ISSN 2595-4644 - Versão online

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 33 • N. 4 • Outubro/Dezembro 2023

Epidemiologia da obesidade e suas complicações cardiovasculares

Editor Chefe
Miguel Antonio Moretti

Coeditores
Antonio Carlos Palandri Chagas
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Baixe o app **SOCESP** para visualizar a publicação

www.socesp.org.br

Sistemas para cardiologia

Soluções que facilitam a sua rotina no consultório

- **ECGV6**
  Eletrocardiógrafo que alia a praticidade da comunicação USB com a confiabilidade do registro em 12 derivações simultâneas.

- **ERGO13**
  Garante agilidade e produtividade na realização dos testes ergométricos com a confiabilidade do registro em 13 derivações simultâneas.

- **ERGOMET**
  Garante agilidade e produtividade na realização dos testes de esforço cardiopulmonar com a confiabilidade do registro em 13 derivações simultâneas.

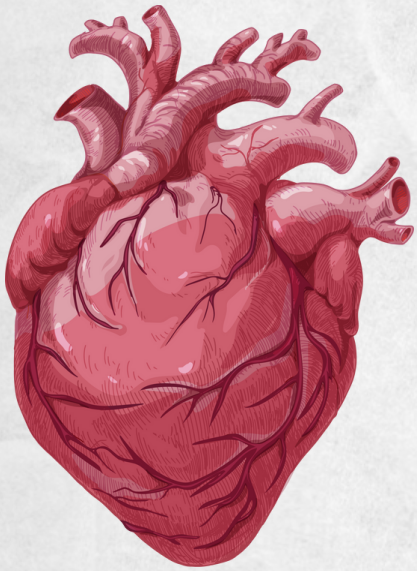
Entre em contato e faça seu orçamento

Saiba mais em **www.hw.ind.br**

WhatsApp (31) 99711-7226

44º CONGRESSO DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO

SOCESP



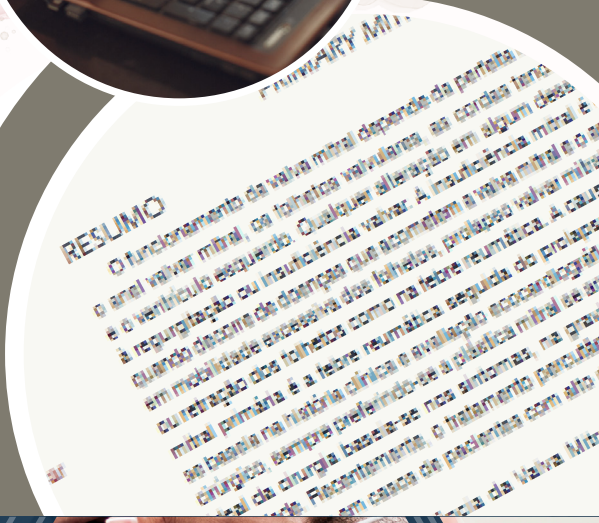
30 DE MAIO A 01 DE JUNHO DE 2024

SAVE THE DATE

REVISTA

O SEU RELATO DE CASO NA REVISTA SOCESP

Saiba como ter seu relato de caso publicado na Revista digital da SOCESP



EM UMA SITUAÇÃO DE EMERGÊNCIA,

escolha estar preparado!

CONHEÇA NOSSOS CURSOS
E GARANTA SUA VAGA!

DESCONTOS EXCLUSIVOS
PARA O ASSOCIADO SOCESP

CENTRO DE TREINAMENTO
Emergências Cardiovasculares
American Heart Association.
AUTHORIZED TRAINING CENTER

Suplemento da Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ISSN 0103-8559

Indexada em:
LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)
Latindex – Sistema Regional de Información em Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (www.latindex.unam.mx)

Editor Chefe: Miguel Antonio Moretti
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Corpo Editorial

Alexandre Antonio C. Abizaid
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Alfredo José Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Álvaro Avezum
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Amanda G. M. R. Sousa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Andrei Carvalho Sposito
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Campinas, SP. Brasil

Angelo Amato V. de Paola
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp São Paulo, SP, Brasil

Antonio Augusto Lopes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio Carlos Pereira-Barretto
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Antonio de Pádua Mansur
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Ari Timerman
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Bráulio Luna Filho
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

Carlos Costa Magalhães
Cardioclin - Clínica e Emergência Cardiologica
São José dos Campos, SP, Brasil.

Carlos Eduardo Rochitte
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

Carlos V. Serrano Jr.
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Celso Amodeo
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Dalmo Antonio R. Moreira
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Daniel Born
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

Dirceu Rodrigues Almeida
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Edson Stefanini
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Expedito E. Ribeiro
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade deMedicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fabio B. Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

Fausto Feres
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Felix J. A. Ramires
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernanda Marciano Consolim-Colombo
Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Fernando Bacal
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Fernando Nobre
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Flavio Tarasoutchi
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Francisco A. Helfenstein Fonseca
Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Francisco Rafael Martins Laurindo
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade deMedicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Henry Abensur
Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

Ibraim Masciarelli F. Pinto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Ieda Biscegli Jatene
Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

João Fernando Monteiro Ferreira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

João Manoel Rossi Neto
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

João Nelson R. Branco
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Nicolau
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

José Carlos Pachón Mateos
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

José Francisco Kerr Saraiva
Hospital e Maternidade Celso Pierro, São Paulo, SP, Brasil

Katashi Okoshi
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

Leopoldo Soares Piegas
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Lilia Nigro Maia
Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

Luciano Ferreira Drager
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Luiz Aparecido Bortolotto
Instituto do Coração / INCOR. São Paulo, SP, Brasil

Luiz Henrique Gowdak
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Luiz Mastrocola
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Franken
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Jatene
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Chiara Bertolami
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Marcelo Luiz Campos Vieira
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Marcus Vinicius Simões
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

Maria Angélica Binotto
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Cristina Oliveira Izar
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Maria Teresa Nogueira Bombig
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo -UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

Mauricio Ibrahim Scanavacca
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Max Grinberg
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Otavio Rizzi Coelho
Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clinica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

Paola Emanuela Poggio Smanio
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

Paulo Andrade Lotufo
Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

Paulo M. Pêgo Fernandes
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Pedro Silvio Farsky
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

Raul Dias Dos Santos Filho
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Azevedo Jr
Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Ricardo Ribeiro Dias
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Rui Póvoa
Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Valdir Ambrosio Moises
Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

William Azem Chalela
Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

Diretor de Publicações
Miguel Antonio Moretti - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil.
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
São Paulo, SP, Brasil.

Educação Física e Esporte
Bruno do Nascimento Carvalho - Instituto do Coração - InCor. São Paulo, SP, Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
São Paulo, SP, Brasil.
Adriano dos Santos - Universidade São Judas Tadeu. São Paulo, SP, Brasil.

Enfermagem
Ana Maria Miranda Martins Wilson - Escola de Enfermagem da USP.
São Paulo, SP, Brasil.
Nathalia Malaman Galhardi - Hospital de Clínicas da UNICAMP. Campinas, SP, Brasil.

Farmacologia
Leiliane Rodrigues Marcatto - Hospital São Camilo. São Paulo, SP, Brasil.
Bruna Silva Fernandes D'Angelo - Hospital Sírio Libanês. São Paulo, SP, Brasil.

Fisioterapia
Valéria Papa - Laboratório de Fisiologia do Exercício-Divisão de Cardiologia-Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
Renata Trimer - Universidade do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul. RS, Brasil.
Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC. Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Nutrição
Luciene de Oliveira - Hospital São Paulo. Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP / EPM). São Paulo, SP, Brasil.
Regina Helena Marques Pereira - Clínica Cardiológica Dr. José Luís Aziz Ltda – Cardioaziz. São Paulo, SP, Brasil.

Odontologia
Paulo Sérgio da Silva Santos - Faculdade de Odontologia de Bauru- FOB/USP. Bauru, SP, Brasil.
Frederico Buhatem Medeiros - Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Psicologia
Suzana Garcia Pacheco Avezum - Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
Priscila Maria Gabos - Hospital do Coração. São Paulo, SP, Brasil.

Serviço Social
Suellen Cristina De Jesus Silva - Instituto do Coração – InCor. São Paulo, SP, Brasil. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.
Monica Pompiani - Instituto do Coração – InCor. São Paulo, SP, Brasil. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). São Paulo, SP, Brasil.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644)
é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente
pela Diretoria de Publicações da SOCESP.
Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15° andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br
Website: www.socesp.org.br
As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor
deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.
É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição
sem autorização formal e expressa de seus editores.
Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/
Diretoria de Publicações
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: socio@socesp.org.br

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução
Atha Comunicação e Editora
Tel.: 11 5087 9502 - 1atha@uol.com.br

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1993, **3**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1994, **4**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1995, **5**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1996, **6**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1997, **7**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
1998, **8**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)
1999, **9**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2000, **10**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2001, **11**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2002, **12**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2003, **13**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2004, **14**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)
2005, **15**: 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)
2006, **16**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2007, **17**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2008, **18**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2009, **19**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2010, **20**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2011, **21**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2012, **22**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2013, **23**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2014, **24**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2015, **25**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2016, **26**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2017, **27**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2018, **28**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2019, **29**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2020, **30**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2021, **31**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2022, **32**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)
2023, **33**: 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)

ISSN 0103-8559 / 2595-4644
RSCESP 72594

CDD_{16} 616.105
NLM W1
WG100
CDU 616.1(05)

DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2022 -2023

Presidente
Ieda Biscegli Jatene
Vice-Presidente
Alexandre Antonio C. Abizaid
1ª Secretária
Maria Cristina de Oliveira Izar
2ª Secretária
Auristela Isabel de Oliveira Ramos
1º Tesoureiro
Ricardo Pavanello
2ª Tesoureira
Salete Aparecida da Ponte Nacif
Diretor de Publicações
Miguel Antonio Moretti

Diretor de Qualidade Assistencial
Carlos Gun
Diretor Científico
Felix José Alvarez Ramires
Diretor de Comunicação
Marcelo Franken
Diretor de Relações Institucionais e Governamentais
Renato Azevedo Júnior
Diretor de Regionais
Andrei Carvalho Sposito
Diretor de Promoção e Pesquisa
Luciano Ferreira Drager
Diretor do Centro de Treinamento em Emergências
Agnaldo Piscopo

Coordenadores do Centro de Memórias
Alberto Francisco Piccolotto Naccarato
Ronaldo Fernandes Rosa
Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca
Dirceu Rodrigues Almeida
Múcio Tavares de Oliveira Junior
Coordenadores do Projeto Infarto
Antonio Claudio do Amaral Baruzzi
Jorge Zarur Neto
Roberta Saretta
Coordenadora do Projeto SOCESP Mulher
Lilia Nigro Maia

DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2022 -2023

ABCDM - Biênio 2022 -2023

Presidente
Kamal Yazbek Junior
Diretor Científico
Roberto Andres Gomes Douglas
Primeiro Secretário
José Alexandre da Silveira
Segundo Secretário
Fabio José Matheus

ARAÇATUBA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Richard Crevelaro
Diretor Científico
Marco Antonio Coelho Goiato
Primeiro Secretário
Paulo Francisco De Mesquita Barros
Segunda Secretária
Helena Cordeiro Barroso

ARARAQUARA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Cecilia Meirelles Barros
Diretora Científica
Argenzia Mestria Bonfa
Primeiro Secretário
Edson Akira Kusumoto
Segundo Secretário
Flavio Magnani Lauand

ARARAS – Biênio 2022 -2023

Presidente
José Joaquim Fernandes Raposo
Diretor Científico
José Luiz Ferreira dos Santos
Primeiro Secretário
Valentim Patrício Valério
Segundo Secretário
Fernando Candido Martins

BAURU - Biênio 2022 -2023

Presidente
Alexandre Volney Villa
Diretor Científico
Edmir José Sia Filho
Primeiro Secretário
Roberto Chaim Berber
Segundo Secretário
Gustavo Buchalla

BOTUCATU - Biênio 2022 -2023

Presidente
Flavio de Souza Brito
Diretor Científico
Ricardo Mattos Ferreira
Primeiro Secretário
Renato Teixeira
Segundo Secretário
Marcos Mitsuo Seki

CAMPINAS - Biênio 2022 -2023

Presidente
Sérgio Luiz Polydoro
Diretora Científica
Carla Patricia Da Silva E Prado
Primeiro Secretário
Fernando Mello Porto
Segundo Secretário
Hugo Pazianotto

FRANCA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Hélio Rubens Crialezi
Diretor Científico
Luiz Alfredo Husemann Patti
Primeiro Secretário
Rossini Rodrigues Machado
Segundo Secretário
Ronaldo Américo Mandel

JUNDIAÍ - Biênio 2022 -2023

Presidente
Tarcio Figueiredo Silva
Diretor Científico
João Paulo de Mello Medeiros
Primeiro Secretário
Dennys Marcel Sanches Martins
Segundo Secretário
Marco Antonio Dias

MARÍLIA - Biênio 2022 -2023

Presidente
João Carlos Moron Saes Braga
Diretor Científico
Alexandre Rodrigues
Primeiro Secretário
André dos Santos Moro
Segundo Secretário
Marcelo Tadeu Blumer Peron

OSASCO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Marcos Valerio Coimbra de Resende
Diretor Científico
André Dabarian
Primeira Secretária
Ana Maria Rocha Pinto e Silva
Segunda Secretária
Valeria Fontenelle Angelim Pereira

PIRACICABA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Daniel de Araujo Collaco
Diretora Científica
Juliana Barbosa Previtalli
Primeiro Secretário
Dairo Bicudo Piai Junior
Segundo Secretário
Luis Gustavo Ramos

PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2022 -2023

Presidente
Antonio Luiz Oliveira Rosas Junior
Diretor Científico
Nina Azevedo de Medeiros Couto
Primeiro Secretário
Romulo Cesar Arnal Bonini
Segundo Secretário
Luciane Schadeck

RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Divino Luiz Rattis Batista
Diretor Científico
Pedro Vellosa Schwartzmann
Primeiro Secretário
Thiago Florentino Lascala
Segundo Secretário
Leonardo Pippa Gadioli

SANTOS - Biênio 2022 -2023

Presidente
Leonardo Martins Barroso
Diretor Científico
Fábio de Freitas Guimarães Guerra
Primeiro Secretário
Marcelo Pilnik
Segundo Secretário
Carlos Eduardo Mendonca Tome

São Carlos - Biênio 2022 -2023

Presidente
Rodrigo Santos Aguilar
Diretora Científica
Ana Candida A. Verzola de Castro
Primeira Secretária
Meliza Goi Roscani
Segundo Secretário
Carlos Alberto Rovina Almeida

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2022 -2023

Presidente
Thiago Baccili Cury Megid
Diretor Científico
Luiz Fernando Dal Col
Primeiro Secretário
Elzo Thiago Brito Mattar
Segunda Secretária
Mariana Facio Jabur de Goes

SOROCABA- Biênio 2022 -2023

Presidente
Fábio Lourenço Moraes
Diretor Científico
Péricles Sidnei Salmazo
Primeiro Secretário
Juliana Buchmann Pereira
Segundo Secretário
Fernando Côrtes Remisio Figuinha

VALE DO PARAÍBA - Biênio 2022 -2023

Presidente
Marcelle Sá Machado de Araújo
Diretora Científica
Yuri Gollino
Primeiro Secretário
Luiz Fernando Fagundes de Gouvea Filho
Segunda Secretária
Luana Lorena Moreira

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

Miguel Antonio Moretti
Diretor de Publicações

O excesso de peso, resultante de fatores genéticos, comportamentais e socioeconômicos, tornou-se uma preocupação global. Afetando mais de 1,9 bilhão de indivíduos, com uma prevalência que triplicou desde 1975. Com relação ao diabetes tipo 2, estima-se que 463 milhões de adultos vivem com diabetes, número que deve aumentar para 578 milhões até 2030. No Brasil, em adultos maiores de 18 anos, a prevalência de excesso de peso chega a 60% da população e a obesidade atinge 26% dos indivíduos. Por conta desse cenário a Revista da SOCESP traz vários artigos que auxiliarão no entendimento e no seguimento dessas duas doenças.

Uma pandemia nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento, a obesidade e o diabetes têm importante repercussão na mortalidade e morbidade, contribuindo para o agravamento da maioria dos fatores de risco cardiovascular, doença coronariana, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. Nesse número da revista os autores destacam a importância do tecido adiposo como um órgão ativo, desempenhando papel central na regulação metabólica através da secreção de uma gama de mediadores. Com destaque a inflamação.

Vamos ler também que o tratamento da obesidade não apenas melhora a saúde metabólica, mas também impacta positivamente no controle do diabetes. A cirurgia bariátrica e as terapias medicamentosas mostram-se promissoras e necessárias em significativa parcela dos casos. Dessa forma a farmacoterapia da obesidade é um mercado em rápido crescimento. A maioria dessas terapêuticas estão descritas nos diferentes artigos que falam sobre tratamento.

Mas não podemos esquecer dos vários estudos, que implementaram intervenções para mudança de estilo de vida, mostrando que o cuidado intensivo caracterizado por encontros frequentes com a equipe multidisciplinar, orientação para prática regular de atividade física e seguimento de padrão alimentar adequado resultou em perda de peso e melhora nos fatores de risco cardiovascular. Para que sejam efetivas, as mudanças de estilo de vida devem ser sustentadas no longo prazo. Destacando-se a importância da implantação de medidas de políticas de saúde pública que contribuam efetivamente para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

Enfim, com a excelente coordenação do Prof. Dr. Antonio Carlos P. Chagas e do Prof. Dr. Francisco H. Fonseca, a Revista da SOCESP trouxe até você leitor um resumo completo e profundo dos principais aspectos epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos e terapêuticos da Obesidade e da Diabetes. Com certeza será uma boa leitura. Obrigado, também, a todos os autores.

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304367

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

Epidemiologia da Obesidade e suas Complicações Cardiovasculares

REVISÃO/*REVIEW*

PARTE 1 - ELO ENTRE A OBSIDADE E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES 369
EPIDEMIOLOGY OF OBESITY AND ITS CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS
João Fernando Monteiro Ferreira, Carla Janice Baister Lantieri, Isabela de Andrade Cassandre
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304369-72

OBESIDADE, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL 373
OBESITY, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION
Adriano Meneghini, Antônio Carlos Palandri Chagas
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304373-81

OBESIDADE E DIABETES 382
OBESITY AND DIABETES
Mariana Pinheiro Xerfan Corso, Marjorie Hayashida Mizuta, Fabiana Cordeiro Juliani, Viviane Zorzanelli Rocha
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304382-9

OBESIDADE, INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE 390
OBESITY, INFLAMMATION, AND ATHEROSCLEROSIS
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304390-4

OBESIDADE E DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA 395
OBESITY AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA
Maria Cristina de Oliveira Izar, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304395-9

PARTE 2 - TRATAMENTO DA OBESIDADE

EFEITOS DA MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA NA PREVENÇÃO DE RISCO CARDIOMETABÓLICO 400
EFFECTS OF LIFESTYLE CHANGE ON CARDIOMETABOLIC RISK PREVENTION
Ana Maria Pita Lottenberg, Marcos Pita Lottenberg, Roberta Marcondes Machado, Simão Augusto Lottenberg
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304400-6

FÁRMACOS ANTIOBESIDADE ORAIS 407
ORAL ANTIOBESITY MEDICATIONS
Mariana Baldini Campos, Elza Olga Ana Muscelli Berardi, Andrei Carvalho Sposito
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304407-11

ANÁLOGOS DO GLP1 INJETÁVEIS 412
INJECTABLE GLP-1 RECEPTOR AGONISTS
Elaine dos Reis Coutinho, José Francisco Kerr Saraiva
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304412-7

OBESIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR - COMBINAÇÃO GIP E GLP-1 418
DUAL GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (RAS)
Fabiana Rached, Victor Arrais
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304418-23

CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA E DOENÇA CARDIOVASCULAR 424
BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY AND CARDIOVASCULAR DISEASE
Carlos Aurelio Schiavon, Luciano Ferreira Drager
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304424-8

RELATO DE CASO/*CASE REPORT*

ENDOCARDITE INFECCIOSA COMPLICADA COM DISSECÇÃO DE RAIZ DE AORTA: RELATO DE CASO 429
COMPLICATED INFECTIVE ENDOCARDITIS WITH AORTIC ROOT DISSECTION: A CASE REPORT
Paulo Manuel Pêgo Fernandes, Almiro Carlos Ferro Júnior, Priscila Berenice da Costa, Marcelo Goulart Paiva
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304429-31

MANEJO INTERDISCIPLINAR DO PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME, DOENÇA RENAL CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA 432
INTERDISCIPLINARY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA, CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HEART FAILURE
Ana Livia do Amaral, Raquel D'Aquino Garcia Caminha, Vivian Palata Viola, Patrícia Lopes Alcantara, Priscila de Fátima Caminha Haendchen, Paulo Sérgio da Silva Santos
http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304432-4

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

EPIDEMIOLOGY OF OBESITY AND ITS CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

João Fernando Monteiro Ferreira[1,2,3,4]
Carla Janice Baister Lantieri[2]
Isabela de Andrade Cassandre[2]

1 Instituto do Coração (InCor) HCFMUSP. São Paulo, SP, Brasil
2. Centro Universitário FMABC. Disciplina de Cardiologia. Santo André, SP, Brasil
3. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo - SOCESP. Ex- Presidente (2020-21). São Paulo, SP, Brasil
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Ex-presidente e membro do Conselho Administrativo. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Correspondência:
João Fernando Monteiro Ferreira
Rua Dr Alceu de Campos Rodrigues, 275 – Cjto 91. São Paulo, SP, Brasil.
CEP 04544-000.
joao.ferreira@incor.usp.br

RESUMO

A obesidade é atualmente uma pandemia nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento, e tem importante repercussão em mortalidade e morbidade. Ainda, a obesidade contribui para o agravamento da maioria dos fatores de risco cardiovascular, doença coronariana, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, entre outras. No Brasil, estima-se que em adultos maiores de 18 anos a prevalência de excesso de peso atinja 60% da população, que a obesidade atinja 26% dos indivíduos, trazendo importante relação com morte e morte cardiovascular.

Descritores: Epidemiologia; Obesidade; Sobrepeso; Doença Cardiovasculares.

ABSTRACT

Obesity is currently a pandemic in developed and developing countries, with significant repercussions on mortality and morbidity. Furthermore, obesity contributes to the worsening of most cardiovascular risk factors, coronary artery disease, heart failure and atrial fibrillation, and others. In Brazil, it is estimated that in adults over 18 years of age the prevalence of excess weight affects 60% of the population and obesity affect 26%, presenting an important relationship with death and cardiovascular death.

Keywords: *Epidemiology; Obesity; Overweight; Cardiovascular Disease.*

OBESIDADE E O IMPACTO NA SAÚDE CARDIOVASCULAR

Na obesidade é reconhecido fator de risco cardiovascular modificável, sendo um dos problemas de saúde mais graves da atualidade. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) delimitam o atual panorama desta comorbidade, evidenciando que existem mais de 1 bilhão de obesos no mundo constituindo por 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças. [1]

É uma doença multifatorial por mecanismos complexos relacionados a fatores biológicos, psicossociais, socioeconômicos e ambientais, sendo responsável por milhões de mortes, a maioria causadas por doenças cardiovasculares.[2] A obesidade leva a inflamação sistêmica e maior atividade simpática crônica, contribuindo para resistência à insulina, hipertensão, disfunção endotelial, aterosclerose e diabetes *mellitus*. Seu efeito pode ser potencializado pela associação de outros fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia e hiperglicemia.[3]

Inserida no grupo das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, além da já citada contribuição para o agravamento do risco cardiovascular,[4] há ainda o impacto da obesidade com a insuficiência cardíaca e arritmias, especialmente morte súbita cardíaca e fibrilação atrial (FA).[5] Há indicação que a obesidade pode ser responsável por um quinto dos casos de fibrilação atrial e estima-se que cada incremento de cinco unidades no Índice de Massa Corpórea (IMC) confere 29% maior risco de incidente de FA.[6,7]

PREVALÊNCIA

Passamos a seguir apresentar a prevalência do diagnóstico de excesso de peso e obesidade na população brasileira.

A Tabela 1 demonstra a prevalência de excesso de peso e obesidade na população total com idade a partir de 18 anos, por sexo e grupos etários em 2019, baseado na Pesquisa Nacional de Saúde 2019 do IBGE.[8]

Nas Figuras 1 e 2 visibilizamos dados do percentual do diagnóstico de obesidade autodeclarado de homens e mulheres obtidos pelo VIGITEL 2023 (Vigilância De Fatores De Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico).[9]

MORTALIDADE

Passamos a seguir apresentar o número de mortes e mortalidade atribuídas a excesso de peso na população brasileira.

