sugerem que apesar de não haver limite superior de IMC para realizar a GVE, eles sugerem um IMC mínimo de 27 kg/m² e uma faixa considerada entre 30 e 35 kg/m².

Um estudo que avaliou 25 pacientes, com obesidade grau 2, que foram submetidos a este procedimento mostrou que os mesmos perderam 53% ± 17%, 56% ± 23%, 54% ± 40% e 45% ± 41% do excesso de peso corporal em 6, 9, 12 e 20 meses, respectivamente, após o procedimento (P < 0.01). Em conclusão, os autores relatam que a GVE retarda o esvaziamento gástrico, induz a saciedade precoce, reduz significativamente o peso corporal e pode ser uma alternativa à cirurgia bariátrica para pacientes com obesidade²².

Uma metanálise demonstrou que a GVE tem se mostrado promissora como uma alternativa minimamente invasiva, mas reversível, na perda de peso no curto a médio prazo. No entanto, como acontece com todos os novos procedimentos, o futuro e a aceitação desta técnica dependerão de efeitos colaterais de longo prazo e durabilidade da perda de peso²³.

Em um estudo de coorte prospectivo, pacientes com obesidade grau 1 foram submetidos a GVE e foram acompanhados por até 5 anos após o procedimento. Aos 5 anos, a média de perda de peso em percentual foi de 15,9% e 90 e 61% dos pacientes mantiveram 5 e 10%, respectivamente²⁴.

Os resultados de longo prazo e a relação custo-benefício dessas estratégias ainda precisam ser totalmente elucidados. O panorama das terapias bariátricas endoscópicas continua a evoluir²⁵.

Apesar de muitos artigos científicos relatados na literatura apontarem para uma eficácia deste procedimento, ainda são necessários estudos que avaliem indivíduos com obesidade mórbida e seus resultados sobre a perda e manutenção de peso nesta população específica.

3 INTERVENÇÕES DIETÉTICAS E MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

O foco atual do gerenciamento da obesidade para melhorar resultados de saúde está centrado no paciente, e não na perda de peso isoladamente. Conceitos como motivação autônoma e auto eficácia podem ser determinantes para as intervenções nutricionais propostas, focadas no comportamento e nas mudanças efetivas no estilo de vida.

O planejamento dietético ocorre em qualquer fase do controle para o sobrepeso e obesidade. Existem vários consensos que tratam da abordagem nutricional na obesidade: latino-americano, brasileiro, europeu, canadense, americano. Todos destacam que assumir um estilo de vida saudável a partir de um planejamento alimentar com inclusão de exercícios físicos é fundamental e parte integrante de quaisquer intervenções que visem o controle da obesidade.

3.1 I CONSENSO LATINO-AMERICANO DE OBESIDADE (1999)²⁶

Produzido pelo trabalho conjunto de dezenas de especialistas de 12 países latino-americanos, das áreas de Medicina, Nutrição, Psicologia e Educação Física, representa uma revisão dos diversos aspectos relacionados com a obesidade e seu controle.

Além de sugerir planos terapêuticos individualizados, destaca a importância de medidas de prevenção para conter o surgimento de casos novos e o aumento da prevalência da obesidade. A gestão integral da obesidade nos seus aspectos preventivos e terapêuticos deve ser partilhada por diferentes profissionais que trabalham de forma coordenada com diferentes alternativas. A abordagem abrangente inclui os seguintes aspectos: perda de peso, manutenção de peso saudável, prevenção do ganho de peso e gerenciamento de comorbidades.

Com base nos cinco grupos alimentares básicos, propõe que a dieta deve ser de baixa densidade calórica e que cumpra os critérios para uma alimentação saudável: variedade, proporção e equilíbrio. Para alcançá-los, propõe-se modificar a base da pirâmide nutricional clássica, reduzindo o consumo de carboidratos no geral, priorizando o consumo de carboidratos complexos ricos em fibras, e aumentando o consumo de hortaliças e frutas.

As Sociedades Científicas integrantes da FLASO consideraram conveniente implantar os meios para conseguir uma nutrição adequada para a população sendo essencial:

1. Individualizar os alimentos relacionados às doenças nutricionais, visando a prevenção e controle dos mais frequentes;
2. Estabelecer um sistema baseado em um critério biológico, para estabelecer a recomendação à população;
3. Identificar e marcar os alimentos de forma clara e inequívoca, tanto para o profissional como para o consumidor;
4. Prevenir as novas gerações, através da educação alimentar em casa, na escola e através da informação pública.

Um outro aspecto considerado prioritário no Consenso é distinguir os alimentos com base no seu conteúdo de energia/ gordura, na sua capacidade potencial de produzir doenças metabólicas e na relação com os transtornos alimentares.

Há um destaque para prática regular de exercícios físicos de intensidade baixa pelo seu efeito inibitório sobre a fome. A combinação de dieta mais exercícios proporciona redução de peso mais eficiente durante períodos curtos e longos, em comparação a utilização de apenas uma destas intervenções

3.2 DIRETRIZ BRASILEIRA DE OBESIDADE (ABESO, 2016)²

Segundo a Diretriz, apesar de não haver controvérsia sobre o fato de que balanço energético negativo causado por redução na ingestão calórica resulte em diminuição da massa corporal, há muita divergência sobre a melhor maneira de promover essa redução de consumo de calorias. Uma dieta planejada individualmente para criar um déficit de 500 a 1.000 kcal deve ser parte integrante de programas de perda de peso objetivando uma diminuição de 0,5 a 1 kg por semana, com metas realistas.

Reduzir a quantidade de gordura da dieta, em uma dieta hipocalórica, é uma maneira prática de diminuir a ingestão calórica e induzir a perda de peso. Dietas que contenham 1.200 a 1.500 kcal por dia para mulheres e 1.500 a 1.800 kcal por dia para homens, independentemente da composição de macronutrientes frequentemente levam à perda de peso. Em um planejamento balanceado, caracterizam-se por serem compostas de 20% a 30% de gorduras, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas. O objetivo é permitir a escolha de maior variedade de alimentos, adequação nutricional, maior aderência, resultando em menor perda de peso, mas sustentada.

Dietas com baixas calorias, com 1.000 a 1.200 kcal por dia, reduzem em média 8% do peso corporal, em três a seis meses, com diminuição de gordura, abdominal, com perda média de 4% em três a cinco anos. Deve-se estar ciente de que são menos propensas a ser nutricionalmente completas. É de suma importância a avaliação do teor de micronutrientes.

Dietas de muito baixa caloria (very-low calorie diets, VLCD), com 400 a 800 kcal por dia, produzem perda de peso maior em curto prazo, em comparação às dietas de baixa caloria, mas em longo prazo, no período de um ano, a perda de peso é similar. Mediante a necessidade da prescrição de dieta de muito baixa caloria, revisar a composição dos macronutrientes e a necessidade de suplementação de micronutrientes, considerando o aconselhamento e avaliando transtornos alimentares ou outras psicopatologias. Caso sejam indicadas devem ser realizadas em ambiente controlado e sob rígida supervisão.

3.3 AACE (AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS) DIRETRIZES PRÁTICAS DE OBESIDADE (2016) (GARVEY W.T, MECHANICK 2016)²⁷

Tem na sua base nutrição, atividade física e comportamento, onde se destaca a importância de um plano alimentar saudável com redução de calorias, que segundo o consenso deve ser o principal componente de qualquer intervenção para perda de peso.