A Tabela 2 demonstra o número de mortes, taxas de mortalidade brutas e padronizadas por idade para todas as causas de morte atribuídas a IMC elevado, por grupo etário, no Brasil em 1990 e 2019, e variação percentual das taxas no período.

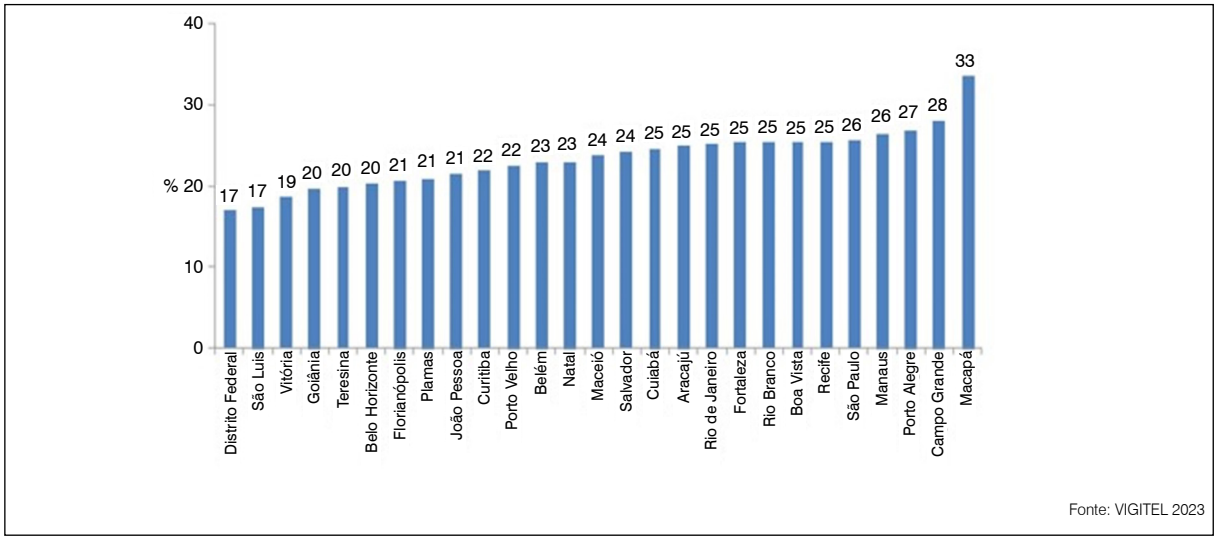
A Tabela 3 apresenta o número de mortes e taxas de mortalidade brutas e padronizadas por idade por doença cardiovascular

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304369-72

Tabela 1. Prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos maiores de 18 anos- Brasil

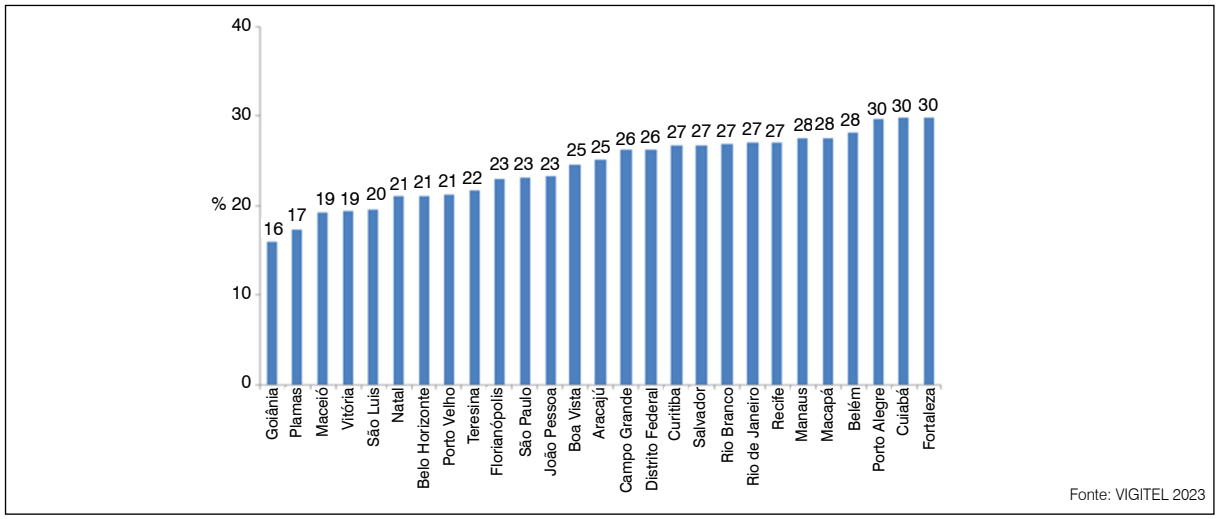
Grupos de idade	Prevalência de excesso de peso e obesidade no total de pessoas de 18 anos ou mais de idade								
	Total			Sexo					
				Masculino			Feminino		
	Prevalência %	Intervalo de confiança de 95%		Prevalência %	Intervalo de confiança de 95%		Prevalência %	Intervalo de confiança de 95%	
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior
Excesso de peso									
Total	60,3	58,3	62,1	57,5	54,8	60,2	62,6	59,1	66,0
18 a 24 anos	33,7	27,4	40,6	25,7	19,1	33,7	41,7	31,1	53,1
25 a 39 anos	57,6	53,1	62,1	58,3	52,3	64,1	57,0	50,0	63,8
40 a 59 anos	70,3	67,4	73,1	67,1	62,1	71,8	73,1	68,8	77,0
60 anos e mais	64,4	60,5	68,1	63,3	56,9	69,2	65,3	60,6	69,7
Obesidade									
Total	25,9	22,9	29,2	21,8	19,2	24,7	29,5	25,4	34,0
18 a 24 anos	10,7	7,7	14,7	7,9	4,8	12,8	13,5	8,8	20,4
25 a 39 anos	23,7	18,3	30,1	19,3	15,3	24,1	27,9	18,8	39,2
40 a 59 anos	34,4	29,7	39,4	30,2	24,8	36,3	38,0	32,3	44,0
60 anos e mais	24,8	20,9	29,1	21,2	15,6	28,1	27,5	23,0	32,5

Fonte: Oliveira et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(1):115-373.



Fonte: VIGITEL 2023

Figura 1. Percentual de homens adultos com IMC > 30Kg/m².



Fonte: VIGITEL 2023

Figura 2. Percentual de mulheres adultas com IMC > 30Kg/m².

atribuída a IMC elevado, por grupo etário, no Brasil, em 1990 e 2019, e variação percentual das taxas no período, com dados derivados do estudo *Global Burden of Disease* 2019.[10]

A Figura 3 apresenta a mortalidade proporcional por todas as causas atribuídas a IMC elevado, de acordo com grupo etário e sexo, no Brasil em 2019, com dados derivados do estudo *Global Burden of Disease* 2019.[10]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é atualmente uma pandemia nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento e com importante repercussão em mortalidade e morbidade. Ainda, a obesidade contribui para o agravamento da maioria dos fatores de risco cardiovascular, doença coronária, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial, entre outras. Apesar de não haver consenso se a obesidade deve ser considerada uma doença ou um fator de risco, ou ambos, esta entidade deve ser diagnosticada e combatida para a melhora do impacto da doença cardiovascular no Brasil.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

Tabela 2. número de mortes, taxas de mortalidade brutas e padronizadas por idade para todas as causas de morte atribuídas a IMC elevado, por grupo etário, no Brasil em 1990 e 2019, e variação percentual das taxas no período.

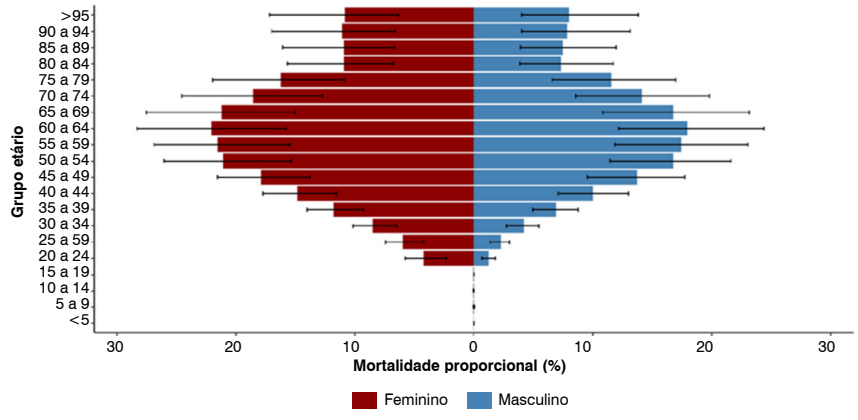
Grupo etário	1990		2019		Variação percentual (II 95%)
	Número (II 95%)	Taxa (II 95%)	Número (II 95%)	Taxa (II 95%)	
Abaixo de 5	20.3 (8;37.7)	0.1 (0;0.2)	5.8 (2.5;10.8)	0 (0;0.1)	-68.8 (-82.5;-39.7)
5-14 anos	3.9 (1.9;6.3)	0 (0;0)	3.2 (1.6;5.1)	0 (0;0)	-10.4 (-33.3;23.2)
15-49 anos	14678.5 (8877.8;20807.9)	19.2 (11.6;27.1)	19019.1 (14656.4;23409)	16.5 (12.7;20.3)	-14 (-27.5;14.5)
50-69 anos	36499.3 (22180.1;53036.6)	232.7 (141.4;338.1)	76441.7 (54807.4;99553.2)	189.5 (135.9;246.8)	-18.6 (-29.6;2.6)
70+ anos	23064.2 (11761.5;37147.7)	545.2 (278;878.2)	82469.9 (53033.1;116025.8)	630.1 (405.2;886.5)	15.6 (-5.5;59.7)
Padronizada por idade	74266.2 (43491.7;110056.9)	84.4 (48.1;127.9)	177939.7 (124637.7;237783)	76.2 (52.9;102.1)	-9.7 (-23.1;16.2)
Todas as idades	74266.2 (43491.7;110056.9)	49.9 (29.2;73.9)	177939.7 (124637.7;237783)	82.1 (57.5;109.7)	64.6 (42.2;107.4)

Fonte: Oliveira et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(1):115-373.

Tabela 3. Número de mortes e taxas de mortalidade brutas e padronizadas por idade por doença cardiovascular atribuída a IMC elevado, por grupo etário, no Brasil, em 1990 e 2019, e variação percentual das taxas no período.

IMC elevado	1990 Número (II 95%)	1990 Taxa (II 95%)	2019 Número (II 95%)	2019 Taxa (II 95%)	Variação percentual (II 95%)
15-49 anos	11.876,9 (7.042;16.974,1)	15,5 (9,2;22,1)	13.729,8 (10.494,6;16.942)	11,9 (9,1;14,7)	-23,3 (-35,3;2,7)
50-69 anos	25.692,7 (15.086,6;37.700,4)	163,8 (96,2;240,3)	43.871,8 (30.231,8;58.205,9)	108,7 (74,9;144,3)	-33,6 (-42,5;-16,5)
5-14 anos					
70+ anos	15.077,1 (7.374,5;24.799,9)	356,4 (174,3;586,3)	40.905,3 (25.123,3;59.857,6)	312,5 (191,9;457,3)	-12,3 (-28,3;20,2)
Padronizada por idade		58,5 (32,7;89,7)		41,8 (28,1;56,8)	-28,5 (-38,8;-8,6)
Todas as idades	52.646,7 (30.085,3;78.950,7)	35,4 (20,2;53)	98.506,9 (66.815,9;133.940,7)	45,5 (30,8;61,8)	28,5 (11,1;63,2)
Abaixo de 5					

Fonte: Oliveira et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(1):115-373.



Fonte: Oliveira et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(1):115-373.

Figura 3. Mortalidade proporcional por todas as causas atribuídas a IMC elevado, de acordo com grupo etário e sexo, no Brasil, 2019.

REFERÊNCIAS

1. Global Prevalence Obesity and Cardiovascular Disease WHO 2022.
2. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13-27.
3. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic Mediators of the Effects of Body-Mass Index, Overweight, and Obesity on Coronary Heart Disease and Stroke: A Pooled Analysis of 97 Prospective Cohorts With 1·8 Million Participants. Lancet. 2014;383(9921):970-83. doi:10.1016/S0140- 6736(13)61836-X.
4. 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. 2018;72(13):1506-31. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1037.
5. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984–e1010.
6. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386(9989):154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
7. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation: the WHS (Women's Health Study). J Am Coll Cardiol. 2010;55(21):2319-27. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.029.
8. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. Arq Bras Cardiol. 2022; 118(1):115-373
9. Brasil. Ministério da Saúde. VIGITEL BRASIL 2023. Vigilância De Fatores De Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e--protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico/@@download/file.
10. Global Health Data Exchange. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [acesso em: 9 de nov de 2021]. Disponível em: http://ghdx.healt.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

OBESIDADE, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

OBESITY, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION

Adriano Meneghini [1]
Antônio Carlos Palandri Chagas [1,2]

1. Faculdade de Medicina do ABC. Disciplina de Cardiologia. Santo André, SP, Brasil.
2. Universidade de São Paulo. Instituto do Coração. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Antonio Carlos Palandri Chagas
antonio.chagas@incor.usp.br

RESUMO

A obesidade está relacionada ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares, respondendo pelo aumento da taxa de mortalidade em 10 anos em até 2,8 vezes. A elevação do risco de morte por obesidade está associada à presença de hipertensão arterial; diabetes tipo 2 e dislipidemia entre outras comorbidades. O risco de desenvolver doença cardiovascular aumenta a partir do sobrepeso. No Brasil, 22% da população adulta apresenta sobrepeso ou obesidade. A adiposidade abdominal, medida pela circunferência abdominal ou pelo cálculo da relação cintura-quadril, especialmente quando combinados com o aumento dos triglicerídeos plasmático, é mais efetiva para identificar o acúmulo de gordura visceral e o perfil metabólico adverso que o índice de massa corporal isoladamente. Na dependência de sua localização, o tecido adiposo pode ser classificado como visceral e subcutâneo, conforme as características dos adipócitos como branco, marrom e bege. O tecido adiposo deve ser considerado um órgão altamente dinâmico, diferenciado com base na composição celular e na sua localização anatômica. O aumento da adiposidade visceral representa uma das principais causas de desenvolvimento de hipertensão arterial. Em obesos, a expressão do angiotensinogênio encontra-se elevada. O estado inflamatório crônico do tecido adiposo, o estresse oxidativo e a inflamação estão relacionados ao aumento da deposição de gorduras no espaço perivascular, resultando no aumento da liberação de adipocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α, a IL6 e a IL8. A leptina, a adiponectina, a visfatina, a omentina são alguns dos hormônios secretados pelos adipócitos e estão associados à elevação do risco cardiovascular. A remodelação da matriz extracelular influencia a integridade do colágeno e da elastina. Seu mecanismo de ação está relacionado à ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs), a clivagem da elastina e a liberação de fragmentos pró-inflamatórios. A perda das propriedades viscoelásticas dos glicosaminoglicanos da matriz extracelular e as alterações na fibronectina e na integrina promovem a fixação das células do músculo liso vascular à matriz extracelular e contribuem para amentar a rigidez vascular. O consumo aumentado de carboidratos e gorduras saturadas e a diminuição da prática de atividades físicas têm aumentado significativamente a prevalência da obesidade na população mundial.

Descritores: Obesidade; Doenças Cardiovasculares; Hipertensão Arterial Sistêmica.

ABSTRACT

Obesity is related to the increased incidence of cardiovascular diseases, accounting for an increase in the 10-year mortality rate by up to 2.8 times. The increased risk of death from obesity is associated with the presence of high blood pressure; type 2 diabetes and dyslipidemia, and other comorbidities. The risk of developing cardiovascular disease increases when people are overweight. In Brazil, 22% of the adult population is overweight or obese. Abdominal adiposity, measured by abdominal circumference or by calculating the waist-to--hip ratio, especially when combined with increased plasma triglycerides, is more effective in identifying the accumulation of visceral fat and the adverse metabolic profile than body mass index alone. Depending on its location, adipose tissue can be classified as visceral and subcutaneous. And according to the characteristics of adipocytes as white, brown and beige. Adipose tissue should be considered a highly dynamic organ, differentiated based on cellular composition and anatomical location. Increased visceral adiposity represents one of the main causes of hypertension development. In obese people, the expression of angiotensinogen is elevated. The chronic inflammatory state of adipose tissue, oxidative stress and inflammation are related to increased fat deposition in the perivascular space,

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304373-81

resulting in increased release of pro-inflammatory adipokines, such as TNF-α, IL6 and IL8. Leptin, adiponectin, visfatin, omentin are some of the hormones secreted by adipocytes and are associated with increased cardiovascular risk. The remodeling of the extracellular matrix influences the integrity of collagen and elastin, its mechanism of action is related to the activation of matrix metalloproteinases (MMPs), cleavage of elastin and release of pro-inflammatory fragments. The loss of viscoelastic properties of extracellular matrix glycosaminoglycans and changes in fibronectin and integrin promote the attachment of vascular smooth muscle cells to the extracellular matrix and contribute to increasing vascular stiffness. Increased consumption of carbohydrates and saturated fats and reduction in physical activity have significantly increased the prevalence of obesity in the world population.

Keywords: *Obesity; Cardiovascular Disease; Systemic Arterial Hypertension.*

A pandemia de obesidade, um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, levou ao aumento acentuado na incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), de síndrome metabólica (SM), de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e das doenças cardiovasculares (DCV). Quando presentes, essas comorbidades colaboram para a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos, que têm sido associados à obesidade. A mortalidade por DCV em indivíduos com excesso de peso é 1,4 a 2,8 vezes maior que a mortalidade por DCV em indivíduos não obesos e com a mesma faixa etária, em 10 anos de acompanhamento.[1]

O aumento do risco cardiovascular parece ser exclusivo de indivíduos obesos que apresentam outros fatores de risco para ocorrência de doença arterial coronária (DAC), particularmente hipertensão arterial sistêmica (HAS).[2] A análise dos dois últimos ciclos de exames (ciclo 7: 1998–2001; ciclo 8: 2005–2008) do Estudo de coorte longitudinal de base comunitária realizado em Framingham, Massachusetts, mostrou que o enrijecimento progressivo dos grandes vasos centrais do organismo, modificando o padrão de fluxo sanguíneo nos pequenos vasos distais, precede o aumento da pressão arterial sistólica (HAS) e a HAS incipiente. [3]

O sobrepeso, definido em adultos pela presença de índice de massa corporal (IMC) ≥ 25 e < 30 e a obesidade, definida pela presença de IMC ≥ 30 representam o principal fator de risco para o desenvolvimento de inúmeras doenças, principalmente as DCV, o DM2, a HAS, vários tipos de câncer e distúrbios musculoesqueléticos, estando relacionados a elevado número mortes prematuras a cada ano em todo o mundo.[4] Segundo o *"Global Burden of Disease Study"* (GDB), no mundo, 13% dos indivíduos adultos, maiores de 18 anos são considerados obesos e 39% apresentam sobrepeso, com discreta prevalência entre as mulheres. Entre as crianças e adolescentes 18% apresentam obesidade ou sobrepeso. Observa-se ainda que, países com maior renda per capta, apresentam maiores taxas de obesidade.[5]

As DCV representam as principais causas de morte em todo o mundo. O sobrepeso e a obesidade estão intimamente relacionados a comorbidades como HAS e resistência insulínica o que aumenta ainda mais sua incidência. Nos Estados Unidos da América, 42% dos indivíduos adultos são considerados obesos e calcula-se que, no mundo todo, 1,9 mil milhões de adultos têm sobrepeso ou são obesos. Estes números alarmantes, que continuam a aumentar progressivamente, representam um grande fardo econômico e de saúde pública. [6]

Em 2017, cerca de 4,7 milhões de pessoas morreram prematuramente em todo o mundo devido às doenças relacionadas com a obesidade. A título de comparação, este número foi cerca de quatro vezes maior que o número de mortes por acidentes rodoviários e cerca de cinco vezes maior que o número de mortes por SIDA no mesmo período, reforçando o conceito de representar um dos principais problemas de saúde pública do mundo, deixando de ser exclusivo dos países desenvolvidos. Neste mesmo período, 8% das mortes registradas em todo o mundo estavam relacionadas à obesidade, representando um aumento de 4,5% no número de mortes em comparação à 1990.[7]

Em países emergentes, particularmente os países da Europa Oriental, Ásia Central, Norte da África e da América Latina, aproximadamente 15% das mortes prematuras foram atribuídas à obesidade em 2017. Isto se deve, muito provavelmente, a elevada prevalência de obesidade associada a baixa efetividade dos sistemas públicos de saúde, e à ineficácia no tratamento da enfermidade. Na maioria dos países desenvolvidos a mortalidade relacionada à obesidade é de cerca de 9%, o que representa metade das mortes registradas em muitos países em desenvolvimento. Destaques entre os países desenvolvidos, o Japão e a Coreia do Sul apresentam cerca de 5% de taxa de mortalidade prematura relacionada à obesidade. Nos países subdesenvolvidos, particularmente na África Subsaariana a obesidade é responsável por menos de 5% das mortes registradas ao ano. [8] No Brasil, considerando a população maior de 18 anos, cerca de 22% da população é formada por indivíduos obesos, havendo maior prevalência entre as mulheres (25% da população feminina).[5]

A DETERMINAÇÃO DA OBESIDADE

Segundo Wormser et al, as medidas de adiposidade abdominal, como a determinação da circunferência abdominal (CABD) e o cálculo da relação cintura-quadril (RCQ), especialmente quando combinados com o aumento da concentração de triglicerídeos, são melhores para identificar o acúmulo de gordura visceral e o perfil metabólico adverso comparado ao aumento do IMC isoladamente, lembrando que o IMC representa a medida de adiposidade global. O aumento da CABD, da RCQ e do IMC está relacionado ao aumento do risco para ocorrência de DAC e de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Evidenciando assim a importância da redução da adiposidade para o controle e diminuição da incidência destas doenças.[9]

Acredita-se que, a partir da faixa de excesso de peso, indivíduos que apresentam IMC > 24,9 já apresentam riscos substanciais para a saúde sendo um importante determinante de obesidade futura. E, apesar de representar um grave problema de saúde pública e de estar relacionada ao

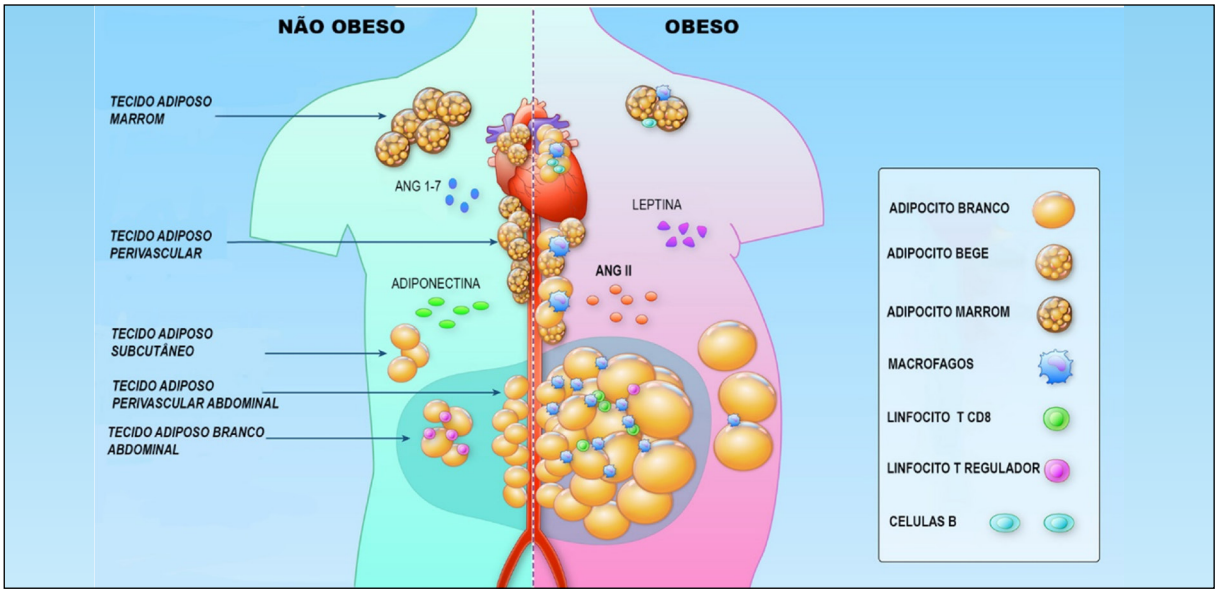


Figura 1. Alterações nos depósitos de tecido adiposo em indivíduos normais e obesos. Com peso corporal normal (esquerda), adipócitos marrons e bege estão localizados ao redor da aorta torácica (TAPV), na região cervical, supraclavicular, axilar, para espinhal, renal e epicárdica e em bebês no depósito interescapular. Essas células têm aparência multilocular e devido à alta densidade de mitocôndrias aparecem marrons. A aorta abdominal e a vasculatura mesentérica são cercadas por adipócitos brancos. Esses adipócitos uniloculares também são encontrados em depósitos adiposos viscerais e subcutâneos. A adiponectina e a angiotensina 1–7 são secretadas pelos adipócitos e têm efeito vasodilatador na vasculatura. No estado magro, o tecido adiposo é preenchido com diferentes células imunológicas importantes para a homeostase, que mudam na instalação da obesidade. Na obesidade (à direita), as células T reguladoras (Treg) são perdidas no tecido adiposo visceral e as células T CD8 inflamatórias e os macrófagos infiltram-se no depósito adiposo visceral, mesentérico e, em menor extensão, subcutâneo. O tecido adiposo termogênico próximo ao coração e à aorta regula negativamente a expressão gênica termogênica e fica infiltrado com células do sistema imunológico. O tecido adiposo marrom clássico está potencialmente protegido contra a infiltração de células imunes induzida pela obesidade. A secreção de fatores vasodilatadores dos adipócitos é regulada negativamente, enquanto a leptina e a angiotensina II (ANGII) são predominantemente secretadas, resultando em elevações da pressão arterial. TAPV, tecido adiposo perivascular; TAB, tecido adiposo branco; ANG II, Angiotensina II; ANG 1–7, Angiotensina 1–7; CD, Cluster de diferenciação. (Crédito da ilustração: Ben Smith). Adaptado de Koenem M. Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. Circ Res. 2021;128(7): 951–968.[6]

aumento das DCV, não foram observadas medidas efetivas para o controle da enfermidade nos últimos anos.[10] Evidências mostraram que o consumo exagerado de alimentos ricos em frutose por mulheres grávidas está relacionado ao desenvolvimento de obesidade na infância e, consequentemente, aumenta o risco de desenvolvimento de DCV na vida adulta.[6] Os mecanismos envolvidos estão relacionados à sinalização prejudicada da insulina, a presença de dislipidemia, a disfunção placentária e alteração na nutrição fetal, além das características epigenéticas que se originam da obesidade materna.[6]

TECIDO ADIPOSO, DEFINIÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E TIPOS

O tecido adiposo (TA) é formado por tecido conjuntivo especializado, estruturalmente constituído por: 1) Matriz extracelular formada por uma fina rede em fibras reticulares, vasos sanguíneos e neurônios amielínicos. 2) Pela fração não vascular do estroma e por células ricas em lípides. 3) Pelos adipócitos. Pode representar 20 a 25% do peso corporal em indivíduos não obesos e saudáveis, e sua função principal é o armazenamento de energia na forma de lípides.

Dependente da sua localização o TA pode ser classificado como Tecido Adiposo Visceral (TAV) e Tecido Adiposo Subcutâneo (TASC). Levando-se em conta o tipo dos adipócitos presentes pode ainda ser dividido em Tecido Adiposo Branco (TAB), tipo predominante em adultos, distribuído principalmente no tecido subcutâneo, Tecido Adiposo Marrom (TAM), tipo predominante em recém-nascidos, crianças e jovens, podendo permanecer em adultos, na forma de gordura perivascular e Tecido Adiposo Bege (TABe) recentemente descoberto e que entremeia ao TAB, constituído por um subtipo de adipócitos marrons, presentes predominantemente na gordura subcutânea, podendo ser observado na gordura visceral. Além do armazenamento de energia o TA também exerce outras funções importantes para a manutenção da homeostasia tais como: isolamento término, proteção dos órgãos internos e produção de hormônios e citocinas.

O TA Marrom (também definido como termogênico), ao contrário do TA branco, está associado a efeitos benéficos na vasculatura. A relação entre o tipo de TA e a sua influência na função vascular torna-se particularmente evidente no contexto do fenótipo heterogêneo do TAPV. O TA deve ser considerado um órgão altamente dinâmico, diferenciado com base na composição celular e na localização anatômica dos depósitos de gordura. A expansão e a remodelação do TA, que ocorrem na instalação da obesidade, afetam os depósitos de tecido adiposo e contribuem para a disfunção vascular e para as DCV.[6]

O aumento do TAV resulta em aumento da infiltração de células imunes na gordura visceral e consequente aumento da secreção de citocinas pró inflamatórios e vasoconstritoras, enquanto a expansão do TASC embora menos prejudicial também contribui participa desta condição. Portanto, o aumento da distribuição de gordura total decorrente do aumento

do peso corporal é uma determinante chave para o aumento do risco para instalação das DCV. [6]

A obesidade visceral inclui expansão disfuncional do TASC e armazenamento ectópico de triglicerídeos (TG) e está intimamente relacionada à elevação do risco para o desenvolvimento de comorbidades. A Hipertrigliceridemia, o aumento de ácidos graxos livres (AGL), a liberação de citocinas pró-inflamatórias, a resistência insulínica, o aumento da síntese e secreção hepática da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), a depuração reduzida de lipoproteínas ricas em TG, o aumento da formação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) pequena e densa e a redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) estão entre as muitas alterações metabólicas relacionadas ao aumento do depósito de gordura visceral.

A idade, o gênero, a predisposição genética e etnia são fatores etiológicos que contribuem para a variação no acúmulo do TAV. Mecanismos específicos são responsáveis pelo aumento do armazenamento de gordura visceral, em situações em que haja balanço energético positivo. O ganho de peso ponderal pode envolver hormônios sexuais, produção de cortisol pelo tecido adiposo abdominal, endocanabinóides, hormônio do crescimento e frutose na dieta. Características específicas dos tecidos adiposos abdominais, tais como tamanho e número de adipócitos, capacidade de resposta lipolítica, capacidade de armazenamento lipídico e produção de citocinas inflamatórias, estão significantemente relacionadas e até são possivelmente determinantes do aumento do risco cardiovascular (RCV) associado à obesidade visceral.

O uso de Pioglitazona, a reposição de estrogênio em mulheres pós-menopausa e a reposição de testosterona em homens com deficiência de andrógeno modulam favoravelmente a distribuição de gordura corporal e diminuem o RCV. No entanto, algumas destas terapias devem ser consideradas no contexto dos seus graves efeitos colaterais. Modificações no estilo de vida que levam à perda de peso induzem a mobilização preferencial da gordura visceral. A medida da circunferência abdominal (CA), e o cálculo do IMC, podem ser úteis para a identificação e manejo de pacientes com sobrepeso ou obesidade e elevado risco cardiovascular.[11]

OBESIDADE, HIPERTENSÃO ARTERIAL E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A associação entre o sobrepeso e a obesidade com HAS e a resistência insulínica aumenta a incidência e a morbimortalidade das DCV, havendo relação positiva entre o aumento progressivo IMC e a elevação do RCV.[6] A relação entre a obesidade e a incidência de DCV foi reexaminada em 5.209 homens e mulheres da coorte original de Framingham e constataram a associação positiva entre a presença obesidade e a elevação do risco de desenvolvimento de HAS e DCV em adultos.[12] Além do mais, o aumento da obesidade infantil tem tornado mais prevalentes as DCV em crianças. Crianças obesas estão predispostas a maior risco de desenvolvimento de DM2, HAS, dislipidemia (DLP), aterosclerose e do desenvolvimento de DCV na vida adulta.[13]

O aumento do peso corporal está diretamente associado ao desenvolvimento de HAS. Quando comparados com indivíduos eutróficos indivíduos obesos apresentaram maior risco de calcificação das artérias coronárias, espessamento da camada íntima das artérias carótidas e hipertrofia ventricular esquerda, mesmo após o ajuste dos demais fatores de risco. A diminuição do peso corporal reduz significativamente a pressão arterial sugerindo haver correlação direta entre o aumento do TA e o risco de desenvolver HAS.[14]

O aumento da adiposidade visceral, representa uma das principais causas de desenvolvimento de HAS essencial em humanos. As modificações no funcionamento renal, desencadeadas pela obesidade, estão relacionadas ao aumento da reabsorção tubular de sódio e água pelos néfrons, diminuição da natriurese e elevação da pressão arterial. Os mecanismos envolvidos na deterioração da função renal e no aumento da pressão arterial em obesos incluem: 1) Compressão mecânica dos rins pela gordura dentro e ao redor dos rins, 2) Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e 3) Aumento atividade do sistema nervoso simpático (SNS).[15]

A ativação do SRAA é secundária à compressão renal, bem como à ativação do sistema nervoso central (SNC). A elevação do peso corporal também causa ativação de receptores de mineralocorticoides independente da aldosterona ou da angiotensina II. Os mecanismos de ativação do SNC relacionados à obesidade ainda não foram totalmente elucidados, mas parecem estar relacionados à ação da leptina sobre a ativação do sistema das melanocortinas cerebrais, ao Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) e aos Hormônios Estimulantes dos Melanócitos (MSH). Com a obesidade prolongada e o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, especialmente lesões renais, a HAS torna-se mais difícil de ser controlar, sendo necessária a associação de vários anti-hipertensivos juntamente com o tratamento das outras comorbidades, tais como DLP, resistência insulínica, diabetes (DM) e a inflamação.[15]

A expressão do angiotensinogênio encontra-se elevada, sendo mais intensa no TAV do que no TASC. Paradoxalmente, em obesos hipertensos a expressão da angiotensina II esta aumentada no TASC em comparação com obesos normotensos. Estudos experimentais mostraram que diminuição do angiotensinogênio nos adipócitos previne o aumento da angiotensina II circulante e bloqueia a elevação da PA sugerindo um impacto direto do angiotensinogênio derivado do TA na pressão arterial.[16] Os níveis de angiotensinogênio plasmático são regulados negativamente pelo co-regulador de transcrição que controla o desenvolvimento de adipócitos marrons (PRDM16). A aldosterona, outro componente do SRAA secretado pelos adipócitos, correlaciona-se positivamente com o IMC. A perda de peso reduz os níveis séricos de aldosterona e reduz a pressão arterial. A resposta do SRAA modificada pela obesidade, age negativamente sobre a musculatura lisa vascular e dificulta a regulação do tônus vascular dependente do endotélio.[17]

Citocinas secretadas pelos diferentes tipos TA foram associadas à regulação da pressão arterial, necessitando ainda de elucidação dos seus mecanismos de ação e do impacto desses fatores na regulação da pressão arterial. A interleucina-33 (IL-33), por exemplo, desempenha papel fundamental na ativação dos eosinófilos no tecido gorduroso, a perda genética ou a redução destes granulócitos, induzida pela obesidade leva a redução da resposta anticontrátil do TAPV.[18]

Evidências mostram que, pacientes hipertensos apresentam de disfunção endotelial, intensificada pelo aumento do

peso corporal. Estudo realizado na Turquia, para investigação da correlação entre marcadores de disfunção endotelial e a aterosclerose utilizando a medida da pressão central de aorta (PCA), da velocidade de onda de pulso (VOP) e o *"aumentation idex"* (AI) em pacientes hipertensos mostrou que o aumento da pressão central da aorta, a VOP, e do AI apresentavam relação positiva com o IMC e com a rigidez arterial.[19]

O risco de desenvolver HAS, DM2; AVC e DCV entre outras doenças aumenta com a severidade da obesidade, tanto em homens quanto em mulheres. A análise dos resultados de 10 anos de seguimento do estudo "*Nurses Health Study*" e do estudo "*Health Professionals Follow-up Study*" mostrou que o risco de desenvolver estas doenças aumentou significantemente com a intensidade do sobrepeso em homens e mulheres. Indivíduos do mesmo sexo com IMC ≥ 18,5 e ≤ 24,9, comparados com seus pares com IMC ≥ 35,0 tinham 20 vezes mais chances de desenvolver DM2 (risco relativo [RR], 17,0; intervalo de confiança [IC] de 95%, 14,2-20,5 para mulheres; RR, 23,4; IC 95%, 19,4-33,2 para homens). Mulheres com sobrepeso, mas não obesas, apresentavam maior probabilidade de desenvolver HAS (RR, 1,7), hipercolesterolemia (RR, 1,1), e DCV (RR, 1,4) comparadas a mulheres magras. Os resultados foram semelhantes nos homens. Além disso, a relação entre o aumento do IMC e o risco de desenvolver doenças crônicas foi evidente mesmo entre adultos com IMC ≥ 22,0 e ≤24,9, sugerindo que o controle do peso corporal visando o IMC entre 18,5 e 21,9 é de capital importância para diminuir risco destas doenças. [20]

O TECIDO ADIPOSO, O ESTADO INFLAMATÓRIO E A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O adipócito é principal tipo de celular do TA. Os adipócitos brancos contêm uma única gota lipídica grande (unilocular) e possuem um pequeno número de mitocôndrias. Os adipócitos marrons, por outro lado, possuem várias gotículas lipídicas multiloculares e contêm muitas mitocôndrias com cristas densas, que expressam exclusivamente a proteína desacopladora-1 (UCP1) na membrana mitocondrial interna. A UCP1 desacopla a fosforilação oxidativa da produção de ATP, resultando, em última análise, na geração de calor (mecanismo termogênico).[21] Mais recentemente, outros mecanismos termogênicos, independentes da UCP1,foram descritos.[22] O Tecido Adiposo (TA) é um órgão dinâmico distribuído por todo o corpo com capacidade quase ilimitada de expansão. Os depósitos lipídicos podem ser definidos pela sua localização, tamanho, composição celular e função.

O tecido adiposo branco (TAB) representa a maior proporção de TA de todo o corpo e pode ser encontrado ao redor dos principais órgãos, dos vasos sanguíneos, na cavidade abdominal e no tecido celular subcutâneo. O TAB armazena o excesso de energia na forma de triglicerídeos, e o aumento do acúmulo de TAB, particularmente em depósitos viscerais, é um importante determinante do risco de distúrbios cardiometabólicos, HAS e DCV.

A distribuição de gordura está relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de DCV. Indivíduos obesos, com maior quantidade de TA visceral apresentam maior prevalência de distúrbios cardiometabólicos, HAS, DLP e resistência insulínica do que indivíduos igualmente obesos com menor depósito de gordura visceral e maior depósito de gordura subcutânea. Portanto, a determinação isolada do IMC não reflete o real risco de DCV conferido pela obesidade.[6]

Em condições de peso corporal normal, adipócitos termogênicos marrons e bege são encontrados ao redor da aorta torácica, na região cervical, supraclavicular, axilar, renal e epicárdica. Esses adipócitos têm aparência multilocular e, devido à alta densidade de mitocôndrias, aparentam a coloração marrons à microscopia. A aorta abdominal e os vasos mesentéricos são cercadas por adipócitos brancos (menor densidade de mitocôndrias no estroma). Esses adipócitos têm aparência uniloculares e estão presentes nos depósitos adiposos viscerais e subcutâneos.

A adiponectina e a angiotensina 1–7 são secretadas pelos adipócitos e têm efeito vasodilatador. No estado magro, o tecido adiposo é preenchido com diferentes células imunológicas, importantes para a manutenção da homeostase, que mudam dramaticamente durante a instalação da obesidade. Os linfócitos T reguladores estão infiltrados no tecido adiposo visceral. Os linfócitos T-CD8 inflamatórios e os macrófagos infiltram-se predominantemente no TA mesentérico e, em menor extensão, no TA subcutâneos. O TA visceral, próximo ao coração e à aorta torácica regula negativamente a expressão termogênica e é infiltrado por células do sistema imunológico.

O TAM representa aproximadamente 4,3% do TA em adultos e pode ser encontrado em depósitos cervicais, supraclaviculares, axilares, mediastinais e abdominais. O TAM está protegido contra a infiltração de células imunológicas induzida pela obesidade. A secreção de fatores vasodilatadores pelos adipócitos é interrompida, enquanto a secreção de leptina e a angiotensina II é intensificada, resultando em elevações da pressão arterial.[15]

Considerando suas diferenças morfológicas e funcionais, é de se esperar que os adipócitos brancos e os adipócitos marrons e bege (termogênicos) tenham origens diferentes. Os adipócitos brancos subcutâneos e viscerais parecem originar-se de populações progenitoras distintas. Adipócitos brancos derivam de células precursoras murais que são CD24, CD3438 e PDGFRα positivos. A gordura marrom clássica ou formada no desenvolvimento do organismo é derivada de um precursor miogênico que expressa Pax7, Engrailed-1 e Myf5 na fase embrionária, antes mesmo do desenvolvimento dos adipócitos brancos . Os adipócitos bege originam-se de uma linhagem de músculo liso vascular. Apesar de suas origens distintas, o desenvolvimento de adipócitos marrons e beges dependem igualmente da ação da proteína co-reguladora transcricional PRDM16, para manutenção de suas funções.[23]

O tecido adiposo visceral (TAV) está intimamente relacionado à resistência insulínica, à DLP e à HAS, independente do tecido adiposo subcutâneo (TASC) e do IMC. Por exemplo, mesmo em indivíduos com IMC normal, o aumento do TAV é extremamente perigoso. Indivíduos magros, portadores de DM2, que apresentam aumento do TAV têm duas vezes mais riscos de morte do que um indivíduo magro não diabético.

Outro depósito de gordura intimamente relacionado com o IMC e a circunferência abdominal é o tecido adiposo epicárdico (TAE), que pode estar bastante aumentado em indivíduos magros. A espessura do TAE está associada ao aumento da insulinemia em jejum, da pressão arterial

diastólica, da doença arterial coronariana e da fibrilação atrial (60, 291, 292, 775). Tal como acontece com o TAV, o TAE secreta vários marcadores pró-inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina seis (IL-6), independentemente do aumento do IMC.[24]

O TA epicárdico está localizado na superfície do miocárdio em contato direto com as artérias coronárias, em condições fisiológicas, a gordura epicárdica fornece substrato energéticos ao coração por apresentar maior capacidade de renovação de ácidos graxos livres do que aos outros depósitos viscerais. Embora a expressão de UCP1 induzida pelo frio não atinja os níveis do TA marrom, o TA epicárdico possui fenótipo termogênico sugerindo ser capaz de regular a temperatura do miocárdio. O TA localizado ao redor das artérias coronárias é formado por adipócitos similares ao TA branco, apesar de expressaram expressão genes marcadores clássicos de gordura marrom, como a UCP1, PRDM16 e CPT1β e de apresentarem menor expressão dos genes adipogênicos como o PPARγ, FABP4 e C/EBPα, e maior expressão das citocinas pró-inflamatórias do que o TA subcutâneo.[6]

Essa discrepância pode ser explicada pelo relato de branqueamento do TA epicárdico após o nascimento, com apenas um subconjunto distinto de células multiloculares positivas para UCP1. O TA epicárdico secreta polipeptídios, como a adiponectina e a adrenomedulina, que apresentam efeitos cardioprotetores, sendo que a baixa expressão da adiponectina no TA epicárdico está associada à hipertensão. Até 20% do peso do coração saudável é formado por tecido adiposo e sua espessura encontra-se aumentada hipertensos.[6]

Em condições patológicas, o TA epicárdico é infiltrado por células imunes que expressam genes pró-inflamatórios, tais como IL-1β, Il-6 e TNF-α o que pode contribuir para alterações estruturais no coração. A gordura epicárdica retirada de enxertos de revascularização miocárdica mostrou menor expressão de adiponectina em comparação com outros depósitos adiposos viscerais e aumento acentuado na expressão de CD45, sugerindo aumento da infiltração de células imunes.[6]

Para manutenção da homeostase do depósito de TA, sinalizadores celulares e humorais ativam a neoformação arterial a fim de promover a perfusão adequada para o crescimento do tecido. Estudos experimentais mostraram que a angiogênese é insuficiente para manter a oxigenação de todos os adipócitos levando à hipóxia local. Acredita-se que o fluxo sanguíneo insuficiente no TA possa aumentar à resistência insulínica através de efeitos sobre a inflamação, expressão de adipocinas e/ou diferenciação dos adipócitos.[25]

Além dos depósitos viscerais o TA também está localizado ao redor da maioria dos grandes vasos sanguíneos, incluindo a aorta e os vasos mesentéricos, mas não a vasculatura pulmonar e cerebral ou a microcirculação. O tecido adiposo perivascular (TAPV) está localizado ao redor dos vasos sanguíneos sendo responsável pela proteção mecânica e regulação do tônus dos vasos sanguíneos. [26] O TAPV está relacionado ao desenvolvimento de HAS, disfunção endotelial e anormalidades vasculares observadas na obesidade. O TAPV normalmente secreta mediadores vasodilatadores, incluindo a adiponectina e outras substâncias, ainda não totalmente caracterizadas, que atuam nos canais de potássio (K+), e que exercem atividade anticontrátil promovendo o relaxamento vascular. No entanto, no contexto da obesidade e da resistência insulínica, o stress oxidativo e a inflamação aumentam com o aumento da deposição de gorduras no espaço perivascular, resultando assim no aumento da liberação de adipocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF-α, a IL6 e a interleucina oito (IL8), levando ao aumento da resistência vascular à insulina, diminuição do relaxamento e aumento da rigidez vascular. A IL-6 e o TNF-α também são responsáveis pela atenuação da vasodilatação das artérias mesentéricas.[27]

Em uma subanálise do estudo de Framingham, 3001 indivíduos foram submetidos a tomografia computadorizada para determinação das dimensões da aorta e da gordura periaórtica, observou-se que o aumento do volume do TAPV está associado com aumento das dimensões da aorta torácica e abdominal e com o aumento da rigidez arterial, mesmo após ajuste para idade e outros fatores de risco para DCV, incluindo IMC e volume do TAV.[28]

O estado inflamatório crônico observado no tecido adiposo, particularmente no TAV está intimamente relacionada ao desenvolvimento das DCV. Entender a remodelação dos depósitos de TA, que ocorre na obesidade é de capital importância para a prevenção da progressão da doença. A expansão do tecido adiposo está relacionada ao aumento do volume dos adipócitos existentes (hipertrofia) ou ao aumento do número de adipócitos (hiperplasia).[29] A composição das células imunes nos diferentes depósitos de TA mostra alterações dinâmicas. Os macrófagos do TA aumentam na obesidade e a sua ablação melhora a sensibilidade à insulina e reduz a inflamação. O recrutamento e a proliferação de macrófagos pró-inflamatórios durante a obesidade são mais evidentes no TA visceral do que no TA subcutâneo. A obesidade causa ainda diminuição dos linfócitos T CD4 e o aumento dos linfócitos T CD8 do TA visceral. Essas variações na infiltração de células imunes entre TA visceral e subcutâneo resultam em um ambiente inflamatório sustentado que pode contribuir para o desenvolvimento das DCV.[30]

O TECIDO ADIPOSO E OS HORMONIOS DERIVADOS

A leptina, uma proteína produzida pelo tecido adiposo que no SNC diminuindo o apetite e aumentando o gasto energético. A leptina funciona como sinalizador aferente de um ciclo de feedback negativo que mantém a massa de TA estável. A administração endovenosa de leptina aumenta a liberação de norepinefrina e a atividade nervosa simpática para o tecido TAM. A leptina também aumenta a atividade nervosa simpática em outros órgãos incluindo rins e suprarrenais. Segundo Haynes, a administração crônica de leptina no SNC aumenta a PA e a frequência cardíaca (FC) em animais de experimentação. Contudo, a leptina tem ações cardiovasculares adicionais que podem se contrapor à vasoconstrição secundária a estimulação simpática. Essas ações incluem natriurese, sensibilização à insulina, vasodilatação dependente do endotélio e angiogênese.[31] Diferentemente do angiotensinogênio, a expressão da leptina é maior no TASC do que no TAV, sendo mais intensa quanto maiores forem os adipócitos. Os efeitos vasodilatadores, secundários a ação da leptina, ocorrem por mecanismo independentes do óxido nítrico (NO).[32]

A leptina é considerada o elo entre a obesidade e o

aumento da pressão arterial. O bloqueio da ação da leptina foi capaz de reduzir a pressão arterial tanto em estudos experimentais quanto em ensaios clínicos em humanos, sugerindo que defeitos na sinalização da leptina podem proteger contra a hipertensão associada à obesidade. Simons et al., mostraram que, roedores que desenvolveram obesidade induzida por dieta apresentavam níveis elevados de leptina e aumentos concomitantes na frequência cardíaca e na pressão arterial. Conclui-se portanto que a leptina é a ligação entre obesidade e aumento da pressão artéria. A leptina atua através do hipotálamo dorso medial para aumentar a pressão arterial. O bloqueio da sinalização da leptina reduz a pressão arterial em ratos obesos. [33]