A modificação dos macronutrientes pode ser proposta para melhorar a adesão e consequentemente melhorar o perfil metabólico e os resultados clínicos.

A atividade física aeróbica deve ser indicada para pacientes com sobrepeso ou obesidade exigindo um aumento progressivo na intensidade e frequência do exercício, com o objetivo de alcançar 150 minutos/semana de exercício moderado realizado durante 3 a 5 dias por semana. O treinamento de resistência também é indicado para ajudar a promover a perda de gordura 2 a 3 por semana.

As intervenções comportamentais se mostram eficazes no aumento da adesão ao paciente com sobrepeso ou obesidade, e podem incluir: automonitoramento de peso, da ingestão de alimentos e atividade física, através de uma abordagem que sejam consideradas questões como redução de estresse, entrevista motivacional, aconselhamento psicológico e conversas com o próprio profissional de saúde ou em grupos para sanar dúvidas e resolução de problemas.

3.4 CONSENSO EUROPEU DE OBESIDADE (2019) (SCHUTZ, 2019)²⁸

O objetivo do Consenso é uma abordagem prática centrada no paciente, baseado em tópicos como comunicação e motivação. Os objetivos do tratamento devem ser ajustados às complicações associadas a obesidade. A perda de peso é dada como um indicador do que poderia ser alcançado para

diminuir os riscos cardiometabólicos, e pode variar de 5 a 10%, dependendo da patologia, sendo suficiente para obter benefícios com a redução de comorbidades. A redução da circunferência da cintura deve ser considerada ainda mais importante do que a perda de peso por si só, pois está ligada a uma diminuição da gordura visceral e riscos cardiometabólicos associados. Alcançar a perda de peso máxima no menor tempo possível não traz resultados satisfatórios e não deve estar no foco da prescrição.

É importante que o profissional assuma uma postura sem julgamento, acolhendo o paciente com empatia, compreendendo que um paciente com obesidade já pode ter tido experiências negativas com profissionais de saúde, reconhecer que a obesidade tem origem multifatorial. Antes de iniciar a discussão, perguntar se o paciente deseja falar sobre o seu peso e trocar o termo “obeso” por “com obesidade”, com educação terapêutica evitando a estigmatização.

3.5 CONSENSO SOBRE O GERENCIAMENTO DE SOBREPESO E OBESIDADE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA - UMA VISÃO GERAL SISTEMÁTICA DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS BASEADAS EM EVIDÊNCIAS 2019²⁹

Na prática geral existem diferentes abordagens para controlar a obesidade. O IMC deve ser usado como uma medida de rotina para o diagnóstico e as complicações relacionadas ao peso devem ser levadas em consideração. Recomenda-se um programa de estilo de vida abrangente e multifatorial que inclua redução da ingestão de calorias, aumento da atividade física e medidas para apoiar a mudança de comportamento por pelo menos 6 a 12 meses.

Após a redução de peso, são necessárias medidas de longo prazo para manutenção do peso. A meta terapêutica recomendada para todos os adultos com sobrepeso e obesidade é a perda de peso de 0,25 a 1,0 kg por semana e uma redução de 5% a 10% no peso corporal acima de 6 a 12 meses. As metas específicas de perda de peso variaram de pelo menos 5% a 40% de redução no peso corporal, dependendo da presença de complicações relacionadas ao peso.

Um programa de estilo de vida abrangente e multifatorial que inclua redução na ingestão de calorias, um aumento na atividade física e medidas para apoiar a mudança comportamental é recomendado como terapia de base.

Para reduzir o peso, as intervenções dietéticas devem produzir um déficit diário de energia de 500 a 750 kcal. De acordo com a diretriz, a variação na composição dos macronutrientes é menos importante, desde seja equilibrada e saudável. Além disso, para otimizar a adesão, as intervenções dietéticas devem ser individualizadas e baseadas nas preferências pessoais e culturais. Planos de refeição estruturados, controle das porções e lista de substituição são recomendados como possíveis intervenções. Dietas indevidamente restritivas e nutricionalmente desequilibradas, ou ditas “dietas da

moda”, não são explicitamente recomendadas. Dietas de muito baixas calorias (com ingestão de calorias ≤ 800 kcal / dia) não devem ser usadas rotineiramente no controle da obesidade exceto para certas indicações e condições médicas

Pelo consenso, a cirurgia bariátrica pode ser indicada para pacientes com IMC maior ou igual a 35 kg/m² quando todas as intervenções não cirúrgicas falharam.

3.6 OBESIDADE NO ADULTO: UM GUIA PRÁTICO (2020)³⁰

Elaborado com uma abordagem centrada no paciente o documento destaca 5 orientações para serem seguidas por profissionais de saúde no atendimento a pessoas com obesidade:

1. Pedir permissão: os profissionais de saúde devem pedir permissão ao paciente para oferecer conselhos e ajudar a tratar essa doença de maneira imparcial.
2. Avaliar a história do paciente: usando medidas apropriadas e identificando as causas, complicações e barreiras para o controle da obesidade.
3. Conversar sobre as opções de tratamento: discussão das principais opções de tratamento (terapia nutricional, médica e atividade física) e terapias adjuvantes que podem ser necessárias, incluindo intervenções psicológicas, farmacológicas e cirúrgicas.
4. Definir metas com o paciente: concordância do paciente quanto aos objetivos da terapia, enfocando principalmente o valor que a pessoa extrai das intervenções baseadas na saúde.
5. Acompanhar o paciente: envolvimento dos profissionais de saúde com a pessoa com obesidade no acompanhamento e reavaliações contínuas e incentivo à promoção da melhoria do atendimento para essa doença crônica.

4 DESAFIOS NA MANUTENÇÃO DO PESO CORPORAL

A manutenção de peso a longo prazo é extremamente desafiadora, devido a interações entre o ambiente obesogênico, nossa fisiologia e nosso comportamento alimentar.

Mesmo quando há uma modesta perda de peso de 5 a 10%, que é suficiente para induzir melhoras à saúde e pode ser alcançada há curto prazo (3-6 meses), 80% terão experiência de recidiva, com o aparecimento da recuperação de peso após 6-12 meses, tornando a manutenção da perda de peso um importante problema a ser resolvido³¹.

O efeito platô é uma reação de adaptação do nosso organismo à dieta, fazendo com que o indivíduo “estacione” o processo de emagrecimento, parando de perder peso. Isso ocorre porque nosso corpo se acostuma com a nova condição que foi imposta e passa a gastar menos calorias, desacelerando o metabolismo.

Apesar de haver uma perda de peso inicial com o uso de dietas hipocalóricas, frequentemente os indivíduos experimentam um platô depois de 6 meses, período após o qual apresentam pouca ou nenhuma perda de peso. A causa do efeito platô é quase sempre obscura, porque a maioria dos pacientes continua a relatar uma boa adesão à dieta³².

4.1 EXPLICANDO O EFEITO PLATÔ

As alterações fisiológicas que ocorrem simultaneamente com a perda de peso ajudam a explicar a parada na perda de peso que ocorre depois de alguns meses, seguida por um progressivo reganho de peso. À medida que o indivíduo vai perdendo peso, começa uma verdadeira batalha contra as respostas biológicas que se opõem a continuidade da perda de peso. Uma série de mudanças fisiológicas e adaptativas são desencadeadas por este emagrecimento.