Humanos com defeitos na sinalização da leptina estão protegidos da hipertensão relacionada à obesidade.[34] A obesidade induzida pela dieta é mediada pelo aumento na atividade simpática estimulado pela leptina[33] e o bloqueio de anticorpos da leptina ou a inibição dos receptores de leptina nos neurônios hipotalâmicos normalizaram a pressão arterial em roedores obesos.[34] De acordo com Simons et al, camundongos deficientes em leptina e humanos com mutações funcionais na leptina ou no receptor de leptina apresentam pressão arterial mais baixa, mesmo quando desenvolvem da obesidade grave.[33]

Considerando-se que a sinalização reduzida da leptina leva à melhora a pressão arterial em camundongos, a obesidade resistente à leptina deve ser benéfica em relação à elevação da pressão arterial. Bravo et al., mostraram que a resistência à leptina afeta seletivamente os neurónios hipotalâmicos reguladores da ingestão de alimentos, ao mesmo tempo que afeta outros circuitos neuronais em menor extensão, o que poderia explicar como os indivíduos obesos não apresentam efeitos benéficos sobre a pressão arterial quando são resistentes à leptina. [6,35]

A resistina, uma citocina derivada dos adipócitos e dos monócitos, está aumentada no TAV, no TAE e no TAPV e tem sua expressão aumentada em indivíduos diabéticos e hipertensos. Em obesos sua expressão encontra-se particularmente elevada. Em pacientes hipertensos e não diabéticos os níveis de resistina não está relacionado com a pressão arterial, indicando uma conexão mais complexa entre obesidade, resistência insulínica e regulação da pressão arterial pela resistina.[36]

A visfatina é uma proteína produzida no TAV e no TAPV, sua produção é induzida pela expressão do fator 1 alfa induzido por hipóxia (HIF1α) devida a hipóxia celular observada com o aumento do tecido adiposo, e está associado à inflamação e a disfunção endotelial. A visfatina é produzida pelos macrófagos do tecido adiposo e seu papel na regulação da pressão arterial pode ser consequência da infiltração de células imunológicas no TAV.[37]

A adiponectina é um hormônio secretado pelo TA e desempenha papel significativo em distúrbios metabólicos, tais como obesidade, DM 2, doença arterial coronária (DAC) e síndrome metabólica (SM), por provocar melhora da sensibilidade a insulina. A adiposidade visceral correlaciona-se inversamente com a secreção de adiponectina, enquanto a adiposidade subcutânea não afeta sua secreção. Em indivíduos obesos e hipertensos que naturalmente apresentam níveis séricos de adiponectina reduzidos, a modificação dos hábitos de vida e o tratamento com anti-hipertensivos levam ao aumento dos níveis de adiponectina e a melhora da pressão arterial.[38]

Níveis mais baixos de adiponectina elevam o risco de desenvolvimento de HAS independente da distribuição da gordura corporal. Estudos experimentais mostraram que camundongos que não produziam adiponectina, quando alimentados com dieta rica em sal desenvolveram elevação da pressão arterial que foi revertida pela administração de adiponectina. A elevação da pressão arterial foi associada à redução do oxido nítrico sintetase endotelial (eNOS) e da prostaglandina I2 sintase (PGI2), indicando um papel da adiponectina na vasodilatação mediada pelas células endoteliais.[39]

A omentina é uma adipocina expressa principalmente no TAV e suas ações incluem aumento da captação e do transporte de glicose estimulados pela insulina e ativação da proteína quinase B (AKT), uma das proteínas que participam da sinalização da insulina. Assim como a adiponectina, ela está reduzida na obesidade e seu aumento é estimulado pela redução do peso corporal. Estudos in vitro demonstraram que a administração de omentina produz vasodilatação em artérias mesentéricas isoladas de ratos, possivelmente mediados por mecanismos dependentes do óxido nítrico (NO) além de suprimir a liberação de mediadores inflamatórios em vários tipos de células vasculares e induzir o aumento dos níveis de adiponectina, resultando na regulação indireta da PA.[40]

Estudos ex vivo demonstraram que a perda da função do TAVP está relacionada a redução da biodisponibilidade da adiponectina e da produção de NO derivado dos adipócitos. Estudos demonstraram que a adiponectina e o NO são liberados pela ativação dos adrenoreceptores β3, expressos nos adipócitos, pela ação das catecolaminas sanguíneas, e identificaram os eosinófilos como uma nova fonte desses mediadores. Concluindo que os eosinófilos do tecido adiposo desempenham papel fundamental na regulação da contratilidade vascular pelo TAPV.[41]

OBESIDADE E O ENRIJECIMENTO ARTERIAL

O enrijecimento arterial também representa importante fator de risco para o desenvolvimento das DCV. O enrijecimento da parede da aorta leva ao aumento as forças hemodinâmicas pulsáteis que são prejudiciais à microcirculação em órgãos altamente perfundidos, como coração, cérebro e rim. O enrijecimento arterial precede e pode contribuir para o desenvolvimento da HAS, embora os mecanismos envolvidos ainda sejam desconhecidos. Weisbrod et al., utilizando modelo de obesidade induzido por dieta, demostraram que a rigidez arterial, avaliada in vivo, se desenvolve um mês após o início da dieta e precede o desenvolvimento da HAS em até cinco meses. Camundongos obesos apresentavam inflamação na gordura visceral e na aorta e a perda de peso normalizou a PA e reverteu o enrijecimento arterial. Estes resultados reforçam a hipótese de que a rigidez arterial é a causa, e não a consequência, da HAS.[42]

A ativação do receptor de mineralocorticoide do canal de sódio epitelial (ENaC) nas células endoteliais leva ao enrijecimento endotelial induzido pela aldosterona e a diminuição do relaxamento vascular mediado pelo NO. Evidências mostram que a obesidade induzida pela dieta leva a diminuição da expressão e a ativação da proteína quinase α ativada por AMP

(AMPKα) e da sirtuína 1 (SIRT1), resultando na inativação da eNOS. Portanto, a ativação do ENaC contribui para o aumento da rigidez vascular, e para a diminuição do relaxamento vascular mediado pelo NO devido à inibição da eNOS, da AMPKα e da SIRT1, aumentando o estresse oxidativo.

Estudos experimentais com camundongos submetidos à uma dieta rica em carboidratos e gorduras saturadas, apresentavam em vasos periféricos e centrais diminuição da vasodilatação arterial dependente do endotélio e da fibrose da aorta, além de aumento do estresse oxidativo e da expressão vascular de ENaC. Conclui-se que a obesidade induzida foi responsável pela intensificação da resposta inflamatória, pela redução atividade da eNOS e pela diminuição da produção e biodisponibilidade de NO. As anormalidades induzidas pela dieta hipercalórica, tais como a remodelação, a fibrose vascular e a fibrose cardíaca, foram atenuadas em camundongos que não apresentavam ENaC.[43]

A remodelação da matriz extracelular, influencia a integridade do colágeno e da elastina e contribui para a rigidez vascular. A ativação das metaloproteinases da matriz (MMPs) promove a clivagem da elastina e a liberação de fragmentos pró-inflamatórios causando o aumento da rigidez vascular. A perda das propriedades viscoelásticas dos glicosaminoglicanos da matriz extracelular acompanhada de alterações na expressão da fibronectina e da integrina também levam ao aumento da rigidez vascular ao promoverem a fixação das células do músculo liso vascular à matriz extracelular. O aumento da rigidez vascular também pode ser explicado pela deposição de micropartículas calcificadas ou pela formação "in situ" de microcalcificações vasculares. A ativação do canal endotelial de sódio (Na+) pela aldosterona e pela insulina também pode levar ao enrijecimento vascular, pela diminuição na síntese de NO e consequente fibrose vascular.[44]

Em casos isolados, a redução de peso corporal levou a diminuição da rigidez arterial, que foi parcialmente explicada pela perda da adiposidade corporal total e abdominal, sugerindo a possibilidade de reversão da rigidez. Assim, a distensibilidade arterial pode ser considerada como uma medida de saúde vascular e a progressão para o enrijecimento arterial pode ser vista como um biomarcador para prever eventos cardiovasculares futuros. [45] O enrijecimento da aorta e de seus principais ramos decorre do envelhecimento do organismo e da obesidade, independentemente da presença de doença aterosclerótica. Mitchell et al. demonstraram que a rigidez da parede arterial é um preditor independente de eventos cardiovasculares, mesmo após ajuste para fatores de risco como idade, sexo, IMC e PA.[46]

A HAS está associada ao aumento da rigidez arterial, acredita-se que a remodelação e o enrijecimento da aorta seja um processo adaptativo visando aumentar a relação entre a espessura da parede arterial e o lúmen vascular para suportar o aumento da tensão parietal que ocorre com a elevação da PA. No entanto, um grande estudo populacional longitudinal mostrou que a rigidez arterial precede o aumento na pressão arterial sistólica (PAS) e a hipertensão incipiente.[3]

Contrariamente, Najjar et al., mostraram que a medida da pressão arterial inicial não foi preditiva do enrijecimento aórtico em averiguações rotineiras da PA, em indivíduos acompanhados por período de 4 a 10 anos, embora as alterações hemodinâmicas induzidas pelo aumento da rigidez arterial estivessem implicadas no desenvolvimento da HAS.[47]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, o aumento do consumo de carboidratos e gorduras saturadas além da diminuição progressiva da prática de atividades físicas, observadas nas últimas décadas, tem aumentado significantemente a prevalência da obesidade, mesmo entre jovens e crianças. E este fenômeno é observado em todo o mundo.

Fatores ambientais modulando fatores genéticos e epigenéticos promovem o aumento do acúmulo do tecido adiposo visceral e subcutâneo levando à maior incidência das DCV relacionadas. O comprometimento da resposta vascular mediada pelo NO produzido pelo endotélio, leva à rigidez vascular e, consequentemente, inicia o processo de instalação de HAS e das DCV relacionada à obesidade. Mulheres, que naturalmente apresentam proteção hormonal na fase pré menopausa, quando desenvolvem obesidade perdem a proteção contra DCV. Os estudos evidenciaram que, em mulheres obesas, a ativação dos receptores de insulina e do ENaC são importantes na patogênese da rigidez vascular e consequentemente aumentam o risco para desenvolvimento de HAS e DCV, entre outras doenças. [48]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERENCIAS

1. Leopold JA. Cellular and molecular mechanisms of arterial stiffness associated with obesity. Hypertension. 2013;62(6):1003-4.
2. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE, Poirier P, Eckel RH, Howard BV, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2009;119(25):3263-71.
3. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA. 2012;308(9):875-81
4. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. Popul Health Metr. 2012;10(1):22
5. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental, and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1923-94
6. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. Circ Res. 2021;128(7):951-68.
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1135-59.
8. Ritchie H, Roser M. Obesity. When did obesity increase? How do rates vary across the world? What is the health impact?. 2017. Disponível em: https:// https://ourworldindata.org/obesity.

9. Emerging Risk Factors Collaboration: Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet. 2011;377(9771):1085-95.
10. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766-81.
11. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev. 2013;93(1):359-404.
12. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968-77.
13. Cote AT, Harris KC, Panagiotopoulos C, Sandor GG, Devlin AM. Childhood obesity and cardiovascular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1309-19.
14. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. Ann Intern Med. 2001;134(1):1-11.
15. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116(6):991-1006.
16. Giacchetti G, Faloia E, Sardu C, Camilloni MA, Mariniello B, Gatti C, et al. Gene expression of angiotensinogen in adipose tissue of obese patients. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24(Supl 2):S142-3.
17. Dall'Asta C, Vedani P, Manunta P, Pizzocri P, Marchi M, Paganelli M, et al. Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(2):110-4.
18. Saxton SN, Whitley AS, Potter RJ, Withers SB, Grencis R, Heagerty AM. Interleukin-33 rescues perivascular adipose tissue anticontractile function in obesity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2020;319(6):H1387-H97.
19. Selcuk A, Bulucu F, Kalafat F, Cakar M, Demirbas S, Karaman M, et al. Skinfold thickness as a predictor of arterial stiffness: obesity and fatness linked to higher stiffness measurements in hypertensive patients. Clin Exp Hypertens. 2013;35(6):459-64.
20. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med. 2001;161(13):1581-6.
21. Klaus S, Casteilla L, Bouillaud F, Ricquier D. The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. Int J Biochem. 1991;23(9):791-801.
22. Roesler A, Kazak L. UCP1-independent thermogenesis. Biochem J. 2020;477(3):709-25.
23. Berry R, Rodeheffer MS. Characterization of the adipocyte cellular lineage in vivo. Nat Cell Biol. 2013;15(3):302-8.
24. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. Circulation. 2003;108(20):2460-6.
25. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, Vilà L, Tafuro S, Muñoz S, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. Diabetes. 2012;61(7):1801-13.
26. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. Physiol Rev. 2019;99(4):1701-63.
27. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(6):364-76. doi:10.1038/nrendo.2014.44.
28. Thanassoulis G, Massaro JM, Corsini E, Rogers I, Schlett CL, Meigs JB, et al. Periaortic adipose tissue and aortic dimensions in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2012;1(6):e000885.
29. Cildir G, Akıncılar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. Trends Mol Med. 2013;19(8):487-500.
30. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nat Med. 2012;18(3):363-74.
31. Haynes WG. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2000;2(3):311-8.
32. Nakagawa K, Higashi Y, Sasaki S, Oshima T, Matsuura H, Chayama K. Leptin causes vasodilation in humans. Hypertens Res. 2002;25(2):161-5.
33. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, Allen AM, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. Cell. 2014;159(6):1404-16.
34. Mark AL, Correia M, Morgan DA, Shaffer RA, Haynes WG. State-of-the-art-lecture: Obesity-induced hypertension: new concepts from the emerging biology of obesity. Hypertension. 1999;33(1 Pt 2):537-41.
35. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. Vasc Health Risk Manag. 2006;2(2):163-9.
36. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J, Ochi M, et al. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. Hypertension. 2008;51(2):534-9.
37. Gunes F, Akbal E, Cakir E, Akyurek O, Altunbas M, Ozbek M. Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients. Intern Med. 2012;51(6):553-7.
38. Reneau J, Goldblatt M, Gould J, Kindel T, Kastenmeier A, Higgins R, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. PLoS One. 2018;13(6):e0198889.
39. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. Hypertension. 2003;42(3):231-4.
40. Brunetti L, Leone S, Orlando G, Ferrante C, Recinella L, Chiavaroli A, et al. Hypotensive effects of omentin-1 related to increased adiponectin and decreased interleukin-6 in intra-thoracic pericardial adipose tissue. Pharmacol Rep. 2014;66(6):991-5.
41. Withers SB, Forman R, Meza-Perez S, Sorobetea D, Sitnik K, Hopwood T, et al. Eosinophils are key regulators of perivascular adipose tissue and vascular functionality. Sci Rep. 2017;7:44571.
42. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. Hypertension. 2013;62(6):1105-10.
43. Sowers JR, Habibi J, Aroor AR, Yang Y, Lastra G, Hill MA, et al. Epithelial sodium channels in endothelial cells mediate diet-induced endothelium stiffness and impaired vascular relaxation in obese female mice. Metabolism. 2019;99:57-66.
44. Leopold JA. Cellular and molecular mechanisms of arterial stiffness associated with obesity. Hypertension. 2013;62(6):1003-4.
45. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. Hypertension. 2012;60(2):518-22.
46. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11.
47. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Am Coll Cardiol. 2008;51(14):1377-83.
48. Templeton A. Obesity and Women's Health. Facts Views Vis Obgyn. 2014;6(4):175-6.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

OBESIDADE E DIABETES

OBESITY AND DIABETES

Clique para acessar
o Podcast

Mariana Pinheiro Xerfan Corso[1]
Marjorie Hayashida Mizuta[2,3]
Fabiana Cordeiro Juliani[4]
Viviane Zorzanelli Rocha[2]

1. Instituto do Coração (InCor). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Departamento de Cardiopneumologia. São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração (InCor). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Unidade Clínica de Lípides. São Paulo, SP, Brasil.
3. Instituto do Coração (InCor). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Centro de Medicina de Precisão em Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.
4. Instituto do Coração (InCor). Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Laboratório de Metabolismo e Lípides. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Mariana Pinheiro Xerfan Corso
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44
Cep: 05403-000. São Paulo, SP, Brasil.
mpxerfan@usp.br

RESUMO

O excesso de peso, resultante de fatores genéticos, comportamentais e socioeconômicos, tornou-se uma preocupação global, afetando mais de 1,9 bilhão de indivíduos, com uma prevalência que triplicou desde 1975. Paralelamente, o diabetes tipo 2 segue a mesma trajetória preocupante. Globalmente, estima-se que 463 milhões de adultos vivam com diabetes, número que deve aumentar para 578 milhões até 2030. O índice de massa corpórea (IMC) é uma ferramenta valiosa para avaliar a obesidade em escala populacional, mas apresenta limitações. Estudos recentes destacam a adiposidade abdominal como indicador independente de morbimortalidade, especialmente quando combinada ao IMC elevado. A obesidade é um fator central na gênese de inúmeras desordens, incluindo a resistência à insulina, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, distúrbios imunológicos e a doença hepática gordurosa. Além de armazenar energia, o tecido adiposo é um órgão ativo, desempenhando papel central na regulação metabólica através da secreção de uma gama de mediadores. O ganho de peso induz mudanças no seu perfil secretório, particularmente aumento da produção de mediadores inflamatórios, desencadeando inflamação sistêmica e disfunção metabólica. Macrófagos ativados contribuem para esse processo, evidenciando a interconexão entre obesidade, inflamação e resistência à insulina. A perda de peso sustentada, alcançada por meio de mudanças no estilo de vida, atividade física e dieta equilibrada, é fundamental. No entanto, a cirurgia bariátrica e terapias medicamentosas, como o uso de análogos do GLP-1, mostram-se promissoras e necessárias em significativa parcela dos casos. O tratamento da obesidade não apenas melhora a saúde metabólica, mas também impacta positivamente o controle do diabetes.

Descritores: Obesidade; Diabetes; Inflamação; Aterosclerose; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

Overweight, resulting from genetic, behavioral, and socioeconomic factors, has become a global concern, affecting over 1.9 billion individuals, with a prevalence that tripled since 1975. Similarly, type 2 diabetes follows the same alarming trajectory. Globally, it is estimated that 463 million adults live with diabetes, a number expected to increase to 578 million by 2030. Body mass index (BMI) is a valuable tool for assessing obesity on a population scale, but it has limitations. Recent studies highlight abdominal adiposity as an independent indicator of morbimortality, especially when combined with BMI. Obesity is a central factor for numerous disorders, including insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, immunological disorders, and fatty liver disease. In addition to storing energy, adipose tissue is an active organ, playing a central role in metabolic regulation through secretion of several mediators. Weight gain induces changes in its secretory profile, particularly increasing production of inflammatory mediators, leading to systemic inflammation and metabolic dysfunction. Activated macrophages contribute to this process, highlighting the interconnection between obesity, inflammation, and insulin resistance. Sustained weight loss, achieved through lifestyle changes, physical activity, and a balanced diet, is crucial. However, bariatric surgery and drug therapies, such as GLP-1 analogs, are promising and needed in a significant number of cases. Obesity treatment does not only improve metabolic health but also positively impacts diabetes control.

Keywords: *Obesity; Diabetes; Inflammation; Atherosclerosis; Cardiovascular Diseases.*

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE NO MUNDO E NO BRASIL

No cenário contemporâneo, a obesidade e o diabetes emergiram como duas pandemias que impõem desafios prementes e exigem soluções imediatas. De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, identificado por um índice de massa corporal (IMC) $\geq$ 30 kg/m^2.[1] A obesidade está intrinsecamente ligada a uma série de consequências adversas nos campos clínico, psicológico e social.[2] Um exemplo flagrante dessa associação é a estreita relação entre a obesidade e o diabetes tipo 2, o tipo mais comum de diabetes. O diabetes tipo 2 atua como um fator significativo no agravamento dos riscos à saúde e no aumento das taxas de morbidade relacionadas à obesidade.[3]

Conforme as diretrizes da Associação Americana de Diabetes (ADA), o diabetes tipo 2 é uma condição caracterizada por múltiplos fatores. Isso inclui resistência à insulina, diminuição gradual na produção de insulina pelas células beta do pâncreas e modificações na liberação de incretinas.[4] Esses mecanismos subjacentes se refletem nas características clínicas da resistência à insulina, como a presença de hipertrigliceridemia.[5] No entanto, a complexidade do diabetes tipo 2 vai além dos aspectos metabólicos. Está associado a um risco significativamente aumentado de eventos cardiovasculares, como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença vascular periférica (DVP).[6,7]

Neste contexto, o presente artigo propõe-se a investigar a relação existente entre a obesidade e o diabetes com ênfase na identificação de estratégias de prevenção e nos desafios associados à gestão dessas condições. Além disso, destacamos a relevância de terapias para controle da pressão arterial, colesterol e glicemia, bem como a importância da cessação do tabagismo.