Estas mudanças, tanto hormonais quanto metabólicas e de apetite, limitam a continuidade da perda de peso após os primeiros 4 a 6 meses do início do tratamento.

O aumento do apetite parece desempenhar uma função mais importante para explicar o efeito platô do que a redução do metabolismo energético. Estima-se que para cada kg de peso perdido, ocorra uma redução de 20 a 30 Kcal/dia do gasto energético, enquanto o apetite aumenta em torno de 100 Kcal/dia em relação ao início do tratamento³³.

Um estudo que avaliou o impacto da adesão à dieta e a adaptação metabólica no platô da perda de peso encontrou que a falta de aderência teve maior contribuição no platô inicial frequentemente observado. A adaptação metabólica aumentou o peso final, mas não afetou o momento previsto do platô³².

O peso corporal é rigidamente regulado por fatores hormonais, metabólicos e neurais. A redução da ingestão de alimentos leva a um balanço energético negativo que desencadeia uma série de mecanismos adaptativos compensatórios, centrais e periféricos, para evitar a inanição.

A regulação do peso corporal ocorre principalmente no hipotálamo, por sinais hormonais periféricos liberados pelo trato gastrointestinal, pâncreas e tecido adiposo, que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético. Os moduladores de apetite identificados incluem a leptina, grelina, colecistoquinina, peptídeo YY, insulina, peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP1) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP)³⁴.

Ao contrário das ações anorexígenas do PYY e GLP-1, a grelina, produzida primariamente por células P/D1 nas glândulas oxínticas no fundo gástrico, estimula o apetite e a ingestão energética. Os níveis circulantes de grelina aumentam no estado de jejum e diminuem no período pós-prandial proporcionalmente à quantidade de alimentos consumidos. A grelina também age nos centros de

recompensa e de homeostasia, e a elevação dos níveis de grelina pode melhorar as respostas hedônicas à alimentação³⁵.

Os sinais olfativos e gustativos podem impactar a ingestão energética por influenciarem a escolha de alimentos. Há uma interação íntima entre os sinais de homeostase energética, o paladar e o olfato. A insulina, leptina, GLP-1, PYY e grelina têm sido encontrados na saliva e seus respectivos receptores nas papilas gustativas e neurônios olfatórios. O estímulo sensorial relacionado a recompensa alimentar pode sobrepor os sinais de saciedade levando a ingestão energética excessiva, causando uma desregulação dos mecanismos homeostáticos que normalmente controlam o peso corporal, predispondo os indivíduos a ganharem mais peso³⁵.

Quadro 1. Respostas hormonais às adaptações do organismo quando submetido à redução da ingestão calórica, que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético

Sítio primário da resposta hormonal	Ação Primária	↑ ou ↓ com a ingestão calórica reduzida
Trato Gastrointestinal		
Grelina (estômago)	Estimula a fome	↑
GLP-1 (mucosa intestinal)	Reduz a ingestão alimentar	↑
GIP (mucosa intestinal)	Promove estoque energético	↑
Colecistoquinina (intestino delgado)	Promove saciedade	↓
Peptídeo YY (intestino delgado e cólon)	Promove saciedade	↓
Pâncreas		
Insulina	Torna mais lento o metabolismo da gordura	↓
Polipeptídeo pancreático (PP)	Reduz o apetite e a ingestão alimentar	↑
Tecido adiposo		
Leptina	Aumenta o apetite	↓

Fonte: Adaptado de Evert AB & Franz MJ. 2017³⁵

Os níveis circulantes de leptina, grelina, peptídeo YY, GIP, GLP-1, colecistoquinina, PP e insulina, após 1 ano após a perda de peso inicial, podem não retornar aos níveis iniciais antes da perda de peso, aumentando as chances de recidiva de peso³⁶.

Com relação aos fatores neurais, há associação da obesidade com o aumento da preferência pelo consumo de alimentos ricos em gorduras e açúcar, estimulado por fatores como a dopamina. Com a tentativa de reduzir a ingestão de alimentos ricos em gordura e açúcar, há relato de sensações físicas e psicológicas desagradáveis, incluindo fadiga e mau humor. Com a perda de peso, ocorre uma diminuição na recompensa da ingestão alimentar, resultando em sinalização neural de dopamina que leva a um aumento do consumo para compensar o déficit³⁷.

4.2 TERMOGÊNESE ADAPTATIVA

A termogênese adaptativa (TA), também conhecida como adaptação metabólica, é definida como uma desaceleração da taxa metabólica de repouso (TMR), o que resulta numa redução do gasto energético maior do que esperado, independente da perda concomitante de massa corporal metabolicamente ativa. Esta adaptação metabólica funciona como um mecanismo de defesa, que conserva energia diante de uma situação de privação energética, limitando a perda de peso ao longo do tempo.

O peso corporal é então mantido pela resposta do gasto calórico à ingestão de calorias. Apesar de ser uma mudança favorável no cenário de déficits calóricos severos, impõe uma grande barreira quando se está tentando propositalmente atingir uma redução do peso corporal^{38,39}.

A TA é considerada um desfecho do controle auto regulatório que funciona para limitar a perda de peso e restaurar a composição corporal. Durante a perda de peso, existe uma considerável variação interindividual da TA, sendo esta, portanto, uma característica individualizada. E ela independe da composição de macronutrientes da dieta⁴⁰.

Vários estudos têm relatado significativas reduções no gasto energético durante a perda de peso e pouco tempo depois, alcançando níveis abaixo do esperado, baseado na perda de peso e nas mudanças da composição corporal. Estas reduções podem predispor à recidiva de peso.

Uma metanálise realizada com uma grande amostra de dados de TMR em indivíduos com obesidade e eutróficos (sem história de obesidade) mostrou que após fazer ajustes no tamanho corporal e composição corporal, os indivíduos obesos apresentaram a TMR de 3 a 5% mais baixa do que os indivíduos que nunca tiveram obesidade⁴¹.

É interessante que a intensidade da adaptação metabólica não parece ser atenuada pela quantidade estocada de energia de modo que as pessoas com obesidade, com grandes reservas calóricas, experimentam uma redução do gasto energético similar em magnitude aos que possuem uma menor reserva⁴².

Os prováveis mecanismos de adaptação metabólica incluem mudanças na composição da massa livre de gordura, desaceleração do gasto energético, processos metabólicos ou um aumento na eficiência de conversão do oxigênio consumido e substratos ricos em energia em ATP⁴³

Na verdade, esses estudos observaram uma grande variabilidade entre os indivíduos com relação à adaptação metabólica, e um relatou que a adaptação metabólica estava relacionada com mudanças na ingestão de energia⁴⁴.

A restrição calórica parece ser o principal fator causal, pois os estudos que demonstraram a perda de peso induzida por exercício não observaram a ocorrência de adaptação metabólica^{44,45}. Embora os déficits de energia induzidos nesses estudos tenham sido pequenos (em torno de 250

kcal/dia), então uma hipótese alternativa seria a de que déficits de energia maiores são necessários para induzir uma adaptação metabólica⁴³.

A interação entre restrição calórica, atividade física, gasto energético e idade é complexa. Como já discutido, a restrição calórica (RC) reduz o peso corporal e o gasto energético de repouso, mas também reduz o gasto energético durante a atividade⁴³. A redução do gasto energético pode estar relacionada à menor massa metabólica, menores requerimentos de energia para geração de ATP ou menores requerimentos de ATP para uma dada atividade através da melhora de economia de movimento.