EPIDEMIA DA OBESIDADE E DO DIABETES

A epidemia da obesidade e do diabetes é um problema crescente tanto no mundo quanto no Brasil, e está associada a uma série de desafios de saúde pública. A obesidade, caracterizada pelo excesso de gordura corporal, resulta de uma combinação de fatores genéticos, comportamentais, socioeconômicos e ambientais.[8] Por sua vez, o diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crônica que se manifesta por níveis elevados de glicose no sangue, seja devido à falta de insulina (no diabetes tipo 1) ou à resistência à insulina e produção insuficiente de insulina (no diabetes tipo 2).[4]

Obesidade no mundo e no Brasil

A obesidade emergiu como uma epidemia global nas últimas décadas e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016, o número de indivíduos com excesso de peso ultrapassou a marca de 1,9 bilhão. Naquela ocasião, aproximadamente 13% da população adulta mundial (11% dos homens e 15% das mulheres) era obesa. Traduzindo esses percentuais em números absolutos, mais de 650 milhões de pessoas apresentavam obesidade. Estima-se que a obesidade tenha triplicado desde 1975, tornando-se uma das principais causas globais de morbidade e mortalidade.[9]

Nos últimos anos, uma tendência alarmante de sobrepeso e obesidade tem afetado crianças e adolescentes em todo o mundo. De acordo com dados suplementares divulgados pela OMS, entre 1975 e 2016, a incidência dessas condições em indivíduos de 5 a 19 anos mais do que quadruplicou, saltando de 4% para alarmantes 18%. O fenômeno não faz distinção de gênero, afetando meninos e meninas de maneira similar.[9,10] A crescente prevalência do excesso de peso em países de baixa e média renda está se equiparando ao que antes era percebido como um desafio exclusivo das nações mais prósperas. Nesses países, o ritmo de aumento tem sido alarmante, superando em mais de 30% a taxa observada em países desenvolvidos, especialmente em áreas urbanas.[11]

No Brasil, essa tendência se refletiu com aumento de 72% na prevalência de obesidade ao longo dos últimos anos, passando de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019. Com base nos dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a taxa de sobrepeso em adultos atingiu 55,4%, com ligeira predominância entre homens (57,1%) em comparação com as mulheres (53,9%). Quanto à obesidade, ela afeta homens (18,7%) e mulheres (20,7%) em proporções semelhantes, com incidência total de 19,8%. Adicionalmente, essa pesquisa constatou que a obesidade tem propensão a reduzir à medida que o nível de escolaridade aumenta.[12]

O relatório público do Sistema Nacional de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), divulgado em 2021, mostrou que uma parcela significativa das crianças e dos adolescentes atendidos na Atenção Primária à Saúde (APS) está enfrentando problemas de excesso de peso. Segundo estes dados, 15,8% das crianças menores de cinco anos e 33,9% das crianças entre cinco e nove anos estão acima do peso. Dentre essas, 7,6% das crianças com menos de cinco anos e 17,8% das crianças entre cinco e nove anos foram classificadas como obesas de acordo com o IMC para idade. Quanto aos adolescentes, 32,7% deles apresentavam sobrepeso, enquanto 13,0% obesidade. [11,13]

Diabetes no mundo e no Brasil

Seguindo o mesmo padrão epidemiológico da obesidade, o diabetes tipo 2 tornou-se uma crescente preocupação de saúde e de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2019, havia cerca de 463 milhões de adultos vivendo com diabetes em todo o mundo, um número que deve aumentar significativamente nas próximas décadas. Estima-se que até 2030, cerca de 578 milhões de pessoas, ou 10,2% da população global, viverão com diabetes. Olhando ainda mais adiante, em 2045, a projeção é que 700 milhões de indivíduos, ou 10,9% da população mundial, enfrentarão essa condição.[14]

Essa tendência alarmante parece não ser uniforme em todas as regiões. A prevalência do diabetes é mais acentuada em áreas urbanas, atingindo 10,8%, em comparação com as áreas rurais, onde é de 7,2%. Além disso, países de alta renda enfrentam uma maior prevalência, atingindo 10,4%, enquanto em países de baixa renda, essa taxa é significativamente mais baixa, situando-se em 4,0%.[15]

No Brasil, há um crescente aumento na prevalência do diabetes tipo 2, como comprovam os dados do Vigitel em

2019. Conforme essas informações, 7,4% da população do país relatou apresentar essa forma de diabetes.[12] Nos últimos anos, a prevalência dessa doença aumentou de maneira significativa, passando de 5,5% para 8,9%. Esse aumento mostrou-se ser mais pronunciado entre as mulheres, os idosos e indivíduos com menor escolaridade. Essa tendência preocupante está intrinsecamente ligada ao estilo de vida, sendo fortemente influenciada por uma dieta inadequada, falta de atividade física e a presença de obesidade.[16]

EXPLORANDO O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

O risco de mortalidade por todas as causas apresenta um aumento de aproximadamente 30% a cada acréscimo de 5 kg/m^2 no IMC, especialmente em indivíduos com um IMC > 25 kg/m2.[17] Popularmente conhecido como Índice de Quetelet, o IMC emerge como uma ferramenta valiosa em escala populacional para avaliar sobrepeso e obesidade, com aplicabilidade a ambos os sexos e todas as faixas etárias em adultos.[14] No entanto, é essencial compreendê-lo como uma orientação aproximada, pois pode variar no reflexo do percentual de gordura entre diferentes indivíduos.[9]

Apesar das limitações do IMC na avaliação da distribuição geral de gordura corporal, estudos observacionais recentes evidenciam consistentemente que a adiposidade abdominal atua como um indicador independente de morbidade e mortalidade.[18-21] A combinação da medida da circunferência da cintura com o IMC é recomendada como uma abordagem prática para o controle da obesidade.[22] Estudos de randomização mendeliana recentes aprofundam ainda mais essas conclusões, enfatizando a circunferência da cintura como um fator causal sólido e independente, corroborando as associações anteriormente estabelecidas com a doença arterial coronária (DAC), o AVC, e o diabetes tipo 2.[23,24]

IMC e Diabetes: Uma Perspectiva Multicultural

De maneira geral, o IMC ≥ 25 kg/m^2 é tido como fator de risco para o desenvolvimento do diabetes.[25] No entanto, alguns grupos étnicos podem ser favorecidos por abordagens personalizadas, como é o exemplo das populações asiáticas. A análise de dados de 1.663 asiático-americanos com idade ≥ 45 anos, sem histórico prévio de diabetes, provenientes de estudos populacionais e comunitários, revelou que o valor de IMC mais adequado para identificar diabetes tipo 2 deve estar entre 23 e 24 kg/m^2.[26] Este limite é reconhecidamente mais eficaz, pois os asiáticos manifestam o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em níveis de IMC mais baixos. A OMS também sugeriu que o IMC ≥ 23 kg/m^2 deve ser usado para definir risco aumentado em indivíduos asiáticos, refletindo a necessidade de critérios específicos para esta população.[27]

Além disso, há evidências sugerindo que outros grupos étnicos podem se beneficiar de pontos de corte de IMC mais baixos. Em um extenso estudo de coorte multiétnica envolvendo 59.824 indivíduos não diabéticos com idade ≥ 30 anos, observou-se que sul-asiáticos, chineses e negros apresentaram taxas de incidência de diabetes mais elevadas, desenvolvendo a condição em idades mais precoces e em faixas de IMC inferiores se comparados aos seus pares brancos.[14] Essas nuances ressaltam a importância de levar em consideração a diversidade étnica ao estabelecer diretrizes de saúde e ao diagnosticar condições como o diabetes.

FISIOPATOLOGIA DAS COMPLICACOES METABÓLICAS DA OBESIDADE

Reconhecimento do tecido adiposo como órgão endócrino

A obesidade, hoje considerada uma epidemia mundial, é um fator de risco pivotal para o desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), distúrbios imunológicos e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), além de vários tipos de neoplasias.[28] Devido a uma fisiopatologia complexa, obviamente a obesidade não pode ser simplesmente considerada como exclusivamente advinda de desequilíbrio energético entre a ingestão e o gasto calórico. A interação entre o metabolismo da glicose/insulina, tecido adiposo e imunidade/inflamação vem sendo fortemente implicada na fisiopatologia das complicações da obesidade.

O tecido adiposo é fundamental na manutenção do metabolismo energético, armazenando eficientemente triglicerídeos para fornecimento regulado de energia.[29,30] Além do papel fundamental no armazenamento de energia, este tecido produz hormônios que regulam muitos processos fisiológicos, pode servir como um centro para deflagração de respostas inflamatórias e participa na produção de calor para a regulação da temperatura corporal.[31,32]

Recentemente, o tecido adiposo tem sido reconhecido como um órgão endócrino e metabolicamente ativo, que está diretamente envolvido em uma complexa interação entre vários outros sistemas. O "tecido adiposo branco "é o principal depósito para armazenamento de gordura e também serve como o maior órgão para secretar adipocinas e citocinas sistemicamente. Sua função é mantida por uma rede orquestrada de células imunológicas, sinais químicos e retroalimentação hormonal, com alto grau de plasticidade e adaptação orgânica.[33] Todos esses processos podem mudar de forma adaptativa ou desadaptativa durante a perda ou ganho de peso.[34]

Ao longo de grande parte da evolução humana, o acesso aos alimentos foi esporádico e as reservas de tecido adiposo foram vantajosas para sobreviver a longos períodos com baixa ingesta alimentar. No contexto atual da obesidade, a nutrição excessiva e mantida é sugerida como um gatilho inicial para desencadear uma inflamação sustentada.[34] A disfunção no armazenamento de gordura na obesidade contribui para o acúmulo anormal em tecidos não adiposos, sendo a adiposidade visceral excessiva marcada pelo armazenamento desproporcional de gordura ectópica.[35] Depósitos de gordura ectópica estão relacionados a fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares e doença arterial coronária, tendo sido reportados como preditores de doença associados a risco maior do que a adiposidade geral.

Obesidade: inflamação e crosstalk entre adipócitos e macrófagos no tecido adiposo

O ganho de peso e a obesidade causam uma mudança fenotípica do tecido adiposo branco, que é caracterizada pelo aparecimento de adipócitos inflamados e disfuncionais, juntamente com a infiltração de células imunes na sua

matriz estromal.[36] Este desequilíbrio no tecido lipídico, que normalmente funciona como defesa contra a lipotoxicidade celular, afeta vários órgãos, como músculos esqueléticos, coração, fígado, pâncreas e rins. Como todos estes tecidos têm uma capacidade limitada de armazenamento de gordura, o acúmulo lipídico excessivo prejudica seu funcionamento e homeostase celular.[37]

Em um contexto de ganho de peso, os adipócitos podem se tornar disfuncionais, secretando citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez perturbam a função normal do tecido adiposo, bem como a de órgãos remotos. Nesse sentido, a obesidade pode ser considerada como uma doença imunológica inflamatória crônica.[38] O efeito anabólico de um balanço energético positivo de forma constante é capaz de promover a expansão do tecido adiposo regular, e essa expansão, geralmente acompanhada de uma angiogênese errática, pode resultar em um ambiente celular com hipóxia e disfunção dos adipócitos, gerando estímulos de apoptose e até mesmo necrose celular, que por sua vez ativam vias inflamatórias intracelulares.[39]

Embora o recrutamento de macrófagos envolva interações de imunidade inata e adaptativa, existe uma comunicação bidirecional entre adipócitos e macrófagos.[40] Os adipócitos disfuncionais passam a secretar adipocinas e quimiocinas, que se constituem em mediadores inflamatórios e sinalizadores para monócitos periféricos derivados da medula óssea, para que migrem para o local da inflamação e se diferenciem em macrófagos teciduais maduros. Esse influxo de macrófagos e subsequente acúmulo no tecido adiposo consiste em um mecanismo chave na inflamação, uma vez que desencadearão uma nova rede inflamatória local, com os seus próprios mediadores.[39-41]

De fato, macrófagos ativados no tecido adiposo são uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias. A inflamação induzida pela obesidade é caracterizada por um número aumentado de macrófagos infiltrantes do tecido adiposo (ATMs). A expansão dos adipócitos, tanto genética quanto induzida pela dieta, promove o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo na maioria dos pacientes obesos.[42] As citocinas inflamatórias dos ATMs podem aumentar a lipólise e a manutenção desta adipogênese defeituosa, com constante desregulação de adipocinas e inflamação crônica, aumentam os ácidos graxos livres circulantes, promovem a disfunção mitocondrial e lipotoxicidade, levando à disfunção vascular endotelial e aterosclerose.[43,44]

Além da secreção de adipocinas e de quimiocinas, os adipócitos também podem estabelecer um *crosstalk* com macrófagos por meio da liberação de ácidos graxos saturados e outros lipídios, que podem induzir estas últimas a produzir TNF-α e IL-6, através das vias ativadoras como a do receptor Toll-like 4 (TLR4), do fator nuclear-κB (NF-κB) e da ativação do NLRP3, que em última análise leva à montagem de um complexo proteico denominado inflamasoma. O inflamasoma permite a expressão e maturação das citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18 por clivagem mediada por caspase-1, sendo parte integrante da imunidade inata.[38]

Além dos macrófagos, muitos outros tipos de células imunológicas, incluindo diferentes subconjuntos de linfócitos T e mastócitos também se infiltram no tecido adiposo durante o desenvolvimento da obesidade e regulam a inflamação do tecido e a resistência à insulina.

Inflamação e resistência insulínica

As observações críticas sobre a origem inflamatória da obesidade e do diabetes vieram de estudos do início da década de 1990, com evidências experimentais de que o tecido adiposo de roedores obesos exibia alterações inflamatórias e expressava níveis aumentados de TNF.[45] Trabalhos subsequentes demonstraram que a expressão de TNF também estava elevada no tecido muscular de humanos obesos.[46] Além disso, a subsequente neutralização do TNF-alfa identificado no tecido adiposo de animais, melhorou a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, reiterando a participação dos mediadores imunológicos e hormonais no metabolismo glicêmico, no conceito que atualmente denominamos imunometabolismo.[38,45-47] Além de JNK e IKK, várias outras quinases de sinalização intermediárias também estão envolvidas na ligação de vias inflamatórias à ação da insulina. De fato, estas quinases podem ser ativadas diretamente pela insulina, em resposta a mediadores lipídicos, citocinas ou por estimulação simpática. Estas vias também são críticas na integração de mediadores lipídicos com a ação da insulina.[47]

Uma vez ativadas, as vias JNK e IKKβ nos adipócitos não só levam à produção de adipocinas e citocinas, mas também podem induzir a fosforilação de locais inibitórios de serina do Substrato do Receptor de Insulina (IRS) 1/2, com interrupção da transdução do sinal de insulina, e consequente resistência à insulina.[48] Esse é um dos mecanismos aventados para justificar a presença de resistência insulínica no contexto inflamatório crônico da obesidade.[36,47,49]

Foco recente também foi dado à relação leptina/adiponectina, que tem efeitos clínicos na inflamação e na resistência à insulina. A leptina é um dos mais importantes hormônios derivados do tecido adiposo, envolvendo a imunidade inata e adaptativa. A obesidade está associada a um nível aumentado de leptina predominante na adipogênese.[40] A leptina regula positivamente citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-6, associadas à resistência à insulina e ao DM tipo 2. Em contraste, a adiponectina, que é abundantemente secretada pelo tecido adiposo, tem ações reguladoras na homeostase energética, na glicose e no metabolismo lipídico.[39,50] Estudos anteriores demonstraram que a adiponectina pode suprimir o acúmulo de lipídios e ter efeitos anti-inflamatórios nos macrófagos.[51,52]

Diversos outros estudos, incluindo estudos prospectivos, demonstram a conexão fisiopatológica entre o processo inflamatório da obesidade e à intolerância à glicose.[53-55] O *Women's Health Study*, que analisou 27.628 mulheres sem o diagnóstico prévio de diabetes, constatou que níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e IL-6 predizem o futuro desenvolvimento de DM tipo 2, mesmo após múltiplos ajustes estatísticos, fortalecendo as evidências sobre o papel da inflamação na diabetogênese.[56]

Finalmente, vários componentes presentes no contexto de resistência insulínica parecem justificar a presença e progressão da doença aterosclerótica. A insensibilidade celular à insulina e a hiperglicemia mantida podem estimular a proliferação excessiva de células musculares lisas nas paredes dos vasos sanguíneos, promover o acúmulo de lipídios em células espumosas e alterar a biodisponibilidade vascular do óxido nítrico.[57] Esse conjunto de efeitos vasculares e aterogênicos ligam a obesidade, a inflamação, a resistência

insulínica/DM a progressão da aterosclerose e de desfechos cardiovasculares.[52]

O equilíbrio entre promoção inflamatória versus a sua resolução pode produzir resultados inesperados devido aos efeitos de citocinas ou mesmo em modelos de deleção genética das próprias moléculas inflamatórias.[53] Esses estudos ressaltam a importância da sinalização inflamatória no tecido adiposo e o fato de que o tratamento direcionado a mediadores de sinalização nem sempre produz os resultados inflamatórios ou metabólicos previstos. Embora tenha sido quase universalmente estabelecido que o tecido adiposo responde à supernutrição através da montagem de uma resposta imune crônica,[36] a eficácia clínica dos medicamentos direcionados às vias inflamatórias descobertas tem sido, inicialmente, decepcionante.

ESTRATÉGIAS DE PREVENCAO E MANEJO

A obesidade é um fator de risco modificável para o desenvolvimento de diabetes e quando tratada é capaz de melhorar o controle glicêmico, levando até mesmo à remissão da doença. Uma perda de peso em torno de 5 a 10% leva a uma melhora metabólica do diabetes, e a redução de 10 a 15% do peso corporal tem um efeito modificador de doença, ou seja, é capaz de normalizar o controle glicêmico por mais de três meses mesmo sem o uso de medicações. Evidentemente, é preciso que haja uma perda de peso sustentada para que esses benefícios se mantenham.[54]

O tratamento da obesidade começa com a mudança de estilo de vida, incluindo prática de atividade física e dieta como bases terapêuticas.[55] Nos diabéticos, a associação americana de diabetes (ADA) recomenda que crianças e adolescentes pratiquem atividade aeróbica de intensidade moderada/vigorosa por pelo menos 60 min/dia e atividades de fortalecimento muscular por pelo menos três dias/semana. Além disso, recomenda-se a prática de pelo menos 150 min/semana de atividade aeróbica de moderada/vigorosa intensidade para adultos com diabetes.[58]

Uma dieta balanceada pode ser otimizada pelo nutricionista no auxílio de perda de peso e controle glicêmico. No entanto, embora ensaios clínicos tenham demonstrado redução > 8% de peso corporal no primeiro ano,[59,60] dados cumulativos mostram que grande parte desses pacientes têm dificuldade em manter esse estilo de vida, recuperando mais da metade do peso perdido em dois anos.[61]

Tratamentos complementares como a cirurgia bariátrica ou o uso de medicações para obesidade podem auxiliar nessa perda de peso sustentada.[62] A cirurgia bariátrica, quando bem indicada, proporciona maiores perdas de peso associadas ao controle glicêmico. Em um seguimento de 12 anos após *bypass* gástrico, foi observado uma redução média ajustada de -35 Kg (IC 95%, -38,4 a -31,7) e houve regressão do DM em 43 dos 84 pacientes (51%), mostrando uma perda de peso sustentada a longo prazo e remissão do DM dentre várias comorbidades.[63] Embora atrativa, a cirurgia bariátrica tem indicações específicas e consequências inerentes ao procedimento, sendo incapaz de atender a magnitude global de todos obesos diabéticos.[64]

A terapia medicamentosa para obesidade, antes considerada como adjuvante, tem ganhado o cenário com novas perspectivas para o controle concomitante do DM. No estudo *SCALE DIABETES*, a liraglutida, um análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon humano (GLP-1), quando utilizada diariamente na dose de 3 mg subcutâneo em indivíduos com sobrepeso e obesidade com DM2, resultou em perda de peso ao longo de 56 semanas em comparação ao placebo. Houve uma perda de peso média de 6,0% (6,4 Kg) com liraglutida (dose de 3,0 mg) vs 4,7% (5,0 Kg) com liraglutida (dose de 1,8 mg) vs 2,0% (2,2 Kg) com placebo (diferença estimada para liraglutida [3,0 mg] vs placebo, -4,00% [IC 95%, -5,10% a -2,90%]. Adicionalmente, houve um controle da hemoglobina glicada que atingiu níveis menores ou iguais a 6,5% em 56,5% no grupo liraglutida (dose de 3,0 mg) vs 45,6% no grupo liraglutida (dose de 1,8mg) vs 15% no grupo placebo ($p<0,001$ para todos os grupos).[65]

No estudo STEP 2, a semaglutida, outro análogo do GLP-1, foi avaliada em pacientes com sobrepeso/obesidade e DM2, que foram randomizados para semaglutida subcutânea (2,4 mg ou 1,0 mg) ou placebo durante 68 semanas. Neste ensaio a perda de peso média foi dose-dependente de semaglutida, atingindo redução de -9,6% do peso com semaglutida 2,4 mg vs -3,4% com placebo ($p<0,0001$). Além disso, houve um controle da hemoglobina glicada que atingiu níveis $\leq$ 6,5% em 67,5% dos indivíduos com semaglutida (dose de 2,4 mg) vs 60,1% com semaglutida (dose de 1,0 mg) vs 15,5% com placebo (semaglutida 2,4 mg vs placebo OR 10.90, IC 95% 7.51-15.85; semaglutida 2,4 mg vs semaglutida 1,0 mg OR 1.39, IC95% 1.03-1.88).[67]

A tirzepatida, um agonista duplo do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) e do GLP-1, recentemente aprovada para o tratamento do DM2, também se mostrou eficaz em indivíduos com obesidade e diabetes, O estudo de fase 3, SURMOUNT-2, incluiu pacientes com sobrepeso/obesidade e diabetes que foram randomizados para receber tirzepatida subcutânea (10 mg ou 15 mg) uma vez por semana ou placebo durante 72 semanas. A perda de peso corporal média com tirzepatida 10 mg e 15 mg foi de -12,8% e -14,7% respectivamente versus -3,2% com placebo ($p<0,0001$ para todos os grupos versus placebo). Em relação ao controle glicêmico, partindo de uma hemoglobina glicada média de 8,02%, houve uma redução de -2,1% com tirzepatida 10mg, -2,1% com tirzepatida 15mg e -0,5% com placebo ($p<0,0001$ para todas as comparações versus placebo).[67]

Por fim, a retatrutida, um agonista triplo do GIP, GLP-1 e do glucagon, se mostrou promissora em um estudo de fase 2, com melhora clinicamente significativa no controle glicêmico e perdas robustas de peso corporal, com um perfil de segurança consistente. Neste último estudo, indivíduos com DM e sobrepeso/obesidade foram randomizados para receber injeções semanais de placebo, dulaglutida 1,5 mg ou retatrutida 0,5 mg, 4 mg (dose inicial de 2 mg), 4 mg (sem escalonamento), 8 mg (dose inicial de 2 mg), 8 mg (dose inicial de 4 mg) ou 12 mg (dose inicial de 2 mg). Os resultados foram consistentes ao longo de 36 semanas e o peso corporal diminuiu de forma dose-dependente com retatrutida, chegando a -16,9% no grupo que utilizou retatrutida 12 mg, versus -3,0% no grupo placebo e -2,02% no grupo que utilizou dulaglutida. A hemoglobina glicada também reduziu de forma dose-dependente com retatrutida, chegando a uma redução de - 2,16% no grupo que utilizou retatrutida 12 mg ($p<0,0001$) versus -1,36% no grupo dulaglutida ($p<0,0001$).[68]

CONCLUSÕES

A obesidade tornou-se uma epidemia global que vem crescendo nos últimos anos. Dada a etiologia multifatorial da doença, ela deixou de ser apenas o resultado da alta ingesta calórica e começou a ser vista como uma doença sistêmica complexa que coexiste com outras comorbidades como o DM.

O tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino e metabolicamente ativo, que interage com outros sistemas. Além de ser responsável pelo armazenamento de gordura, o tecido adiposo branco secreta adipocinas e citocinas. Sua função só é possível com a interação entre células imunológicas, sinais químicos e retroalimentação hormonal, que sofrem influência adaptativa ou desadaptativa conforme a alteração do peso corporal. É por isso que na obesidade, como desequilíbrio desses parâmetros, temos uma doença imunológica inflamatória crônica, capaz de levar à disfunção mitocondrial e lipotoxicidade, gerando disfunção vascular endotelial, aterosclerose e até mesmo acúmulo de gordura ectópica. Esse processo inflamatório está presente não somente no tecido adiposo, mas também em outros órgãos, contribuindo com a resistência insulínica e levando ao aparecimento do DM.

Apesar de frequentemente coexistir com o DM, a obesidade é um fator de risco modificável e quando tratada é capaz de levar ao controle glicêmico ou até mesmo à remissão do DM. O tratamento da obesidade consiste na mudança do estilo de vida com dieta e prática de atividade física e quando bem indicados, a cirurgia bariátrica e o uso de medicações podem auxiliar na perda de peso sustentada concomitante ao controle glicêmico. A cirurgia bariátrica se mostrou eficaz em levar de forma robusta à perda de peso e o controle do DM, porém, trata-se de um procedimento invasivo com complicações inerentes, requer indicações específicas e não é suficiente para atender a demanda global de indivíduos obesos com diabetes. Assim, medicações que antes eram direcionadas somente ao tratamento do diabetes têm ganhado o cenário na avaliação da perda de peso, trazendo resultados promissores e comparáveis à cirurgia bariátrica. Dessa forma, o tratamento da obesidade vem sofrendo uma mudança de paradigmas, com novas medicações potencialmente capazes de mudar a história natural da doença.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERENCIAS

1. WHO. Health topics - Obesity.
2. Westbury S, Oyebode O, van Rens T, Barber TM. Obesity Stigma: Causes, Consequences, and Potential Solutions. Curr Obes Rep. 2023;12(1):10-23. doi:10.1007/s13679-023-00495-3.
3. Kivimäki M, Strandberg T, Pentti J, Nyberg ST, Frank P, Jokela M, et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(4):253-63. doi:10.1016/S2213-8587(22)00033-X.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Supl 1):S17-38. doi:10.2337/dc22-S002.
5. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 1999;83(9B):25F-9F. doi:10.1016/s0002-9149(99)00211-8.
6. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. Circulation. 1993;88(4 Pt 1):1421-30. doi:10.1161/01.cir.88.4.1421.
7. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
8. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics. 2015;33(7):673-89. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
9. World Health Organization (WHO). Newsroom - Obesity and overweight. 2021. Disponível em: https://www.who.Int/En/News-Room/Fact-Sheets/Detail/Obesity-and-Overweight.
10. 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(10113):2627-42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
11. Estivaleti JM, Guzman-Habinger J, Lobos J, Azeredo CM, Claro R, Ferrari G, et al. Time trends and projected obesity epidemic in Brazilian adults between 2006 and 2030. Sci Rep. 2022;12(1):12699. doi:10.1038/s41598-022-16934-5.
12. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2019: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. [Acesso em 03 nov 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf.
13. Ministério da Saúde (MS). Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. [Acesso em 5 nov 2023]. Disponível em: https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/.
14. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, Tu JV. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. Diabetes Care. 2011;34(8):1741-8. doi:10.2337/dc10-2300.
15. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Bruselas, Bélgica: IDF; 2019.
16. de Oliveira APDN, Maia EG, Silva FM, Martins APB, Claro RM. Needed Improvements in Diabetes Prevention and Management in Brazil. Prev Chronic Dis. 2018;15:180269. doi:10.5888/pcd15.180269.
17. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. Lancet. 2016;388(10046):776-86. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
18. Yoo HJ. Body Mass Index and Mortality. J Obes Metab Syndr. 2017;26(1):3-9. doi:10.7570/jomes.2017.26.1.3.
19. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, et al. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. N Eng J Med. 2008;359(20):2105-20. doi:10.1056/NEJMoa0801891.
20. Nazare J-A, Smith J, Borel A-L, Aschner P, Barter P, Gaal LV, et al. Usefulness of Measuring Both Body Mass Index and Waist Circumference for the Estimation of Visceral Adiposity and Related Cardiometabolic Risk Profile (from the INSPIRE ME IAA Study). Am J Cardiol. 2015;115(3):307-15. doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.039.

21. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter RE, Hodge DP, Kragelund C, et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61(5):553-60. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.035.
22. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.
23. Dale CE, Fatemifar G, Palmer TM, White J, Prieto-Merino D, Zabaneh D, et al. Causal Associations of Adiposity and Body Fat Distribution with Coronary Heart Disease, Stroke Subtypes, and Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017;135(24):2373-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026560.
24. Gagnon E, Pelletier W, Gobeil É, Bourgault J, Manikpurage H, Multais-Payette I, et al. Mendelian randomization prioritizes abdominal adiposity as an independent causal factor for liver fat accumulation and cardiometabolic diseases. Commun Med (Lond). 2022;2(1):130. doi:10.1038/s43856-022-00196-3.
25. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Supl 1):S19-40. doi:10.2337/dc23-S002.
26. Araneta MRG, Kanaya AM, Hsu WC, Chang HK, Grandinetti A, Boyko EJ, et al. Optimum BMI Cut Points to Screen Asian Americans for Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(5):814-20. doi:10.2337/dc14-2071.
27. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363(9403):157-63. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
28. Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, Huang TTK, Costa SA, Ashe M, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. Lancet. 2015;385(9985):2400-9. doi:10.1016/S0140-6736(14)61744-X.
29. Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, Pietiläinen KH. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. Obes Rev. 2020;21(2):e12958. doi:10.1111/obr.12958.
30. Chouchani ET, Kajimura S. Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. Nat Metab. 2019;1(2):189-200. doi:10.1038/s42255-018-0021-8.
31. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. Cell Metab. 2018;27(1):68-83. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.002.
32. Rosen ED, Spiegelman BM. What We Talk About When We Talk About Fat. Cell. 2014;156(1-2):20-44. doi:10.1016/j.cell.2013.12.012.
33. Neeland IJ, Poirier P, Després J-P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity. Circulation. 2018;137(13):1391-406. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617.
34. Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. Adipose-tissue plasticity in health and disease. Cell. 2022;185(3):419-46. doi:10.1016/j.cell.2021.12.016.
35. Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. Adv Exp Med Biol. 2017;960:221-45. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_9.
36. Kawai T, Autieri MVA, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320(3):C375–91. Doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
37. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, 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. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
38. Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. Immunity. 2017;47(3):406–20. Doi: 10.1016/j.immuni.2017.08.009.
39. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal Muscle Triglyceride. Diabetes Care. 2001;24(5):933-41. doi:10.2337/diacare.24.5.933.
40. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. Obes Rev. 2015;16(2):127-36. doi:10.1111/obr.12242.
41. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):633-43. doi:10.1038/nrendo.2017.90.
42. Apovian CM, Bigornia S, Mott M, Meyers MR, Ulloor J, Gagua M, et al. Adipose Macrophage Infiltration Is Associated with Insulin Resistance and Vascular Endothelial Dysfunction in Obese Subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(9):1654-9. doi:10.1161/ATVBAHA.108.170316.
43. Bays HE. Adiposopathy is "sick fat" a cardiovascular disease?. J Am Coll Cardiol. 2011;57(25):2461-73. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.038.
44. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(3):343-68. doi:10.1586/14779072.6.3.343.
45. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor-[]: Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. Science. 1993;259(5091):87-91. doi:10.1126/science.7678183.
46. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. J Clin Invest. 1996;97(4):1111-6. doi:10.1172/JCI118504.
47. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms in Obesity. Annu Rev Immunol. 2011;29(1):415-45. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
48. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013.
49. Bernardi S, Marcuzzi A, Piscianz E, Tommasini A, Fabris B. The Complex Interplay between Lipids, Immune System and Interleukins in Cardio-Metabolic Diseases. Int J Mol Sci. 2018;19(12):4058. doi:10.3390/ijms19124058.
50. Poloni A, Maurizi G, Ciarlantini M, Medici M, Mattiucci D, Mancini S, et al. Interaction between human mature adipocytes and lymphocytes induces T-cell proliferation. Cytotherapy. 2015;17(9):1292-301. doi:10.1016/j.jcyt.2015.06.007.
51. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, Higuchi A, Vita JA, Gokce N, et al. Adiponectin Promotes Macrophage Polarization toward an Anti-inflammatory Phenotype. J Biol Chem. 2010;285(9):6153-60. doi:10.1074/jbc.M109.088708.
52. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. Curr Diab Rep. 2018;18(12):127. doi:10.1007/s11892-018-1101-6.
53. Campbell JS, Prichard L, Schaper F, Schmitz J, Stephenson-Famy A, Rosenfeld ME, et al. Expression of suppressors of cytokine signaling during liver regeneration. J Clin Invest. 2001;107(10):1285-92. doi:10.1172/JCI11867.
54. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. Lancet. 2022;399(10322):394-405. doi:10.1016/S0140-6736(21)01919-X.
55. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.011.
56. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. JAMA. 2001;286(3):327-34. doi:10.1001/jama.286.3.327.
57. Wang C, Ha X, Li W, Xu P, Gu Y, Wang T, et al. Correlation of TLR4 and KLF7 in Inflammation Induced by Obesity. Inflammation. 2017;40(1):42-51. doi:10.1007/s10753-016-0450-z.
58. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2021;39(1):14-43. doi:10.2337/cd21-as01.
59. Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle

Intervention in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013;369(2):145-54. doi:10.1056/NEJMoa1212914.

60. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. Diabetes Obes Metab. 2010;12(3):204-9. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x.
61. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. Med Clin North Am. 2018;102(1):183-97. doi:10.1016/j.mcna.2017.08.012.
62. Telci Caklili O, Cesur M, Mikhailidis DP, Rizzo M. Novel Anti-obesity Therapies and their Different Effects and Safety Profiles: A Critical Overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023;16:1767-74. doi:10.2147/DMSO.S392684.
63. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. N Engl J Med. 2017;377(12):1143-55. doi:10.1056/NEJMoa1700459.
64. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(3):201-23. doi:10.1038/s41573-021-00337-8.
65. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients with Type 2 Diabetes. JAMA. 2015;314(7):687-99. doi:10.1001/jama.2015.9676.
66. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10278):971-84. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
67. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10402):613-26. doi:10.1016/S0140-6736(23)01200-X.
68. Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, Du Y, Lou J, Gurbuz S, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. Lancet. 2023;402(10401):529-44. doi:10.1016/S0140-6736(23)01053-X.

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

OBESIDADE, INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE

OBESITY, INFLAMMATION, AND ATHEROSCLEROSIS

PODCAST
Clique para acessar o Podcast

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca[1]
Maria Cristina de Oliveira Izar[1]

1. Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular. São Paulo, SP, Brasil.
fah.fonseca@unifesp.br

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica, progressiva e recorrente, associada a vários distúrbios metabólicos e fatores de risco para a doença cardiovascular. Além disso, a obesidade está associada a estado inflamatório sistêmico, ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina angiotensina aldosterona, ao lado de maior risco trombótico e disfunção endotelial. Em conjunto, esses fatores contribuem para a doença cardiovascular, e o nível da atividade inflamatória estimada pela proteína C-reativa ou pela interleucina-6 tem se mostrado preditor de desfechos cardiovasculares. Nos últimos anos, intervenções principalmente farmacológicas comprovaram que a redução da inflamação por si só reduz relevantes desfechos cardiovasculares. Algumas terapias farmacológicas, como estatinas ou anti-hiperglicemiantes mostraram propriedades anti-inflamatórias, em adição ao controle glicêmico ou do colesterol, assim como terapias não farmacológicas, como a prática regular de exercícios físicos.

Descritores: Obesidade; Inflamação; Doença Cardiovascular.

ABSTRACT

Obesity is a chronic progressive recurrent disease associated with many cardiovascular risk factors and metabolic disturbances. Furthermore, obesity is related to systemic inflammatory status, activation of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin aldosterone system, increased thrombotic risk, and endothelial dysfunction. Together, these aspects contribute to cardiovascular disease, and the level of inflammatory activity estimated by C-reactive protein or by interleukin-6 is predictive of cardiovascular outcomes. In recent years, pharmacological therapies have shown that a decrease in inflammation per se was associated with reduction in the major cardiovascular events. Some pharmacological therapies, such as statins or anti-hyperglycemic drugs, have shown anti-inflammatory properties, in addition to cholesterol or glycemic control as well as non-pharmacological therapies, such as regular physical activity.

Keywords: *Obesity; Inflammation; Cardiovascular Disease.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada pela *World Obesity Federation* (WOF) e pela *World Heart Federation* (WHF) uma doença crônica, progressiva, recidivante, responsável por aproximadamente 2,8 milhões de mortes anuais.[1] A obesidade abdominal está associada a múltiplos mecanismos da doença cardiovascular e foi denominada "o colesterol do século XXI" dada a relevância de seu controle e compreensão de sua interação com outros fatores de risco cardiovascular.[2] A obesidade está associada com desequilíbrios na expressão de vários peptídeos e hormônios intestinais que modificam o comportamento alimentar, propiciando progressivo ganho de peso.[3] Em paralelo à deposição de gordura no tecido visceral, ocorre um infiltrado de células inflamatórias, principalmente macrófagos, no tecido adiposo que produzem citocinas pró-inflamatórias associadas com menor sensibilidade à insulina, progressiva elevação da glicemia e aumento no estresse oxidativo.[3] Na obesidade, além de mudanças na composição da microbiota, a permeabilidade intestinal a produtos bacterianos está aumentada, como lipopolissacárides (LPS) de bactérias Gram-negativas, que interagem com células inflamatórias via receptores da classe *Toll-Like* tipo 4 (TLR4), ativando vias inflamatórias e produzindo maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6), a qual possui possível papel causal na doença cardiovascular aterosclerótica.[3,4] De forma interessante, o benefício de intervenções para inibição da IL-6 pode ser predita pela mensuração da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas).[4]

A obesidade, além de contribuir para estado inflamatório sistêmico e elevação da glicemia, também se associa a maior atividade do sistema nervoso simpático (SNS), ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e maior risco trombótico, contribuindo gradualmente para o desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia aterogênica e aterosclerose.[3] (Figuras 1 e 2)

Figura 1. A lado do desenvolvimento da obesidade visceral, um infiltrado de células inflamatórias está presente no tecido adiposo e se associa com hiperglicemia e aumento do estresse oxidativo. Com maior permeabilidade intestinal, produtos bacterianos como LPS alcançam a corrente circulatória e ativam vias inflamatórias. O tecido adiposo perivascular determina localmente maior inflamação e disfunção endotelial, propiciando maior risco para complicações aterotrombóticas. ERO – espécie reativa de oxigênio; ERN – espécie reativa de nitrogênio; LPS – lipopolissacáride; TLR4 – *receptor toll-like* tipo 4. Modificado.[3]

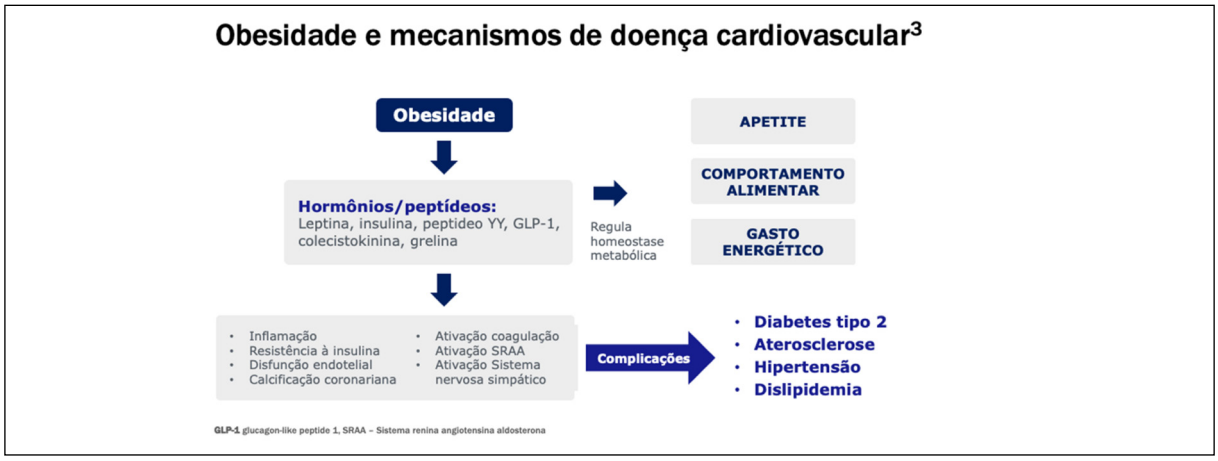


Figura 2. A obesidade está associada com distúrbios na expressão de vários hormônios e peptídios, determinando aumento do apetite e ganho de peso. Em paralelo observa-se maior ativação do SRAA, SNS, maior risco trombótico, calcificação e inflamação. Com estas alterações ocorre aumento da pressão arterial, aterosclerose, diabetes e dislipidemia aterogênica. GLP-1 – *glucagon-like peptide* 1; SRAA – Sistema renina angiotensina aldosterona. Modificado.[3]

COMO A OBESIDADE DEFLAGRA O PROCESSO INFLAMATÓRIO SISTÊMICO

A presença de macrófagos e linfócitos no tecido adiposo visceral compromete a expressão de adiponectina pelo adipócito, contribuindo para a menor sensibilidade à insulina.[5] Esta resistência à insulina se acompanha da perda da inibição da lipólise, o que determina um contínuo fluxo de ácidos graxos livres (AGL) na circulação.[5] O estado inflamatório sistêmico e os AGL circulantes modificam a sinalização celular mediada pela insulina, determinando fosforilação em resíduos de serina ao invés de tirosina no substrato do receptor de insulina, causando menor ativação da via da fosfoinositol 3 quinase (PI3K), determinando menor translocação do transportador de glicose 4 (GLUT-4) e consequentemente menor captação de glicose no tecido musculo-esquelético, bem como menor formação de óxido nítrico pelas células endoteliais.[6] Em consequência propicia de um lado hiperglicemia e de outro disfunção endotelial.[6] Estas alterações se associam com outros efeitos metabólicos, que incluem maior deposição de gordura perivascular, remodelamento vascular, hipertensão arterial, em parte pela maior expressão de leptina e ativação do sistema nervoso simpático.[7]

A maior permeabilidade intestinal a produtos como LPS permite a interação deste com células inflamatórias, como monócitos e linfócitos. Desta interação via TLR-4 ocorre ativação do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF-*K*B), propiciando a maior expressão da IL-6, óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-*alpha*).[8]

Outra característica dos pacientes obesos é o desenvolvimento da dislipidemia aterogênica. O fenótipo da dislipidemia aterogênica inclui níveis baixos de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Entre as várias funções da HDL está o sequestro de LPS, atenuando a expressão desta via inflamatória.[9] Portanto, com o comprometimento funcional da HDL, ocorre perda de ações anti-inflamatórias mediadas por esta lipoproteína. De forma interessante, durante a pandemia por COVID19 foi descrita associação inversa entre a gravidade da doença e os níveis de HDL-C, bem como sua inversa associação com a intensidade do processo inflamatório.[10]

IMPORTÂNCIA DO ESTADO INFLAMATÓRIO SISTÊMICO PARA A ATEROSCLEROSE

Ross definiu aterosclerose como uma doença inflamatória, desde o início de formação das lesões iniciais até as complicações da placa aterosclerótica avançada.[11] Mais recentemente, Libby descreveu que as principais complicações da placa aterosclerótica, sua ruptura e erosão, estão associadas com marcadores inflamatórios.[12] A ruptura da placa está associada com maior presença na íntima de linfócitos e macrófagos de maior atividade pró-inflamatória, enquanto a erosão endotelial, comum em pacientes idosos, mulheres e portadores de diabetes está associada com maior presença de neutrófilos contendo microfilamentos que liberam substâncias que levam a apoptose endotelial.[12]

Estudos voltados para atenuação da inflamação tem propiciado resultados promissores para declínio do risco cardiovascular residual. Neste contexto, o primeiro estudo com estatina em população em prevenção primária da doença cardiovascular, mas com PCRas elevada foi o estudo JUPITER,[13] que mostrou marcante benefício pelo tratamento com estatina nessa população. Entretanto, como a estatina reduz ao mesmo tempo a inflamação e o colesterol,[14] foi necessário outro estudo com terapia anti-inflamatória, sem mudança no colesterol, LDL-C, HDL-C ou nos níveis pressóricos para provar o conceito de que tratar a inflamação *per se* reduz desfechos cardiovasculares.[15] Este último estudo (CANTOS) também mostrou que a IL-6 é um biomarcador relevante, ao lado da PCRas, pois diminuições mais expressivas nas concentrações séricas nesses biomarcadores se associaram com reduções marcantes dos principais desfechos cardiovasculares.[16]

O risco residual inflamatório cardiovascular associado à obesidade também pode ser modificado por terapias antiobesidade. De fato, o uso da semaglutida, um análogo GLP-1 (*glucagon-like peptide* 1) no programa STEP mostrou redução ainda mais expressiva na PCRas do que o valor alcançado pelo uso de estatinas ou mesmo com o anticorpo monoclonal anti interleucina 1-beta (IL-1beta) canaquinumabe.[16,17] Estudos conduzidos em atletas de elite, corredores de maratona ou meia-maratona mostraram que maior intensidade de exercícios físicos também se associam a valores mais baixos de PCRas em comparação a indivíduos controles com menor intensidade de exercício, além de benefícios em marcadores de aterosclerose subclínica.[18,19] Desta forma, estilo de vida saudável se associa com menor estado inflamatório sistêmico além de contribuir para diminuição da obesidade, o que se comprovou também no estudo *Look Ahead*.[20]

Pacientes com obesidade, frequentemente acompanhada de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia aterogênica, estão propensos a sofrerem acidentes coronarianos agudos. No estudo BATTLE-AMI,[21] pacientes com infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST (IAMCST) tratados por estratégia fármaco-invasiva dentro de janela terapêutica ideal (trombólise farmacológica inferior a seis horas de início dos sintomas e estudo hemodinâmico com conhecimento da anatomia coronária dentro das primeiras 24 horas), foram submetidos a coleta de sangue para análise da atividade inflamatória no primeiro dia do IAMCST. Foram examinados subtipos de linfócitos T (CD4 e CD8), de linfócitos B (B1, B2 memória e B2 *naive*), além da mensuração de citocinas IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-10 e IL18). O estudo revelou que a concentração da IL-6 no primeiro dia do IAMCST, mas não das demais citocinas, foi preditora independente da massa miocárdica infartada, examinada por ressonância nuclear magnética após 30 dias do infarto.[22] Além disso, a PCRas do primeiro dia do IAMCST foi preditora independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e aos 30 dias a quantidade de linfócitos B2 foi preditora independente da função ventricular esquerda.[23] Estes dados reforçam o papel relevante dos marcadores inflamatórios, mesmo no cenário de atendimento do IAMCST dentro de janela ideal para reperfusão e de terapias antitrombóticas ou destinadas ao remodelamento reverso do coração. No mesmo estudo, análise de lipidômica comparando estratégias hipolipemiantes efetivas mostraram diferenças entre várias espécies lipídicas, entre as quais ceramidas, que foram reduzidas com rosuvastatina mas não com a combinação sinvastatina/ezetimiba, a despeito de valores lipídicos similares no perfil lipídico tradicional.[24] As ceramidas têm sido associadas com maior mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda e crônica, por mecanismos que incluem atividade pró-inflamatória.[25,26]

Vários estímulos podem deflagrar aumento nos níveis de citocinas inflamatórias circulantes, sendo a via inflamatória mais consistentemente associada com eventos cardiovasculares, a da IL-6. Isquemia e reperfusão, cristalização de colesterol dentro do macrófago na íntima vascular, outros estímulos inflamatórios agudos e até a hipóxia ativam o complexo inflamatório que estimula a ativação da IL-1beta e sua liberação na corrente circulatória onde interage com células inflamatórias aumentando a expressão da IL-6. A maior expressão da IL-6 constitui estímulo para aumento da PCRas, fibrinogênio ou de amiloide sérico A (ASA). A Figura 3 mostra o elo entre a obesidade, fatores de risco e doença cardiovascular com base na inflamação e a Figura 4 a cascata inflamatória relacionada com eventos cardiovasculares.[27]

TRATAR OBESIDADE, INFLAMAÇÃO, OU DOENÇA CARDIOVASCULAR?

Após três décadas de pesquisa, a via inflamatória mediada pela IL-6 emerge como o mais promissor caminho para controle da inflamação associada com a doença cardiovascular. Entretanto, no caso da obesidade, substancial avanço foi obtido na última década, com o emprego de terapias de grande efetividade no controle do peso e, ao mesmo tempo, propiciando redução da inflamação e da doença cardiovascular. Assim, múltiplas e efetivas estratégias poderão ser empregadas visando a redução da obesidade, da inflamação e da doença cardiovascular. Além disso, novas terapias têm sido propostas mesmo para pacientes de maior risco ou com maior restrição a algumas terapias como os renais crônicos.[28] Neste cenário, também a inflamação parece associada, sendo a doença renal crônica decorrente não apenas de fatores hemodinâmicos não controlados, como a hipertensão arterial, ou metabólicos como a hiperglicemia, mas também inflamatórios.[29,30]

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

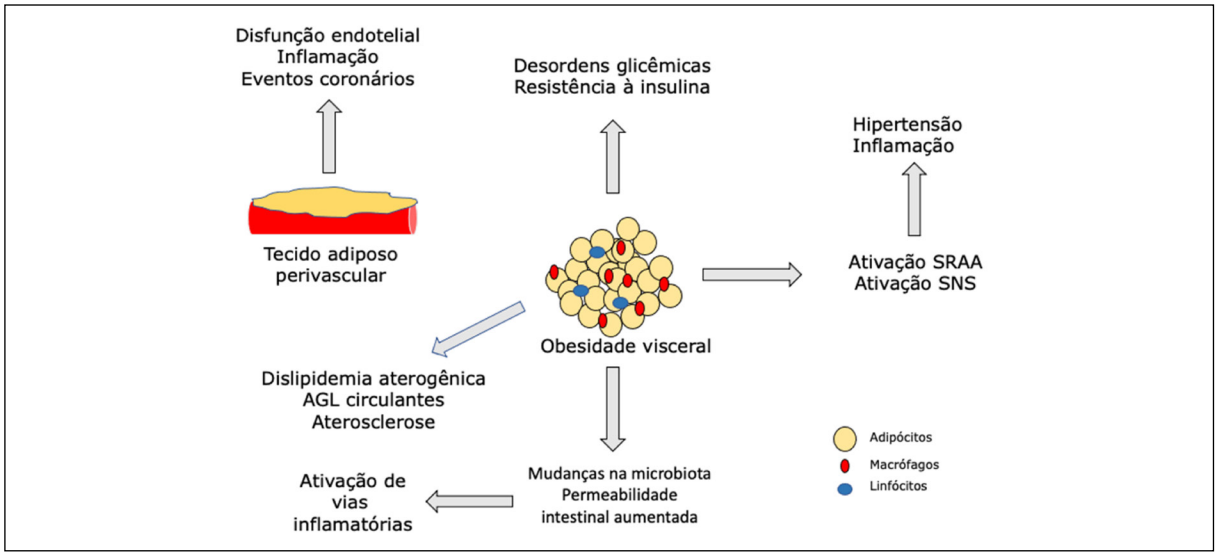


Figura 3. Elo entre fatores de risco, inflamação e doença cardiovascular. A obesidade visceral tem papel central sobre os mecanismos de doença cardiovascular. AGL- ácidos graxos livres; SRAA – sistema renina angiotensina aldosterona; SNS – sistema nervoso simpático. Modificado.[27]

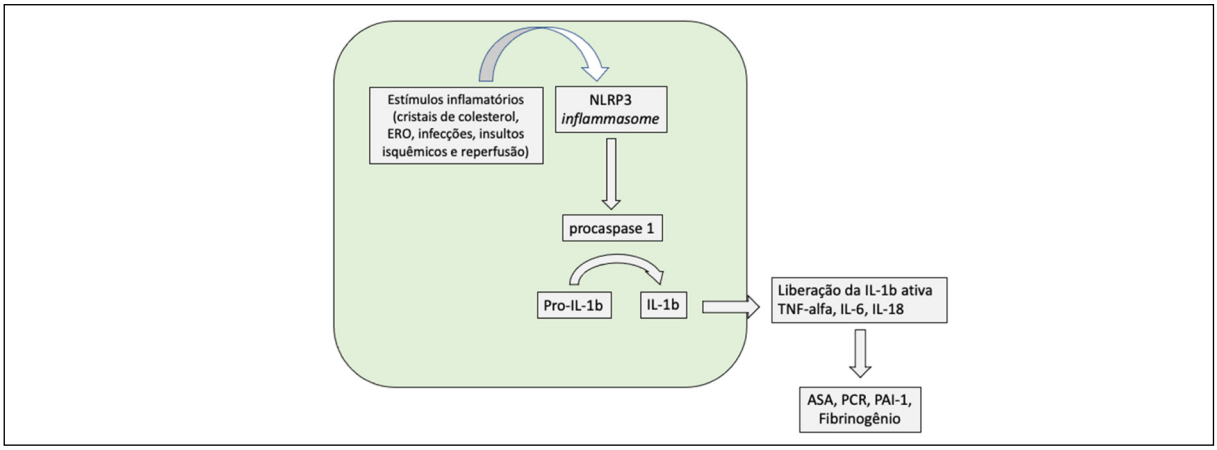


Figura 4. Ativação do complexo NLRP3 *inflammasome*. Diversos estímulos ativam a plataforma inflamatória e ativam a IL-1beta. Após sua liberação na corrente circulatória, a IL-1beta interage com células inflamatórias circulantes, produzindo aumento na expressão da IL-6, além de outros marcadores inflamatórios. NLRP3 – *Pyridin domain-containing protein* 3; ERO – espécie reativa de oxigênio; TNF-alfa – fator de necrose tumoral alfa; PCR- proteína C-reativa; ASA – amilóide sérico A; PAI-1 – inibidor 1 do ativador do plasminogênio. Modificado.[27]

REFERÊNCIAS

1. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(17):2218-37.
2. Després JP, Arsenault BJ, Côté M, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century?. Can J Cardiol. 2008;24(Supl D):7D-12D.
3. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:74.
4. Georgakis MK, Malik R, Richardson TG, Howson JMM, Anderson CD, Burgess S, et al. Associations of genetically predicted IL-6 signaling with cardiovascular disease risk across population subgroups. BMC Med. 2022;20(1):245.
5. DeBoer MD. Obesity, systemic inflammation, and increased risk for cardiovascular disease and diabetes among adolescents: a need for screening tools to target interventions. Nutrition. 2013;29(2):379-86.
6. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation. 2006;113(15):1888-904.
7. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. Circ Res. 2021;128(7):951-68.
8. Saad MJA, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. Physiology (Bethesda). 2016;31(4):283-93.
9. Qiu M, Zhou X, Zippi M, Goyal H, Basharat Z, Jagielski M, et al. Comprehensive review on the pathogenesis of hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis. Ann Med. 2023;55(2):2265939.
10. Parra S, Saballs M, DiNubile M, Feliu M, Iftimie S, Revuelta L, et al. Low HDL-c levels at admission are associated with greater severity and worse clinical outcomes in patients with COVID-19 disease. Atheroscl Plus. 2023:52:1-8.
11. Ross R. Atherosclerosis - - an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
12. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013;368(21):2004-13.