O estudo CALERIE é o único estudo no qual a adaptação metabólica foi avaliada prospectivamente numa intervenção com RC controlada e randomizada em indivíduos com obesidade. As descobertas sobre a adaptação metabólica induzida pela restrição calórica são, contudo, apoiadas por observações comparáveis de diversos estudos como o Minnesota em homens⁴⁰ e mulheres⁴⁶, pela competição “*The Biggest Loser*”³⁹ assim como o estudo BARIA⁴⁷ e LABS⁴⁸.

4.3 MECANISMOS DA ADAPTAÇÃO METABÓLICA

4.3.1 Composição da massa livre de gordura (MLG)

Uma avaliação mais detalhada da MLG inclui, além do músculo esquelético, a massa de órgãos como fígado, rins, coração, baço e cérebro, porém requer um custo muito alto para ser realizada. A limitação da simples distinção da massa corporal em 2 compartimentos supõe que todo o compartimento da MLG muda proporcionalmente durante a perda de peso, por exemplo, a massa muscular reduziria na mesma proporção que o fígado. As mudanças na contribuição de massas de diferentes órgãos para a MLG poderiam explicar as diferenças interindividuais na taxa metabólica com a restrição calórica, pois alguns autores já propuseram que órgãos diferentes têm diferentes taxas metabólicas^{40,49,50}. De fato, quando são consideradas a massa do fígado, rim, coração, baço, cérebro, músculo esquelético e gordura corporal para prever o gasto energético, a maior variação na taxa metabólica atribuída a idade, sexo ou raça é melhor explicada do que avaliando isoladamente a MLG. Deste modo, uma diferente redução na massa dos órgãos, especialmente os que possuem uma alta taxa metabólica como o fígado, rins e músculo esquelético, pode explicar um maior declínio na taxa metabólica, e, conseqüentemente, na adaptação metabólica.

4.3.2 Mediadores metabólicos da Restrição Calórica

Metabolicamente, a TA tem sido explicada pela proporção de enzimas glicolíticas/oxidativas juntamente com uma eficiência alterada da oxidação de ácidos graxos livres no músculo esquelético, ciclos “inúteis” consumindo ATP sem uma mudança líquida nos produtos finais (ex: hidrólise de

triglicerídeos e subsequente reesterificação nos adipócitos), mudanças no gasto de ATP por contração muscular, desacoplamento mitocondrial no tecido adiposo marrom, vias de gasto energético como lipogênese, termogênese ligada a atividade sem exercício e/ou divisão de energia para massa de gordura ou massa livre de gordura. Considera-se que estes mecanismos estão sob controle genético e hormonal, isto é, pela insulina, leptina, hormônios tireoidianos e atividade do sistema nervoso simpático⁴⁰.

A Leptina é um hormônio produzido no tecido adiposo, com concentração proporcional à gordura corporal. A leptina é interpretada como um sinal antiobesidade porque aumenta a saciedade e estimula o gasto energético. Tem sido consistentemente relatada uma marcante redução da leptina decorrente da RC e provavelmente ocorre como resultado da redução da gordura corporal.

Metabolicamente, uma redução da leptina pode influenciar a adaptação metabólica através de sua interação com as proteínas do músculo esquelético. A eficiência do trabalho químico e mecânico do músculo esquelético encontram-se aumentadas e a proporção da atividade de enzimas glicolíticas/oxidativas está reduzida nos indivíduos com redução da leptina em processo de perda de peso induzida pela dieta^{51,52}.

Os hormônios tireoidianos: afetam o gasto energético e assim são potenciais mediadores das reduções na taxa metabólica induzida pela RC. Especificamente, os hormônios tireoidianos regulam ciclos metabólicos, como, por exemplo, lipólise/lipogênese, glicogenólise/gliconeogênese e síntese e catabolismo proteico, aceleram a geração de calor na mitocôndria e aceleram a frequência cardíaca⁵³. Similarmente à leptina, também afetam a eficiência do trabalho do músculo esquelético.

A insulina é o hormônio anabólico central na homeostase metabólica. Em resposta a uma refeição, a insulina aumenta e estimula o estoque de glicose e lipídeos, que é acompanhado por um aumento no gasto energético (termogênese induzida pelos alimentos). A adaptação metabólica induzida pela perda de peso foi fortemente associada à secreção de insulina em homens com obesidade e com sobrepeso⁴⁰. Similarmente, num estudo de 21 indivíduos com obesidade e sobrepeso, durante a manutenção de perda de peso, a secreção de insulina (insulina pós-prandial de 30 minutos e a secreção máxima de insulina, assim como a resistência à insulina) foi preditora de mudanças no gasto energético de repouso (independente das mudanças de composição corporal)⁵⁴. Vários estudos mostram que a adaptação metabólica é atribuída em parte à redução do custo energético da secreção de insulina, e provavelmente processos anabólicos induzidos pela insulina.

Quanto aos hormônios neuroendócrinos, autores supõem que uma redução no tônus simpático mediada por catecolaminas ou hormônio do crescimento IGF1 contribui para a adaptação metabólica induzida pela RC⁴³.

Nos estudos CALERIE não foram relatadas quaisquer associações entre a função mitocondrial e a adaptação metabólica. Contudo, a proteína desacopladora 2 no músculo esquelético tem sido associada com a adaptação metabólica no gasto energético de 24h após 6 semanas de RC de 50%⁵⁵. É importante ressaltar que, a função mitocondrial tem sido avaliada no músculo esquelético, mas a eficiência energética pode ser mais sensível a mudanças na função mitocondrial em órgãos mais metabolicamente ativos.

São então relatadas melhoras na função mitocondrial induzidas pela RC, mas o efeito na eficiência energética pode ser pequeno. A deficiente função mitocondrial no início da RC pode prevenir as melhoras induzidas pela RC na capacidade mitocondrial e eficiência energética. Suplementos nutricionais paralelos que estimulam a capacidade mitocondrial em pacientes com função mitocondrial deficiente podem superar esta limitação, como uso de resveratrol em combinação com a Epigallocatequina-3-galato^{43,56}.

4.3.3 Características da adaptação metabólica

Com a restrição calórica, o balanço energético negativo e a perda de peso levam a reduções em todos os componentes do gasto energético, isto é, GER, termogênese induzida pelo alimento e gasto energético relacionado a atividade. Toda a mudança do gasto energético é a termogênese adaptativa, que varia entre 100 e 500 Kcal/dia. A TA é observada em indivíduos com sobrepeso e também nos magros, independente da estratégia de perda de peso empregada⁵⁷.

Durante a primeira fase de perda de peso, que é uma fase rápida que dura de poucos dias a um mês, a adaptação metabólica é caracterizada pela resposta imediata ao balanço energético negativo. Os estoques de glicogênio hepático são depletados em função de uma imediata redução da secreção de insulina, resultando em natriurese e redução da água extracelular. As mudanças na gordura corporal são mínimas, enquanto que a perda de massa livre de gordura é maior, sendo decorrente das perdas de água intracelular (devido à mobilização de proteína e dos estoques de glicogênio) e água extracelular (devido ao aumento da natriurese), mais do que a perda de massa celular per si^{57,58,59}. Portanto, declínios na massa corporal livre de gordura durante as primeiras 3 semanas de restrição calórica são mais pronunciadas no fígado (-40%) e menor no tecido adiposo (-15%). Uma redução da massa muscular esquelética não é observada antes de mais ou menos 5 semanas após o início do processo⁴³.

Proporcionalmente ao déficit energético agudo, caem os níveis de insulina, leptina e hormônios tireoidianos, há um declínio na atividade do sistema nervoso simpático e na aldosterona. Durante esta fase inicial há redução da secreção de insulina, aumento da gliconeogênese e redução da oxidação da glicose ao custo de aumento da oxidação de gordura e de proteína. A adaptação

metabólica neste período inicial é, portanto, provavelmente relacionada a uma atenuação da secreção de insulina decorrente do menor requerimento de insulina e pode se relacionar ao substrato usado para produção de ATP⁴³.

Durante a segunda fase de perda de peso denominada “fase de assentamento”, as mudanças metabólicas observadas durante a primeira fase persistem. Caracteriza-se por uma perda de peso mais lenta. O aumento continuado na oxidação da gordura agora leva a uma redução acentuada na massa de gordura corporal. A adaptação metabólica durante este período pode ser acompanhada pelas mudanças na composição da massa livre de gordura^{40,59}.

Após atingir um novo balanço energético, ocorre o platô da perda de peso. Esta fase de manutenção é caracterizada por reduções da atividade do sistema nervoso simpático, hormônios tireoidianos e insulina. Adicionalmente, as reduções da gordura corporal levam a menores concentrações de leptina e aumento da concentração de ácidos graxos livres. Juntas, estas adaptações fisiológicas mantêm e preservam os estoques de triglicerídeos para proteger as funções biológicas básicas⁶⁰.

4.3.4 Persistência da adaptação metabólica e recidiva de peso

Em coortes prospectivas observacionais a baixa taxa metabólica ajustada para massa corporal tem sido mostrada preditora do reganho de peso em longo prazo³⁸.

As escassas defesas fisiológicas contra o reganho de peso podem em parte ser explicadas pelo fato da adaptação metabólica ser maior após a perda de peso e não se recuperar totalmente quando o peso é recuperado. Müller e colaboradores (2016)⁵⁷ observaram uma adaptação metabólica de menos 108 Kcal/dia após 3 semanas de 50% de RC, com uma recuperação de apenas 20 Kcal/dia com 2 semanas de realimentação.

A recuperação do peso corporal após perda de peso acentuada é acompanhada por uma grande deposição de gordura corporal. Em parte, resulta de uma supressão adaptativa da termogênese, que contribui para a recuperação preferencial da gordura, o que ocorre numa velocidade desproporcionalmente mais rápida do que a massa magra corporal, visando o preparo do organismo para um próximo período de escassez alimentar. Os mecanismos causadores ligados a este metabolismo lento que leva à recuperação da gordura permanecem não elucidados⁶¹.

Entretanto, como o músculo esquelético é o maior sítio de termogênese, utilização de glicose e oxidação lipídica, é bastante provável que a redução da termogênese neste tecido poderia resultar no redirecionamento da energia poupada para o armazenamento de gordura no tecido adiposo. Esse efeito, porém, ainda não é bem compreendido. Em contrapartida, alguns achados sugerem um papel da alteração da ação periférica do principal hormônio tireoidiano ativo, T3, para qual o músculo

esquelético é o maior alvo. De fato, os níveis circulantes de T3, que se encontram reduzidos na RC, tendem a permanecerem mais baixos (embora marginalmente) em animais realimentados do que no grupo controle durante a fase de recuperação de gordura⁶¹.

Estudos de longo prazo de RC na taxa metabólica têm demonstrado que a adaptação metabólica persiste por muito tempo depois da intervenção.

No reality show “The Biggest Loser”, os participantes com obesidade ou sobrepeso seguiram uma dieta com grande restrição calórica (maior do que 70% do seu requerimento energético) e praticaram mais de noventa minutos de atividade física vigorosa por dia durante três meses. Depois foram orientados a continuar este tratamento em casa. Na trigésima semana, foram realizadas as avaliações de composição corporal e constataram perda de mais de 1/3 do peso inicial, sendo 83% de gordura e apenas 17% de MLG. Essa relativa preservação da MLG foi atribuída à atividade física, mas não preveniu a desaceleração da taxa metabólica durante a perda de peso ativa. Portanto, os pacientes tenderam a reganhar peso, a não ser que tenham mantido a atividade física intensa ou a restrição calórica significativa. A TMB diminuiu 601 ± 483 Kcal/dia ao final da competição. Seis anos depois, a maioria dos participantes recuperou o peso perdido e a TMB ficou 704 ± 427 Kcal/dia mais baixo quando comparado ao início da competição³⁹.

A adaptação metabólica, a nível de TMR, permanece bastante controversa, provavelmente devido a falta de padronização do balanço energético dos indivíduos. Além do mais, seu papel como fator de recidiva permanece não comprovado. Um estudo que avaliou 171 mulheres com sobrepeso durante 2 anos encontrou que a adaptação metabólica à nível de TMR é mínima quando as medidas são feitas sob condições de estabilidade do peso e não prediz a recidiva de peso até 2 anos de acompanhamento⁶².

4.3.5 Teoria do “Set Point” Corporal

Acredita-se que haja um set point que limita o gasto energético e a ingestão alimentar em nosso organismo, objetivando manter a homeostase energética. Sendo assim, haveria um peso corporal controlado pelo hipotálamo que seria “defendido” de alterações voluntárias (dieta, por exemplo) ou involuntárias (alteração da disponibilidade ou da composição da alimentação).

O aumento da obesidade nos últimos tempos provavelmente ocorre devido a uma mudança no ponto de ajuste (set point) no qual o peso corporal é preservado em resposta aos fatores ambientais que interagem com a insulina⁶³.

Vários mecanismos homeostáticos agem para defender um maior peso corporal, incluindo alterações hormonais e menor gasto energético levando ao aumento da fome e do consumo energético³⁴.

O conceito de que a secreção de insulina pode afetar o peso corporal dependendo da dieta foi primeiramente demonstrado num estudo randomizado de adultos jovens com obesidade que receberam dieta normocalórica com alto x baixo índice glicêmico. Quando os pacientes foram estratificados em relação à concentração de insulina 30 minutos após a ingestão de glicose, a perda de peso foi maior no grupo da dieta com baixo índice glicêmico, e foi mantida por 18 meses. Este resultado sugere, portanto, que o set point corporal no grupo com insulina alta foi redefinido para um novo nível, quando os indivíduos consumiram dieta com baixo índice glicêmico⁶³.

Deste modo, pelo menos em parte, o peso corporal parece ser predito pela interação de 3 componentes: a concentração de insulina, a sensibilidade à insulina e a carga glicêmica da dieta. Esta interligação entre as variáveis poderia explicar inconsistências na literatura sobre se os fatores fisiológicos ou da dieta que contribuem para a obesidade⁶³.