13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet. 2009;373(9670):1175-82.
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-31.
16. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, Thuren T, Ballantyne C, Fonseca F, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur Heart J. 2018;39(38):3499-507.
17. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002.
18. Bittencourt CR, Izar MC, Schwerz VL, Póvoa RM, Fonseca HA, Fonseca MI, et al. Effects of High-Intensity Training of Professional Runners on Myocardial Hypertrophy and Subclinical Atherosclerosis. PLoS One. 2016;11(11):e0166009.
19. Bittencourt CRO, Izar MCO, França CN, Schwerz VL, Póvoa RMDS, Fonseca FAH. Effects of Chronic Exercise on Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in Professional Runners. Arq Bras Cardiol. 2017;108(3):212-6.
20. Belalcazar LM, Reboussin DM, Haffner SM, Hoogeveen RC, Kriska AM, Schwenke DC, et al. A 1-year lifestyle intervention for weight loss in individuals with type 2 diabetes reduces high C-reactive protein levels and identifies metabolic predictors of change: from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. Diabetes Care. 2010;33(11):2297-303.
21. Fonseca FAH, Izar MC, Maugeri IML, Berwanger O, Damiani LP, Pinto IM, et al. Effects of four antiplatelet/statin combined strategies on immune and inflammatory responses in patients with acute myocardial infarction undergoing pharmacoinvasive strategy: Design and rationale of the B and T Types of Lymphocytes Evaluation in Acute Myocardial Infarction (BATTLE-AMI) study: study protocol for a randomized controlled. Trials. 2017;18(1):601.
22. Coste MER, França CN, Izar MC, Teixeira D, Ishimura ME, Longo-Maugeri I, et al. Early Changes in Circulating Interleukins and Residual Inflammatory Risk After Acute Myocardial Infarction. Arq Bras Cardiol. 2020;115(6):1104-11.
23. Casarotti ACA, Teixeira D, Longo-Maugeri IM, Ishimura ME, Coste MER, Bianco HT, et al. Role of B lymphocytes in the infarcted mass in patients with acute myocardial infarction. Biosci Rep. 2021;41(2):BSR20203413.
24. Klassen A, Faccio AT, Picossi CRC, Derogis PBMC, Dos Santos Ferreira CE, Lopes AS, et al. Evaluation of two highly effective lipid-lowering therapies in subjects with acute myocardial infarction. Sci Rep. 2021;11(1):15973.
25. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hllvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. Eur Heart J. 2016;37(25):1967-76.
26. Choi RH, Tatum SM, Symons JD, Summers SA, Holland WL. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2021;18(10):701-11.
27. Fonseca FA, Izar MC. Role of Inflammation in Cardiac Remodeling After Acute Myocardial Infarction. Frontiers Physiol. 2022;13:927163.
28. Adamstein NH, Cornel JH, Davidson M, Libby P, de Remigis A, Jensen C, et al. Association of Interleukin 6 Inhibition With Ziltivekimab and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Secondary Analysis of the RESCUE Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2023;8(2):177-81.
29. Fonseca FA, Izar MC. Inflammation in cardiovascular disease: current status and future perspectives. Int J CardiovascSci. 2023;36:e20230072.
30. Fonseca F, Ballerini AP, Izar MC, Kato J, Ferreira CE, Fonzar W, et al. Advanced chronic kidney disease is associated with higher serum concentration of monocyte microparticles. Life Sci. 2020;260:118295.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

OBESIDADE E DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA

OBESITY AND ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA

PODCAST

Clique para acessar o Podcast

Maria Cristina de Oliveira Izar[1,2]
Francisco Antonio Helfenstein Fonseca[1]

1. Universidade Federal de São Paulo. Disciplina de Cardiologia Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.
2. Rede Brasileira de Colaboração e Avanço no Conhecimento em Hipertrigliceridemias Graves - Rede Hipertri Brasil, Casa dos Raros. Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência:
Maria Cristina de Oliveira Izar
Universidade Federal de São Paulo, Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina. Rua José de Magalhães, 340 – Vila Clementino – São Paulo, SP, Brasil.
CEP: 04046-290.
mcoizar@terra.com.br
cristina.izar@unifesp.br

RESUMO

A obesidade está relacionada a um risco aumentado de doença arterial coronariana (DAC), em parte devido à sua forte associação com dislipidemia aterogênica, caracterizada por concentrações elevadas de triglicérides e baixas concentrações do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Houve nos últimos anos grandes esforços em pesquisas para elucidar os mecanismos que ligam a obesidade à dislipidemia aterogênica, tanto na presença quanto na ausência de resistência à insulina. Faremos uma revisão da epidemiologia da dislipidemia aterogênica e detalharemos os mecanismos moleculares da função dos adipócitos que são conhecidos e suas relações com a montagem e o metabolismo das lipoproteínas contendo apolipoproteína B em condições de saúde e nos estados de obesidade. Além disso, abordaremos a fisiopatologia do HDL-c baixo nos estados de obesidade e suas implicações para o risco de doença cardiovascular.

Descritores: Obesidade; Dislipidemia; Fatores de Risco de Doenças Cardíacas; Triglicérides; HDL-Colesterol.

ABSTRACT

Obesity is related with an increased risk of coronary artery disease (CAD), partly due to its strong association with atherogenic dyslipidemia, characterized by high concentrations of triglycerides, and low levels of high-density cholesterol lipoprotein (HDL-c). In the last years, there have been great research efforts to clarify the mechanisms that link obesity to atherogenic dyslipidemia, both in the presence and in the absence of insulin resistance. In this study, we review the epidemiology of atherogenic dyslipidemia and detail the known molecular mechanisms of adipocyte function and its relationship with apolipoprotein-B containing lipoproteins assembly and metabolism in health conditions and in obesity states. Furthermore, we address the pathophysiology of low HDL-c in obesity and the implications for cardiovascular disease risk.

Keywords: *Obesity; Dyslipidemia; Cardiovascular Risk Factors; Triglycerides; Cholesterol, HDL.*

INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade vem aumentando nos últimos anos em todo o mundo, o que tem levado a aumento acentuado dos casos de síndrome metabólica, a qual é caraterizada por adiposidade visceral, resistência à insulina, elevação dos triglicérides, da pressão arterial e baixas concentrações do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c).[1,2] A presença da síndrome metabólica confere riscos adicionais para a doença arterial coronária além dos relacionados aos fatores de risco individuais.[3,4] O HDL-c baixo é um dos preditores mais fortes de doença cardiovascular na síndrome metabólica, além de um componente da chamada dislipidemia aterogênica, caracterizada por uma constelação de componentes, como elevação dos triglicérides, aumento das lipoproteínas remanescentes circulantes, partículas de LDL pequenas e densas.[3] Discutiremos a seguir os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à associação consistente e forte entre a obesidade e a dislipidemia aterogênica.

Epidemiologia da dislipidemia aterogênica e sua relação com a doença isquêmica do coração

A dislipidemia aterogência, caracterizada pelo HDL-c baixo e elevação dos triglicérides, constitui um fenótipo associado com maior risco cardiovascular.[5,6] Existem evidências que sugerem que as concentrações de triglicérides elevadas em jejum são fator de risco independente para doença arterial coronária (DAC). Essa associação foi demonstrada no *Paris Prospective Study*, *Prospective Cardiovascular Munster study*, e no *Copenhagen Male Study*.[7-9] Em análises multivariadas, essa associação entre TG e DAC foi um pouco atenuada se ajustada para diabetes, obesidade, HDL-c, e outros fatores de confusão, porém em geral permanece significante, especialmente em mulheres. O HDL-c baixo é fator de risco independente para DAC, como visto no estudo de Framingham,[10] o que foi confirmado por outros estudos.[11-13]

A prevalência de dislipidemia aterogênica é muito alta em portadores de DAC. Em homens com DAC selecionados para o *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial*,

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304395-9

a prevalência de HDL-c abaixo de 40 mg/dL foi de 64% e a de TG > 200 mg/dL foi de 33%.[14] A prevalência de alterações no eixo TG-HDL em pacientes com diabetes *mellitus* também é alta.[15] Mesmo em populações não selecionadas, a prevalência de TG >150 mg/dL foi de 30% e de HDL-c baixo (<40 mg/dL em homens, e < 50 mg/dL em mulheres) de 37%, sendo que a obesidade estava presente em 39%, com ampla superposição entre esses fenótipos.[1] Existem ainda diferenças com relação a raça e etnias nos lípides plasmáticos e risco cardiovascular. Os Afro-Americanos apresentam concentrações maiores de HDL-c e mais baixas de LDL-c e TG do que os Americanos de origem Europeia, em parte relacionadas à distribuição de gordura corporal.[16] Já entre os Sul-Asiáticos existe maior prevalência da dislipidemia aterogênica do que em Caucasianos,[17] atribuída à distribuição da gordura corporal.[18-20] A dislipidemia aterogênica é comum, fortemente associada à obesidade e um importante fator de risco para doença cardiovascular.

Fisiologia do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides e suas interações com o tecido adiposo

O tecido adiposo coordena a captação, estoque e liberação de energia na forma de TG (estoque) e de ácidos graxos livres (captação e liberação). O adiposo adquire os ácidos graxos da dieta a partir do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides (TRL), particularmente dos quilomícrons. Os lípides ingeridos na dieta são digeridos e hidrolisados pelas lipases intestinais e os ácidos graxos não esterificados (NEFA) são transportados ao intestino delgado. Esses ácidos graxos são esterificados no enterócito e formam TG, que são empacotados com a Apo-B 48 e outros lípides, num processo que requer a MTTP (proteína de transferência de TG microssomal) para formar os quilomícrons (QM). Estes são secretados na linfa intestinal e transportados via ducto torácico à circulação sistêmica, sem passar pelo fígado.[21] O músculo cardíaco e o esquelético hidrolisam os TG dos QM e extraem os ácidos graxos (AG) necessários para seu metabolismo, mas a maior parte da energia em forma de TG vinda dos QM é liberada para o tecido adiposo para estoque. Nos capilares do tecido adiposo, a lipoproteína lipase (LPL), ancorada ao endotélio capilar por proteoglicanos e, ativada por diversos cofatores (ApoC2, APOA5), hidrolisa os TG dos QM, liberando NEFA, que são captados pelos adipócitos. A LPL é mais expressa no estado pós-alimentar e favorece o estoque de ácidos graxos derivados de TRL aos adipócitos, enquanto no jejum, sua expressão é menor no adiposo e maior nos músculos, direcionando os ácidos graxos derivados das TRL para utilização como fonte de energia.[22] A captura eficiente dos NEFA derivados de TRL é crítica para a função normal do adiposo. A acetilação dos NEFA é necessária para evitar sua difusão para fora da célula. As diacilglicerol aciltransferases (DGATs) 1 e 2 contribuem para a síntese de TG e maior eficiência na captura de ácidos graxos. Já o acúmulo de diacilglicerídeos (DAG) no adiposo sugere que a lipase hormônio sensível (HSL) não seja essencial na hidrólise de TG, mas uma enzima limitante na quebra de DAG.[23] Existem diferenças nas taxas de lipólise entre os vários estoques de adiposo, sugerindo-se que exista maior lipólise da gordura abdominal, da região superior do tronco, incluindo a gordura visceral do que na região glútea, justificando a resistência à insulina e a dislipidemia.[23]

Fisiopatologia no comprometimento da captura de ácidos graxos e seu estoque no tecido adiposo

A captura de ácidos graxos pelo adipócito e a excessiva lipólise no adipócito levam a um aumento maior que o necessário de NEFA circulantes nos estados de obesidade e resistência à insulina. Há maior fluxo de NEFA do adiposo que é captado pelo fígado, maior lipogênese e consequentemente, maiores níveis de produção de VLDL e dislipidemia aterogênica. A obesidade e resistência à insulina também desregulam a atividade da LPL, com menor atividade da lipase, sendo que a perda de peso se acompanha de maior atividade da LPL. A desregulação do transporte de ácidos graxos derivados das lipoproteínas pode comprometer o metabolismo, levando à obesidade e dislipidemia aterogênica.[23] No adiposo, a hidrólise de TG é regulada pela lipase hormônio sensível (HSL), que catalisa a hidrólise de triacilglicerol (TGA) e diacilglicerol (DAG) e outros ésteres. A HSL é expressa no tecido adiposo branco, mas também nos testículos, adrenais, tecido adiposo marrom, músculos e outros tecidos. A insulina regula negativamente a HSL, sendo que no estado alimentado os níveis de insulina são altos e a HSL é inibida. Já no jejum, os níveis de insulina são baixos e a HSL é ativada promovendo hidrólise de TG. As catecolaminas aumentam o AMP cíclico e ativam a HSL. Na cetose, o beta-hidroxibutirato derivado do fígado suprime a lipólise nos adipócitos e a liberação de NEFA, protegendo de consequências ameaçadoras à vida nessa condição.[24]

Superprodução hepática da lipoproteína de densidade muito baixa (do inglês, *very low-density lipoprotein* – VLDL) nos estados de obesidade e resistência à insulina

A super produção hepática de lipoproteínas ricas em TG é uma característica marcante da obesidade e da resistência à insulina. Estudos de cinética de partículas demonstraram aumento de VLDL-TG e VLDL-Apo B. Acredita-se que o principal fator seja o fluxo aumentado de NEFA do adiposo para o fígado. Embora a beta-oxidação de ácidos graxos seja um importante passo no fígado, muitos NEFAs são re-esterificados em TG. Os TG recém sintetizados no fígado podem ser incorporados com a ApoB para formar VLDL sob ação da MTTP. O excesso da liberação de NEFA ao fígado pode levar à esteatose hepática, que também acompanha os estados de resistência à insulina e obesidade.[25] Em condições normais a insulina inibe a secreção hepática de VLDL, mas na resistência insulínica essa inibição deixa de ocorrer, havendo aumento da secreção de VLDL. Como o gene da APOB é constitutivamente expresso, modificações na ApoB podem ocorrer dependendo da disponibilidade de lípides. Quando existem poucos lípides, a Apo B é secretada e degradada no nível translacional. A MTTP catalisa a formação de TRL pelo retículo endoplasmático e a transferência dos lípides maduros à Apo B. Assim, a concentração de MTTP é crítica na secreção de VLDL. Aumento da produção de MTTP resulta em maior secreção de VLDL. É possível que a expressão de

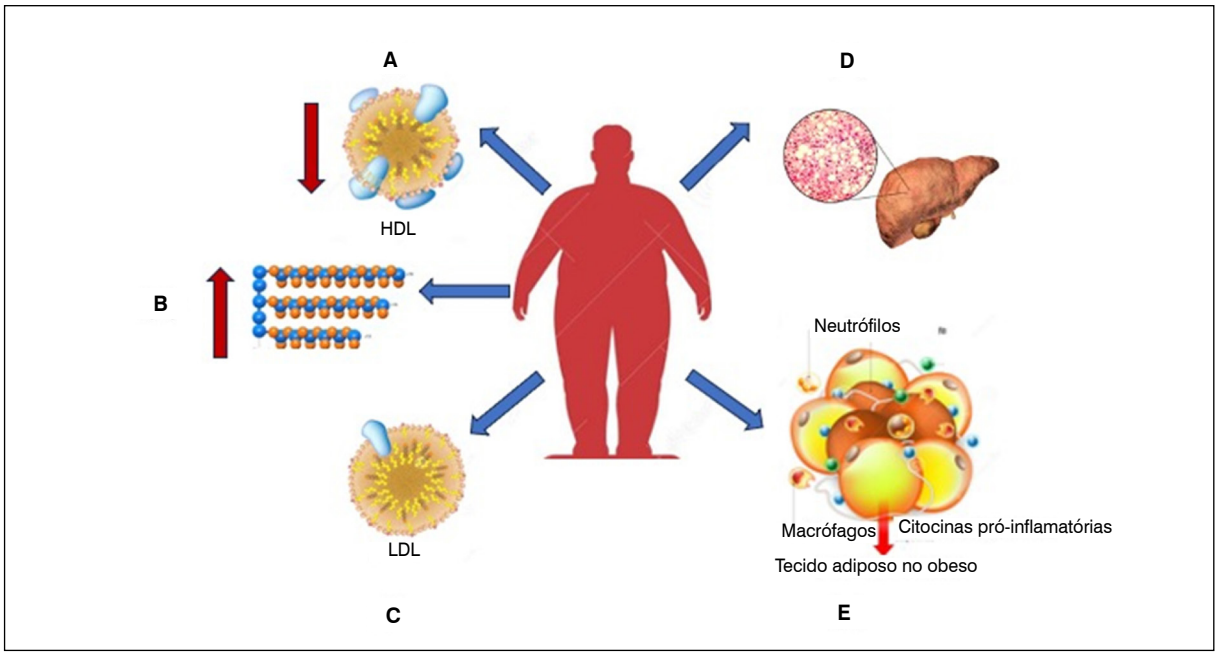


Figura 1. Obesidade como fator causal na gênese da dislipidemia aterogênica A obesidade se associa a níveis baixos de HDL-colesterol (A), aumento dos triglicérides e das lipoproteínas ricas em triglicérides (B), partículas pequenas e densas de LDL (C), esteatose hepática (D) e inflamação do tecido adiposo (E).

MTTP seja modulada pela insulina, uma vez que o elemento de resposta à insulina é negativamente regulado pela insulina. De qualquer forma, existe nos estados de resistência à insulina um aumento da produção de MTTP predispondo à secreção aumentada de VLDL pelo fígado.[26]

Fisiopatologia das baixas concentrações do colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) na obesidade

HDL-c baixo é muito comum nos estados de obesidade, mas no entanto, não são claros os mecanismos que explicam essa condição. Certamente, os níveis elevados de TRL seja uma possibilidade. Existe interação entre TRL, HDL e o metabolismo dessas partículas. Com a hidrólise de TG dos QM e VLDL e a redução do tamanho dessas partículas, os fosfolípides e apolipoproteínas de sua superfície, incluindo Apo A1, Apo Cs e Apo E, são transferidos à HDL, levando a um aumento da massa da HDL.[21] A menor atividade da LPL na obesidade e resistência à insulina resulta em HDL-c baixo. Além disso, ésteres de colesterol são transferidos da HDL para as TRL pela CETP (do inglês, *cholesteryl ester transfer protein*). Maiores níveis de TRL aceptores de colesterol, como ocorre na obesidade, levam a maior taxa de trocas mediadas pela CETP, resultando na saída de colesterol da HDL o que resulta em HDL-c baixo. E ainda, o processo de transferência mediado pela CETP leva a enriquecimento da HDL em triglicérides, formando uma HDL rica em TG, que é substrato para hidrólise pela lipase hepática. Pacientes obesos com resistência à insulina apresentam HDL rica em TG e também possuem atividade aumentada da lipase hepática. A hidrólise de TG da HDL resulta em partículas menores de HDL que são catabolizadas mais rapidamente.[26-30] Consequentemente, nos estados de resistência à insulina e obesidade, o aumento de TRL resulta em saída de colesterol da HDL e entrada de TG na partícula mediada pela CETP, resultando em HDL-c baixo. O tecido adiposo também secreta CETP e nos obesos há ainda maior atividade da CETP nos adipócitos.