A teoria do set point corporal assume que haja um forte controle genético e hormonal do peso corporal, caracterizado por um sistema de feedback para controle do peso corporal (ou energia corporal e/ou gordura e/ou proteína e/ou glicogênio) de modo a atingir um peso constante e específico para o corpo. Os sistemas de controle ajustam a ingestão alimentar e/ou gasto energético na proporção da diferença entre o peso atual e o peso ajustado (set point). Assume-se que o set point seja defendido por mecanismos biológicos dentro do tronco cerebral e do hipotálamo. Ele é parte do sistema homeostático que controla a ingestão energética, gasto energético, estoques de energia, e deste modo, o balanço energético, envolvendo: 1- sinais aferentes da periferia, como a leptina, sinalizando o estoque energético no tecido adiposo para controlar a ingestão energética; 2- sinais eferentes, como a atividade do sistema nervoso simpático, para controlar o gasto energético⁶⁰.

A teoria do set point não considera possíveis interações genes x ambiente e adaptações metabólicas⁶⁰.

A RC ao levar à perda de peso causa uma discordância entre o apetite e o requerimento energético, um conceito conhecido como “desequilíbrio de energia”, no qual a pressão biológica para o reganho do peso perdido ocorre através do aumento da fome e da redução do gasto energético que acompanham a perda de peso induzida pela dieta. Em resposta à perda de peso, sinais de privação de energia e de nutrientes são enviados do sistema nervoso periférico para o hipotálamo e parte posterior do cérebro, que por meio de neurônios secundários aumentam a fome e diminuem o gasto energético, resultando em mais calorias sendo mais desejadas do que o necessário. A ocorrência dessas respostas entre indivíduos vivendo num ambiente obesogênico pode promover o restabelecimento do balanço energético positivo e o reganho de peso e gordura para seus níveis existentes antes da dieta⁶⁴.

4.4 COMO A PERDA DE PESO AFETA A FOME E A SACIEDADE?

Vários fatores metabólicos contribuem para o desequilíbrio de energia decorrente da RC. Mudanças observadas nos sinais relacionados a adiposidade (leptina e insulina), atividade neuronal hipotalâmica e a expressão de neuropeptídeo e de peptídeo intestinal são apontados como tendo papel no aumento da fome em resposta à perda de peso.

O hipotálamo integra vários sinais vindo da periferia, como fígado, intestino e tecido adiposo para regular o gasto energético e o início, término e frequência da alimentação. A regulação homeostática da ingestão alimentar ocorre de tal modo que a RC severa levando a perda de peso resulta de um forte impulso interno para comer, enquanto uma superabundância da ingestão alimentar e ganho de peso podem ser seguidos de uma redução da ingestão alimentar. A insulina e a leptina desempenham um importante papel nesta regulação. Elas circulam em proporção a massa de gordura corporal e silenciam receptores nos neurônios do hipotálamo, promovendo a expressão de peptídeos anorexígenos, pró-opiomelanocortina e transcriptor relacionado a cocaína-anfetamina, e inibindo a expressão de orexígenos, neuropeptídeo Y e peptídeo relacionado a agouti. Agindo através de neurônios secundários, essas mudanças de peptídeos estimuladas pela leptina e insulina resultam na redução da ingestão alimentar e no aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do gasto energético. Devido ao aumento da massa de gordura resultar no aumento da leptina circulante, a maioria das crianças e adultos com obesidade apresentam hiperleptinemia. Entretanto, esta elevação da leptina no sangue ocorre sem uma conseqüente redução da ingestão alimentar, indicando a existência de resistência à ação da leptina nos indivíduos com obesidade. Enquanto a maior concentração circulante de leptina e insulina coincidindo com o aumento da adiposidade deveria teoricamente limitar o ganho de peso, ocorre uma resistência a estes hormônios, sugerindo que a proteção contra o ganho de peso possa ser menos intensa do que a proteção contra a perda de peso⁶⁴.

A adaptação em longo prazo e um peso corporal estável após a perda de peso decorrente da cirurgia bariátrica têm sido propostos para refletir uma reprogramação permanente do set point corporal, restaurando a sinalização da leptina “normal” no hipotálamo. Sendo assim, após a bariátrica, o proposto mecanismo de defesa da reprogramação de peso corporal mais baixo não foi associado com aumento da sensação de fome ou redução do gasto energético⁶⁵. Em contraste, dados em animais sugerem que não há aumento na sensibilidade hipotalâmica à leptina após a perda de peso decorrente da cirurgia bariátrica, questionando a ideia de reprogramação do set point⁶⁶.

A falta de sucesso na manutenção da perda de peso para vários indivíduos submetidos à dieta poderia originar-se de questões comportamentais: a incapacidade do indivíduo em permanecer adotando hábitos de estilo de vida que permitam atingir um peso reduzido diante de um meio obesogênico. A falta de sucesso do tratamento se originaria então da incapacidade em

permanentemente responderem com comportamento adequado ao condicionamento e influência do ambiente.

Entretanto, existe a evidência de que os fatores metabólicos podem contribuir substancialmente ao desfecho desfavorável- em resposta a perda de peso, respostas fisiológicas regulatórias são desencadeadas, que podem funcionar efetivamente para restabelecer o balanço energético positivo levando ao reganho de peso em direção a um ponto de ajuste de peso corporal pré-estabelecido. Enquanto o debate sobre os comportamentos voluntários (escolhas conscientes) versus o determinismo biológico (set point pré-programado com rígido controle) forem de grande interesse para os pesquisadores da área, os dois não são mutuamente exclusivos: fatores comportamentais e metabólicos são indissociáveis, e ambos representam obstáculos à manutenção da perda de peso a longo prazo⁶⁴.

A obesidade ocorre através de dois processos relacionados, porém distintos: 1- a manutenção do balanço energético positivo (ingestão energética > gasto energético) e 2- aumentando o set point. O último processo explica como o peso perdido através de mudanças na alimentação e/ou estilo de vida tende a ser recuperado com o passar do tempo, sendo o maior obstáculo ao controle efetivo da obesidade. Este modelo do set point é consistente com vários aspectos biológicos do balanço energético, mas não explica efetivamente a epidemia global da obesidade nos últimos 30 anos⁵⁸.

Por outro lado, a teoria do “*settling point*” sugere que o peso corporal está associado com os padrões de ingestão alimentar e atividade física que os indivíduos “estabelecem” com o passar do tempo. Os mecanismos biológicos que controlam o balanço energético são programados por fatores ambientais, e o ponto no qual o peso corporal é mantido pode mudar. Nesse sistema, os estoques de gordura se mantêm num equilíbrio determinado pela ingestão energética (entrada), que é correspondente ao gasto energético (saída), que por sua vez está passivamente ligada ao nível de reserva. Portanto, o modelo do *settling point* explica o aumento da prevalência de obesidade resultante do ambiente obesogênico (disponibilidade de alimentos, redução da atividade física, dentre outros)⁵⁸.

4.5 ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA A MANUTENÇÃO DA PERDA DE PESO

Dietas de mesmo teor calórico, diferindo na composição de macronutrientes, podem resultar em uma conversão preferencial do estoque de calorias em gordura corporal e não de proteína corporal. Essas diferenças de conversão ao longo do tempo podem alterar as proporções de gordura corporal e massa livre de gordura e desta forma influenciar o gasto energético. A proteína da dieta é particularmente conhecida por influenciar positivamente a massa livre de gordura durante a perda e o ganho de peso. Uma recente metanálise encontrou que a proteína dietética resultou numa pequena

influência positiva no GER com o uso de dietas reduzidas em calorias e gorduras, em torno de 150 Kcal/dia⁴².

Dado o maior nível de saciedade da proteína comparada aos outros macronutrientes, juntamente com seu maior efeito termogênico, maiores quantidades de proteína poderiam ajudar mais na manutenção da perda de peso. Westerterp-Plantenga e colaboradores (2019)⁶⁷ relataram que no acompanhamento de homens e mulheres com sobrepeso e obesidade com 5-10% de perda de peso, a adição de 48g/dia de proteína na dieta (total de 18% da ingestão calórica), comparada a dieta com 15% de proteína durante um período de manutenção de peso de 3 meses, resultou em apenas metade do reganho de peso, sendo este constituído por MLG. O grupo com maior aporte proteico também apresentou aumento da saciedade e redução da eficiência energética.

Num outro estudo, os pesquisadores propuseram uma ingestão proteica diária entre 1.2 g/kg/dia e 1.6 g/kg/dia, com cada refeição fornecendo pelo menos 25-30g de proteína. A maior saciedade e o melhor resultado de manutenção de peso vistos nas maiores ingestões proteicas podem estar relacionados a maior secreção de hormônios anorexígenos, incluindo GLP-1 e PYY e supressão dos hormônios orexígenos (grelina)⁶⁸.

Outro aspecto sobre a composição de macronutrientes que pode ter relevância é a carga glicêmica da dieta. Entretanto, os estudos experimentais que investigaram as dietas de baixa carga glicêmica e manutenção do peso são poucos, com exceção das dietas pobres em carboidratos, que são por definição de baixa carga glicêmica. Indivíduos com dietas para perda de peso com muito baixo carboidrato parecem não ter boa adesão há longo prazo, assim como outras abordagens dietéticas⁶⁸.

Varkevisser e colaboradores (2018)⁶⁹, numa revisão sistemática sobre os determinantes da manutenção da perda de peso, mostrou que os determinantes de automonitoramento foram fatores preditivos positivos da manutenção da perda de peso, pois influenciam comportamentos relativos ao gasto e ingestão de energia. Vários fatores cognitivos/psicológicos também podem ter influência indireta, como geração de autoeficácia para prática de exercícios físicos e para manutenção do peso. Entretanto, os dados demográficos (sexo, idade, fatores socioeconômicos), uso de substitutos de refeição, hábito de comer fora (em restaurantes), a atividade física inicial e o estresse psicológico não influenciaram a manutenção da perda de peso.

Poucos estudos investigaram os efeitos de programas para manutenção de perda de peso. Apesar dos resultados decepcionantes de Pekkarinen e colaboradores (2015)⁷⁰, que não encontrou sucesso no programa de manutenção ou reganho de peso por 1 ano em pacientes com obesidade (programa este baseado numa série de técnicas comportamentais com educação nutricional), existem alguns estudos com melhores resultados observados em pacientes submetidos a intervenções prolongadas. A manutenção da intervenção que focou em processos comportamentais e cognitivos

para manutenção da perda de peso, realizada primariamente através de ligação telefônica com redução gradual da frequência de contato, conseguiu reduzir a taxa de reganho de peso em adultos com obesidade por 54 semanas após o período de perda de peso inicial⁷¹.

Em última análise, a manutenção da perda de peso permanece um grande desafio, pois ainda não há comprovações suficientes para recomendar regimes alimentares específicos. Enquanto não surgem recomendações mais consistentes, aconselha-se o uso de planos alimentares adaptados às necessidades individuais, considerando-se os hábitos e preferências do paciente e a potencialidade para adesão à longo prazo. É importante aliar a estratégia nutricional escolhida com uso de técnicas que auxiliem na mudança comportamental, como, por exemplo, o automonitoramento. Assim, os indivíduos com obesidade poderão ser melhor auxiliados para desenvolverem sua autoeficácia para a dieta, prática de exercícios físicos e manutenção do peso corporal.

REFERÊNCIAS

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional em saúde, 2019. Disponível em:

https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/5811926443ab4e7d2005212af8a918e9.pdf Acesso em 22/10/2020

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4.ed. - São Paulo, SP, 2016

CDC - Center for disease control and prevention. Adult Obesity Causes & Consequences. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/obesity/adult/causes.html#:~:text=Obesity%20is%20a%20complex%20health,medication%20use%2C%20and%20other%20exposures>. Acesso em 19/10/2020

Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al.. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2018;1;39(2):79-132.

Oussaada SM, van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36.

Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192(31):875-891.

Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):53-64.

SBCBM – Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, 2017. A Cirurgia Bariátrica. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/a-cirurgia-bariatrica/> acesso em 19/10/2020.

Shahnazarian V, Ramai D, Sarkar A. Endoscopic bariatric therapies for treating obesity: a learning curve for gastroenterologists. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:16. Published 2019 Mar 18. doi:10.21037/tgh.2019.03.01

Goyal D, Watson RR. Endoscopic Bariatric Therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(6):26.

Ali MR, Moustarah F, Kim JJ; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on intragastric balloon therapy endorsed by the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(3):462-467.

McCarty TR, Thompson CC. The current state of bariatric endoscopy. *Dig Endosc.* 2020.17. doi: 10.1111/den.13698. Epub ahead of print.

Doldi SB, Micheletto G, Perrini MN, Rapetti R. Intragastric balloon: another option for treatment of obesity and morbid obesity. *Hepatogastroenterology* 2004;51(55): 294-297.

Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intra-gastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 19-27.

Kotinda APST, de Moura DTH, Ribeiro IB, Singh S, da Ponte Neto AM, Proença IM, et al. Efficacy of Intra-gastric Balloons for Weight Loss in Overweight and Obese Adults: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg*. 2020;30(7):2743-2753.

Vantanasiri K, Matar R, Beran A, Jaruvongvanich V. The Efficacy and Safety of a Procedureless Gastric Balloon for Weight Loss: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2020;30(9):3341-3346.

Neylan CJ, Dempsey DT, Tewksbury CM, Williams NN, Dumon KR. Endoscopic treatments of obesity: a comprehensive review. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(5):1108-1115.

Bazerbachi F, Vargas EJ, Abu Dayyeh BK. Endoscopic Bariatric Therapy: A Guide to the Intra-gastric Balloon. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(9):1421-1431.

Carrano FM, Peev MP, Saunders JK, Melis M, Tognoni V, Di Lorenzo N. The Role of Minimally Invasive and Endoscopic Technologies in Morbid Obesity Treatment: Review and Critical Appraisal of the Current Clinical Practice. *Obes Surg*. 2020;30(2):736-752.

Abu Dayyeh BK, Rajan E, Gostout CJ. Endoscopic sleeve gastropasty: a potential endoscopic alternative to surgical sleeve gastrectomy for treatment of obesity. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(3):530-535.

Neto MG, Silva LB, de Quadros LG, Grecco E, Filho AC, de Amorim AMB, et al. Brazilian Endoscopic Sleeve Gastropasty Collaborative. Brazilian Consensus on Endoscopic Sleeve Gastropasty. *Obes Surg*. 2020;20. doi: 10.1007/s11695-020-04915-4. Epub ahead of print. PMID: 32815105.

Abu Dayyeh BK, Acosta A, Camilleri M, Mundi MS, Rajan E, Topazian MD, et al. Endoscopic Sleeve Gastropasty Alters Gastric Physiology and Induces Loss of Body Weight in Obese Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(1):37-43.

Jalal MA, Cheng Q, Edye MB. Systematic Review and Meta-Analysis of Endoscopic Sleeve Gastropasty with Comparison to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2020;30(7):2754-2762.

Sharaiha RZ, Hajifathalian K, Kumar R, Saunders K, Mehta A, Ang B, et al. Five-year outcomes of endoscopic sleeve gastropasty for the treatment of obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(11):S1542-3565(20)31385-9.

Chiang AL, Ryou M. Endoscopic treatment of obesity. *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(6):487-491.

Consenso Latino-Americano de Obesidade. Federação Latino-Americana de Sociedades de Obesidade/ FLASO. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 43(1), São Paulo, 1999

Garvey WT, Mechanick, J.I, Brett EM, et al. AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocrine Practice*. 2016;22(3):1-203.

Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Paractical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*.2019;12(1):40-66.

Semlitsch T., Stigler F., Jeitler K., Horvath K., Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care - A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obesity Reviews*. 2019;20:1218-1230.

Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):875-891.

Nymo S, Coutinho SR, Torgersen LH, Bomo OJ, Haugvaldstad I, Truby H et al. Timeline of changes in adaptive physiological responses, at the level of energy expenditure, with progressive weight loss. *Br J Nutr*. 2018;120(2):141–149.

Thomas DM, Martin CK, Redman LM, Heymsfield SB, Littieri S, Levine JA, et al. Effect of dietary adherence on the body weight plateau: a mathematical model incorporating intermitente compliance with energy intake prescription. *Am J Clin Nutr* 2014;100:787-95.

Hall KD, Kahan S. Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin N Am*. 2018;102:183-197.

Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(2):117-128.

Evert AB, Franz MJ. Why Weight Loss Maintenance Is Difficult. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):153–156.

Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011;365:1597–1604.

Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Physiol Behav* 2013;120:106–113.

Johannsen DL, Knuth ND, Huizenga R, Rood JC, Ravussin E, Hall KD, et al. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;97(7):2489–96.

Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1612-1619.

Muller MJ, Enderle J, Pourhassan M, Braun W, Eggeling B, Lagerpusch M, et al. Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. *Am J Clin Nutr*.2015;102:807-819.

Astrup A, Gøtzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1117-1122.

Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology* 2017;152:1718–1727

Most J, Redman LM. Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans. *Exp Gerontol.* 2020;133:110875.

Hopkins M, Gibbons C, Caudwell P, Hellström PM, Näslund E, King NA, et al. The adaptive metabolic response to exercise-induced weight loss influences both energy expenditure and energy intake. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(5):581-586.

Karstoft K, Brinkløv CF, Thorsen IK, Nielsen JS, Ried-Larsen M. Resting Metabolic Rate Does Not Change in Response to Different Types of Training in Subjects with Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:132.

Bosy-Westphal A, Schautz B, Lagerpusch M, Pourhassan M, Braun W, Goele K, et al. Effect of weight loss and regain on adipose tissue distribution, composition of lean mass and resting energy expenditure in young overweight and obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(10):1371-1377.

Tam CS, Rigas G, Heilbronn LK, Matisan T, Probst Y, Talbot M. Energy Adaptations Persist 2 Years After Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2016;26(2):459-463.

Wolfe BM, Schoeller DA, McCrady-Spitzer SK, Thomas DM, Sorenson CE, Levine JA. Resting Metabolic Rate, Total Daily Energy Expenditure, and Metabolic Adaptation 6 Months and 24 Months After Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2018;26(5):862-868.

Heymsfield SB. Energy expenditure-body size associations: molecular coordination. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(9):1314-1319.

Wang Z, Bosy-Westphal A, Schautz B, Müller M. Mechanistic model of mass-specific basal metabolic rate: evaluation in healthy young adults. *Int J Body Compos Res.* 2011;9(4):147.

Baldwin KM, Joannisse DR, Haddad F, Goldsmith RL, Gallagher D, Pavlovich KH, et al. Effects of weight loss and leptin on skeletal muscle in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(5):1259-1266.

Palmer BF, Clegg DJ. Strategies to Counter Weight Loss-Induced Reductions in Metabolic Rate. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(7):258-265.

Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J Endocr Soc.* 2019;3(7):1345-1356.

Hron BM, Ebbeling CB, Feldman HA, Ludwig DS. Relationship of insulin dynamics to body composition and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(11):2216-2222.

Heinitz S, Piaggi P, Yang S, Bonfiglio S, Steel J, Krakoff J, et al. Response of skeletal muscle UCP2-expression during metabolic adaptation to caloric restriction. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(5):974-984.

Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011;14(5):612-622.

Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans. *Curr Obes Rep.* 2016;5(4):413-423.

Yoo S. Dynamic Energy Balance and Obesity Prevention. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(4):203-212.

Heymsfield SB, Thomas D, Nguyen AM, Peng JZ, Martin C, Shen W, Strauss B, Bosy-Westphal A, Muller MJ. Voluntary weight loss: systematic review of early phase body composition changes. *Obes Rev.* 2011;12(5):348-361.

Müller MJ, Geisler C, Heymsfield SB, Bosy-Westphal A. Recent advances in understanding body weight homeostasis in humans. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1025.

Calonne J, Isacco L, Miles-Chan J, Arsenijevic D, Montani JP, Guillet C, et al. Reduced Skeletal Muscle Protein Turnover and Thyroid Hormone Metabolism in Adaptive Thermogenesis That Facilitates Body Fat Recovery During Weight Regain. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;28;10:119.

Martins C; Gower BA; Hill JO; Hunter GR. Metabolic adaptation is not a major barrier to weight-loss maintenance *Am J Clin Nutr* 2020;112:558–565

Gower BA, Goss AM. The sliding set-point: how insulin and diet interact to explain the obesity epidemic (and how to fix it). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25(5):303-309.

Melby CL, Paris HL, Foright RM, Peth J. Attenuating the Biologic Drive for Weight Regain Following Weight Loss: Must What Goes Down Always Go Back Up? *Nutrients.* 2017;9(5):468

Hao Z, Mumphrey MB, Morrison CD, Münzberg H, Ye J, Berthoud HR. Does gastric bypass surgery change body weight set point?. *Int J Obes Suppl.* 2016;6(1):37-43.

Hao Z, Mumphrey MB, Townsend RL, Morrison CD, Münzberg H, Ye J, Berthoud HR. Reprogramming of defended body weight after Roux-En-Y gastric bypass surgery in diet-induced obese mice. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(3):654-660.

Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tomé D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:21-41.

Aller EE, Larsen TM, Claus H, Lindroos AK, Kafatos A, Pfeiffer A, et al. Weight loss maintenance in overweight subjects on ad libitum diets with high or low protein content and glycemic index: the DIOGENES trial 12-month results. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(12):1511-1517.

Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(2):171-211.

Pekkarinen T, Kaukua Mustajoki P. Long-term weight maintenance after a 17- week weight loss intervention with or without a one-year maintenance program:a randomized controlled trial. *J Obes* 2015;2015:651460.

Voils CI, Olsen MK, Gierisch JM, McVay MA, Grubber JM, Gaillard L, et al. Maintenance of weight loss after initiation of nutrition training: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;166:463–471.

REALIZAÇÃO:

SEVEN
publicações acadêmicas

ACESSE NOSSO CATÁLOGO!



WWW.SEVENPUBLI.COM

CONECTANDO O **PESQUISADOR** E A **CIÊNCIA** EM UM SÓ CLIQUE.