Outras proteínas derivadas dos adipócitos também regulam o metabolismo da HDL. A adiponectina, que está reduzida na obesidade e resistência à insulina, se correlaciona com as concentrações de HDL-c em diabéticos tipo 2 e em não diabéticos, independente do índice de massa corpórea, da distribuição da gordura corporal e da sensibilidade à insulina. Por outro lado, a perda de peso se associa a aumento dos níveis de adiponectina e aumento de HDL-c,[31-37] podendo ser explicado por um efeito direto na Apo A1.[38] A lipase hepática (HL), que não é regulada pelos níveis de insulina, está aumentada na obesidade e na resistência insulínica. Contribui para os níveis baixos de HDL-c, mas os mecanismos não são claros. Já a super expressão da lipase endotelial (EL) em animais aumentou o catabolismo da HDL. No entanto, a inibição da EL ou a deleção do gene da EL se acompanharam de aumentos de HDL-c por reduzir seu catabolismo. A EL parece ter papel importante no metabolismo da HDL em humanos. Variantes genéticas raras na EL se associam ao fenótipo de HDL-c elevado. Na obesidade, os níveis de EL estão elevados e se associam à síndrome metabólica e esses dados sugerem que a EL esteja supra regulada na obesidade e possa contribuir para os baixos níveis de HDL-c observados na obesidade.[39-44] A expressão da EL em células endoteliais e macrófagos é supra regulada nos estados inflamatórios. A obesidade é um estado pró-inflamatório caracterizado por infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Assim, a inflamação associada à obesidade pode resultar em supra regulação da EL e contribuir para os níveis baixos de HDL-c observados na obesidade.[45-49]

Finalmente, o tecido adiposo pode ser uma fonte de efluxo de colesterol para a HDL. O tecido adiposo contém cerca de 25% do colesterol do corpo em indivíduos magros e uma

http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304395-9

quantidade maior nos obesos, sendo a maior parte desse colesterol na forma não esterificada. O efluxo de colesterol dos adipócitos para a HDL já foi demonstrado e as células do tecido adiposo expressam a maioria dos receptores que participam do efluxo de colesterol, como ABCA1, ABCG1 e SRB1. É possível que nos estados de resistência à insulina e obesidade haja uma menor regulação dos mesmos, contribuindo para os níveis baixos de HDL-c.[50-53]

Concluindo, a dislipidemia aterogênica é extremamente comum na obesidade, tanto em presença, como na ausência de resistência à insulina e é um fator de risco maior para o risco aumentado de doença cardiovascular nessa população. A compreensão dos mecanismos que levam à dislipidemia aterogênica pode contribuir para terapias farmacológicas que atuem sobre o tecido adiposo e modulem a dislipidemia nesses pacientes.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002;287(3):356-9.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110(2):227-39.
3. McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: the cardiovascular health study. J Am Geriatr Soc. 2006;54(9):1317-24.
4. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care. 2005;28(2):385-90.
5. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk. 1996;3(2):213-9.
6. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol. 1998;81(4A):7B-12B.
7. Cambien F, Jacqueson A, Richard JL, Warnet JM, Ducimetiere P, Claude JR. Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects? The Paris Prospective Study. Am J Epidemiol. 1986;124(4):624-32.
8. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. Eur Heart J. 1998;19(Supl M):M8-14.
9. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year fol- low-up in the Copenhagen Male Study. Circulation. 1998;97(11):1029-36.
10. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. Am J Med. 1977;62(5):707-14.
11. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoproteins—the clinical implications of recent studies. N Engl J Med. 1989;321(19):1311-6.
12. Despres JP, Lemieux I, Dagenais GR, Cantin B, Lamarche B. HDL--cholesterol as a marker of coronary heart disease risk: the Quebec cardiovascular study. Atherosclerosis. 2000;153(2):263-72.
13. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: A 21-year follow-up of 8000 men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17(1):107-13.
14. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Iranmanesh A, Wilt TJ, Mann D, et al. Distribution of lipids in 8,500 men with coronary artery disease. Department of Veterans Affairs HDL Intervention Trial Study Group. Am J Cardiol. 1995;75(17):1196-201.
15. Haffner SM. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. Am J Cardiol. 1999;83(9B):17F-21F.
16. Johnson JL, Slentz CA, Duscha BD, Samsa GP, McCartney JS, Houmard JA, et al. Gender and racial differences in lipoprotein subclass distributions: the STRRIDE study. Atherosclerosis. 2004;176(2):371-7.
17. Hoogeveen RC, Gambhir JK, Gambhir DS, Kimball KT, Ghazzaly K, Gaubatz JW, et al. Evaluation of Lp[a] and other independent risk factors for CHD in Asian Indians and their USA counterparts. J Lipid Res. 2001;42(4):631-8.
18. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, Devanesen S, Teo KK, Montague PA, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between eth- nic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). Lancet. 2000;356(9226):279-84.
19. Dudeja V, Misra A, Pandey RM, Devina G, Kumar G, Vikram NK. BMI does not accurately predict overweight in Asian Indians in northern India. Br J Nutrition. 2001;86(1):105-12.
20. Vikram NK, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Rama Devi J, Khanna N. Non-obese (body mass index > 25 kg/m2) Asian Indians with normal waist circumference have high cardiovascular risk. Nutrition. 2003;19(6):503-9.
21. Goldberg IJ, Kato Y, Lutz EP. Responses to eating: lipoproteins, lipolytic products and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2000;11(3):235-41.
22. Ruge T, Svensson M, Eriksson JW, Olivecrona G. Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase in humans: effects of fasting. Eur J Clin Invest. 2005;35(3):194-200.
23. Bamba V, Rader D. Obesity and atherogenic dyslipidemia. Gastroenterology. 2007;132(6):2181-90.
24. Taggart AK, Kero J, Gan X, Cai TQ, Cheng K, Ippolito M, et al. (D)-beta-Hydroxybutyrate inhibits adipocyte lipolysis via the nicotinic acid receptor PUMA-G. J Biol Chem. 2005;280(29):26649-52.
25. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia. Obesity (Silver Spring). 2006;14(Supl 1):S41-9.
26. Tietge UJF, Bakillah A, Maugeais C, Tsukamoto K, Hussain MM, Rader DJ. Hepatic overexpression of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) results in increased in vivo secretion of VLDL triglycerides and apolipoprotein B. J Lipid Res. 1999;40(11):2134-9.
27. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. Circ Res. 2005;96(12):1221-32.
28. Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF. The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. J Diabetes Complications. 2002;16(1):24-8.
29. Blades B, Vega GL, Grundy SM. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. Arterioscler Thromb. 1993;13(8):1227-35.
30. Rashid S, Barrett PH, Uffelman KD, Watanabe T, Adeli K, Lewis GF. Lipolytically modified triglyceride-enriched HDLs are rapidly cleared from the circulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(3):483-7.

31. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. Diabetes Care. 2004;27(10):2450-7.
32. Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB. Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(7):1680-7.
33. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resis- tance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. Clin Sci (Lond). 2002;103(2):137-42.
34. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia. 2003;46(4):459-69.
35. Martin LJ, Woo JG, Daniels SR, Goodman E, Dolan LM. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):4255-9.
36. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, Almeras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1434-9.
37. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. Circulation. 2006;114(7):623-9.
38. Verges B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, et al. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(6):1364-9.
39. Badellino KO, Rader DJ. The role of endothelial lipase in high-density lipoprotein metabolism. Curr Opin Cardiol. 2004;19(4):392-5.
40. Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, Marchadier D, Maugeais C, Doan K, et al. A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. Nat Genet. 1999;21(4):424-8.
41. Ishida T, Choi S, Kundu RK, Hirata K, Rubin EM, Cooper AD, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. J Clin Invest. 2003;111(3):347-55.
42. Maugeais C, Tietge UJF, Broedl UC, Marchadier D, Cain W, McCoy MG, et al. Dose-dependent acceleration of HDL catabolism by endothelial lipase. Circulation. 2003;108(17):2121-6.
43. Jin W, Millar JS, Broedl U, Glick JM, Rader DJ. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. J Clin Invest. 2003;111(3):357-62.
44. Ma K, Cilingiroglu M, Otvos JD, Ballantyne CM, Marian AJ, Chan L. Endothelial lipase is a major genetic determinant for high-density lipoprotein concentration, structure, and metabolism. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(5):2748-53.
45. Hirata K, Ishida T, Matsushita H, Tsao PS, Quertermous T. Regulated expression of endothelial cell-derived lipase. Biochem Biophys Res Commun. 2000;272(1):90-3.
46. Jin W, Sun GS, Marchadier D, Octtaviani E, Glick JM, Rader DJ. Endothelial cells secrete triglyceride lipase and phospholipase activities in response to cytokines as a result of endothelial lipase. Circ Res. 2003;92(6):644-50.
47. Wang X, Jin W, Rader DJ. Upregulation of macrophage endothelial lipase by toll-like receptors 4 and 3 modulates macrophage interleukin-10 and -12 production. Circ Res. 2007;100:1008-15.
48. Broedl UC, Jin W, Rader DJ. Endothelial lipase: a modulator of lipoprotein metabolism up-regulated by inflammation. Trends Cardiovasc Med. 2004;14(5):202-6.
49. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-808.
50. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts?. Circulation. 2003;108(13):1546-51.
51. Farkas J, Angel A, Avigan MI. Studies on the compartmentation of lipid in adipose cells. II. Cholesterol accumulation and distribution in adipose tissue components. J Lipid Res. 1973;14(3):344-56.
52. Kovanen PT, Nikkila EA, Miettinen TA. Regulation of cholesterol synthesis and storage in fat cells. J Lipid Res. 1975;16(3):211-23.
53. Krause BR, Hartman AD. Adipose tissue and cholesterol metabolism. J Lipid Res. 1984;25(2):97-110.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

EFEITOS DA MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA NA PREVENÇÃO DE RISCO CARDIOMETABÓLICO

EFFECTS OF LIFESTYLE CHANGE ON CARDIOMETABOLIC RISK PREVENTION

Ana Maria Pita Lottenberg[1,2,3]
Roberta Marcondes Machado[1]
Marcos Pita Lottenberg[1,4]
Simão Augusto Lottenberg[1,5]

1. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.
2. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Laboratório de Lípides (LIM -10). São Paulo, SP, Brasil.
3. Rede Brasileira de Colaboração e Avanço no Conhecimento em Hipertrigliceridemias Graves - Rede Hipertri Brasil, Casa dos Raros. Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
5. Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Ana Maria Pita Lottenberg
analottenberg@gmail.com

RESUMO

Estilo de vida inadequado caracterizado por dieta inapropriada, comportamento sedentário e uso de fumo são condições que, de forma isolada ou conjunta, impactam negativamente os principais fatores de risco cardiovascular. Muitos indivíduos não atingem as metas desejáveis para pressão arterial sistêmica, colesterol LDL e glicemia. Frequentemente, o excesso de peso, caracterizado por sobrepeso ou obesidade, é a principal causa das alterações cardiometabólicas observadas globalmente. Estudos que implementaram intervenções para mudança de estilo de vida, como o DPP (Diabetes Prevention Program), Look Ahead e o DiRECT, mostraram que o cuidado intensivo caracterizado por encontros frequentes com a equipe, orientação para prática regular de atividade física e seguimento de padrão alimentar adequado resultou em perda de peso e melhora nos fatores de risco cardiovascular. Particularmente, no estudo DiRECT, observou-se remissão do diabetes *mellitus* tipo 2 para aqueles que perderam mais de 15 kg em um ano. A American Heart Association propõe métricas a serem atingidas pela população, com a finalidade de prevenir risco cardiometabólico. Denominado "8 condições essenciais da vida" (Life's Essential 8), o documento preconiza dieta saudável, prática de atividade física, não fumar, peso adequado, valores apropriados de lipídeos e glicose, pressão arterial e sono de boa qualidade. Para que sejam efetivas, as mudanças de estilo de vida devem ser sustentadas no longo prazo, por meio de encontros frequentes com profissionais capacitados e abordagem que contemple hábitos culturais e preferências do paciente, evitando planos alimentares e estratégias radicais, que penalizam o indivíduo, dificultam o seguimento e favorecem a interrupção do tratamento. Assim, ressalta-se a adoção de estilo de vida saudável no tratamento da obesidade e de suas comorbidades para melhora da saúde cardiometabólica. Este artigo enfatiza ainda a importância da implantação de medidas de políticas de saúde pública que contribuam efetivamente para o enfrentamento das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) a fim de garantir a qualidade de vida da população.

Descritores: Atividade Física; Dieta; Obesidade; Qualidade de Vida.

ABSTRACT

Inadequate lifestyle characterized by inappropriate diet, sedentary behavior and smoking are conditions that, alone or together, negatively impact the main cardiovascular risk factors. Many individuals do not reach the desirable goals for systemic blood pressure, LDL-cholesterol and blood glucose. Often, excess weight, characterized by overweight or obesity, is the main cause of the cardiometabolic changes observed globally. Studies that implemented lifestyle change interventions, such as DPP (Diabetes Prevention Program), Look Ahead and DiRECT, showed that intensive care characterized by frequent meetings with the team, guidance on regular physical activity and following an adequate dietary pattern resulted in weight loss and improvement in cardiovascular risk factors. Particularly, in the DiRECT study, remission of type 2 diabetes mellitus was observed for those who lost more than 15 kg over one year. The American Heart Association proposes metrics to be achieved by the population, with the aim of preventing cardiometabolic risk. Named Life's Essential 8, the document recommends a healthy diet, physical activity, not smoking, adequate weight, appropriate lipid and glucose levelss, blood pressure and quality sleep. To be effective, lifestyle changes must be sustained in the long term, through frequent meetings with trained professionals and an approach that takes into account cultural habits and patient preferences, avoiding radical eating plans and strategies, which penalize the individual, compromise follow-up and lead to

interruption of treatment. Therefore, the adoption of a healthy lifestyle in the treatment of obesity and its comorbidities to improve cardiometabolic health is highlighted. This article also emphasizes the importance of implementing public health policy measures that effectively contribute to combating chronic non-communicable diseases (NCDs) in order to guarantee the population's quality of life.

Keywords: *Exercise; Diet; Obesity; Quality of Life.*

INTRODUÇÃO

Com a finalidade de promover saúde cardiovascular, a *American Heart Association* (AHA) indicou, em 2010, uma mudança de paradigma ao recomendar atenção para promoção da saúde ao longo da vida e não apenas tendo como foco o tratamento de doenças já estabelecidas. Para tanto, a AHA popôs "7 condições simples para viver" (*Life's Simple* 7), que lista sete métricas de saúde indicadas para prevenção de risco cardiovascular, a saber, dieta saudável, prática de atividade física, não fumar, peso adequado, valores apropriados de lípides, glicemia e pressão arterial. No último Posicionamento da AHA, foi incluída a qualidade do sono como mais uma métrica a ser atingida e esta recomendação passou a ser identificada como "8 condições essenciais da vida" (*Life's Essential* 8).[1]

Diversas evidências demonstram que a aderência a estilo de vida saudável reduz substancialmente as taxas de incidência de doenças cardiovasculares.[2]

A associação do risco genético e de estilo de vida em relação à doença arterial coronariana foi conduzida a partir de dados provenientes de três importantes estudos prospectivos de coorte que incluiu 7814 participantes do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) study, 21.222 no *Women's Genome Health Study* (WGHS) e 22.389 do estudo *Malmö Diet and Cancer Study* (MDCS), além de dados de 4260 participantes do estudo *The Cross-sectional BioImage Study*. A aderência ao estilo de vida saudável foi avaliada a partir de um escore que contemplava as seguintes variáveis: não uso atual de fumo, ausência de obesidade, prática regular de atividade física e dieta saudável. Esta investigação revelou que genética e estilo de vida foram independentemente associados com a susceptibilidade para doença coronariana e concluiu que o estilo de vida mais saudável está associado a risco relativo quase 50% menor em comparação com indivíduos com estilo de vida desfavorável.[3]

A importância de mudança do estilo de vida foi evidenciada em três importantes estudos, DPP (Diabetes Prevention Programm), Look Ahead e o DIRECT, cuja conclusões demonstraram que o cuidado intensivo que contemplou encontros frequentes com a equipe individuais e em grupo, orientação para prática regular de atividade física e seguimento de padrão alimentar adequado resultou em perda de peso e benefícios do ponto de vista cardiometabólico.[4-6]

OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica, de instalação lenta e está fortemente associada a estilo de vida, particularmente ao sedentarismo e inadequação alimentar. Além disso, fatores genéticos, hereditários, psicológicos, étnicos e culturais estão associados à sua gênese, e umas das suas piores consequências é o agravamento do risco cardiovascular.

Estudo transversal ESC-EORP (EUROASPIRE V) com 8261 participantes com idade inferior a 80 anos e doença coronariana selecionados de 27 países avaliou o estilo de vida dessa população e mostrou que 55% eram tabagistas, 38% apresentavam obesidade, 59% apresentavam obesidade central (circunferência da cintura: homem ≥102 cm; mulheres: ≥88 cm), enquanto 66% praticavam exercício físico (<30 min 5x / semana). O estilo de vida inapropriado, caracterizado por dieta inadequada, sedentarismo e tabagismo impactou de forma adversa os principais fatores de risco para doença cardiovascular.[7]

Como a obesidade possui causas multifatoriais, a terapêutica é complexa e de longo prazo. A abordagem da obesidade através da mudança de estilo de vida apresenta dois pilares fundamentais: dieta adequada que promova déficit calórico e atividade física que contribua com maior gasto energético e manutenção de massa magra. A qualidade do sono e o hábito de fumar são outros aspectos que devem ser considerados.

Tendo em vista que, para que sejam efetivas, mudanças de estilo de vida devem ser sustentadas ao longo do tempo. Desta forma, é importante que condutas relacionadas a mudanças na dieta sejam razoáveis e também sustentáveis, evitando, portanto, as abordagens radicais. Diversas intervenções com a finalidade de mudança de estilo de vida vêm sendo propostas para o tratamento da obesidade. O *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) reafirmou a recomendação para que os profissionais que atuem em atenção primária realizem screening para todos os adultos portadores de obesidade e ofereça tratamento intensivo com intervenções multiprofissionais e comportamentais.[8]

No Brasil, o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos Não Transmissíveis (DCANT) no Brasil, 2021-2030 abordou os quatro principais grupos de doenças crônicas (cardiovasculares, cânceres, respiratórias crônicas e diabetes) e seus fatores de risco (tabagismo, consumo abusivo de álcool, inatividade física, alimentação não saudável e obesidade). Entre as dez metas propostas neste documento, seis são diretamente associadas a aspectos nutricionais, tais como: reduzir a obesidade entre crianças e adolescentes, deter o crescimento da obesidade entre adultos, aumentar em 30% a prevalência de consumo de frutas e hortaliças, reduzir o consumo de alimentos ultraprocessados, reduzir em 30% o consumo de bebidas adoçadas e diminuir o consumo de álcool. Faz parte também das ações propostas, elaborar plano de comunicação para a população, estabelecendo canais de informação relacionados a promoção de saúde e prevenção de doenças crônicas, que contemple todo o ciclo da vida. Além disso, o documento evidencia a importância de profissionais capacitados na área da Nutrição para contribuir com mudanças no padrão alimentar da população. Assim, é importante robustez nas políticas de saúde pública para a implementação de ações

urgentes para o enfrentamento das DCNT, entre eles a obesidade, para ampliar a sobrevida da população, garantindo qualidade de vida.[9]

O *Guidelines (2013) for Managing Overweight and Obesity in Adults* preconiza, para mudança de estilo de vida, quantidade superior a 14 sessões com profissionais capacitados por um período de seis meses. Os estudos mostram que o tratamento individual ou em grupo pode levar, em seis meses, a uma perda de peso superior a 8% do peso inicial, o que leva a significativa redução do risco cardiovascular.[10] A importância de encontros frequentes com a equipe foi evidenciada em estudo com 811 indivíduos portadores de sobrepeso ou obesidade acompanhados para tratamento intensivo semanal para mudança de estilo de vida com orientação nutricional e prática de atividade física por um período de dois anos. Nesta investigação, constatou-se que 30% dos participantes perderam 5% peso, 15% perderam 10% e 2 a 4% dos indivíduos perdeu mais de 20 Kg. Os autores observaram que a frequência às consultas (individual e grupo) foi o preditor mais forte para a perda de peso.

Já se encontra bem estabelecido na literatura que a perda de 5% a 10% do peso corporal é considerada clinicamente relevante.[11] A partir de 2,5% de perda de peso já se observa melhora na concentração plasmática de triglicérides e de glicose, entre 5% a 10% de perda de peso, observa-se aumento do HDL-col, melhora no quadro de depressão, na dor articular, mobilidade, incontinência urinária, função sexual e qualidade de vida. A partir de 10% de perda de peso, nota-se diminuição de frequência de esteatohepatite e de eventos cardiovasculares, e com perdas superiores a 16%, queda significativa na mortalidade.

Um dos maiores desafios para tratamento da obesidade é impedir o reganho de peso. A dificuldade em manter o peso perdido é frustrante para o paciente e muitas vezes contribui para a descontinuidade do tratamento.[12] Para prevenir o reganho de peso, o Guia Americano[10] recomenda pelo menos uma consulta mensal. Importante salientar que a chance de um indivíduo com obesidade normalizar o peso, com base em análise populacional e não de tratamento específico, é somente 1/210 homens e 1/124 mulheres (IMC entre 30 e 35kg/m2) e 1/1220 homens e 1/677 mulheres (IMC > 40).[13] Desta forma, vale reforçar a importância do tratamento continuado para a manutenção do peso perdido, e salientar que a melhora do quadro cardiometabólico já é observada a partir de 5% de perda de peso, mesmo que a normalização do peso não seja alcançada.

PADRÕES ALIMENTARES RECOMENDADOS

As principais Diretrizes e Posicionamentos nacionais e internacionais apontam a dieta do Mediterrâneo como a mais eficiente para prevenção cardiometabólica.[14-16]

O padrão Mediterrâneo está associado a melhora no controle glicêmico e menor mortalidade, tanto cardiovascular quanto por todas as causas, e é constituído por grãos, frutas, hortaliças, carnes magras, produtos lácteos desnatados, frutas oleaginosas e azeite de oliva. O resultado de estudo transversal mostrou que o maior escore de aderência a essa dieta relacionou-se inversamente com o IMC de 961 adultos com idades entre 20-55 anos.[17] Estudo conduzido com 322 indivíduos por um período de dois anos mostrou que a dieta do Mediterrâneo (gordura: > 35%) induziu maior perda de peso em comparação com dieta contendo menor percentual de gordura (<30%) e para o subgrupo de indivíduos com obesidade, houve menor concentração plasmática de glicose, redução da hemoglobina glicada e menor HOMA-IR.[17] O padrão Mediterrâneo associou-se a maior consumo de fibras e ácidos graxos monoinsaturados e menor de ácidos graxos saturados.

É importante destacar que a eficiência da dieta do Mediterrâneo na perda de peso só é evidenciada quando associada a déficit calórico. Estudo de intervenção conduzido em 23 centros da Espanha, 6874 participantes portadores de síndrome metabólica foram alocados randomicamente em dois grupos: dieta do Mediterrâneo com redução de calorias, prática de atividade física e suporte comportamental ou dieta do Mediterrêneo sem controle de calorias. Ao final de 12 meses, observou-se melhora significativa na aderência à dieta do Mediterrâneo no grupo que recebeu suporte comportamental, orientação de pratica de atividade física e dieta com restrição de calorias.[18] Outra análise de um subgrupo deste estudo (n= 626), mostrou que a implementação da dieta do Mediterrâneo associada a tratamento intensivo para mudança de estilo de vida induziu menor adiposidade e melhora nos fatores de risco cardiovascular.[19]

A dieta do Mediterrâneo fornece grande quantidade moléculas bioativas como flavonoides e polifenóis, os quais exibem atividade antioxidante e anti-inflamatória. Desta forma, o conjunto de nutrientes, associado ao consumo de gorduras saudáveis e alto teor de fibras explicam os benefícios metabólicos observados nos indivíduos com excesso de peso corporal submetidos a dieta do Mediterrâneo.[15]

O efeito da dieta do Mediterrâneo sobre desfechos cardiometabólicos foi avaliado também em estudo de corte prospectivo que acompanhou 2169 moradores da região do Mediterrâneo por um período de 20 anos.[20] A qualidade da dieta foi avaliada através do consumo de alimentos classificados como saudáveis ou não saudáveis, via *the Global Diet Quality Score in Relation to Cardiometabolic Outcomes in Apparently Healthy Adults from the Mediterranean Region: The ATTICA Epidemiological Cohort Study* (2002–2022). A incidência de doença cardiovascular, hipertensão arterial, hipercolesterolemia e Diabetes tipo 2 foi definida de acordo com critério da Organização Mundial da Saúde (WHO-ICD-10). O maior consumo de alimentos saudáveis foi associado redução de 9% do risco para doença cardiovascular e 2% do risco para diabetes.

Outro padrão alimentar associado a melhora no perfil cardiometabólico é a dieta DASH, que foi originalmente desenvolvida como estratégia terapêutica não medicamentosa para a redução da pressão arterial sistêmica (HAS). Essa dieta apresenta menor percentual de gorduras, restrição do consumo de sódio e alto consumo de vegetais.[21] Revisão sistemática com metanálise aplicando o GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*), revelou que a dieta DASH foi associada a menor incidência de doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica, Diabetes tipo 2 e obesidade.[22]

O efeito da dieta DASH com restrição calórica foi examinado em estudo controlado com 28 indivíduos idosos e sedentários com índice de massa corporal (IMC) = 32 ±

6.9 Kg/m^2 e circunferência de cintura de 101 cm ± 16,4. Os participantes foram alocados em dois grupos, com consumo distinto de carne vermelha (85g vs 170g). Ao final de 12 semanas, apesar de a dieta DASH não ter induzido diferença no peso corporal, resultou em impacto positivo em marcadores cardiometabólicos, como circunferência da cintura associada a maior sensibilidade à insulina, independentemente da quantidade de carne vermelha que foi consumida.[23] Estudo observacional que utilizou dados de 2459 adolescentes (12-21 anos), selecionados do banco de dados do Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), demonstrou que um maior escore de aderência a dieta DASH foi inversamente proporcional à presença de síndrome metabólica.[24]

As principais recomendações nutricionais com base nas dietas DASH e do Mediterrâneo, contemplam padrão alimentar com alto teor de fibras, provenientes de grãos (feijão, ervilha, lentilha, grão de bico), frutas e hortaliças, limite do consumo de ácidos graxos saturados (máximo 10% das calorias totais da dieta, preferencialmente máximo de 7% para indivíduos com aumento de risco cardiovascular), retirada total de ácidos graxos Trans, provenientes de alguns alimentos industrializados e de lanchonetes, diminuição do consumo de ultraprocessados (ricos em açúcares, gorduras, especialmente saturadas, e sal). Além disso, dão preferência para o consumo de óleos fontes de ácidos graxos insaturados (canola, soja e oliva) e uso apenas ocasional de gorduras tropicais como coco e óleo de palma, por serem ricos em ácidos graxos saturados. Recomenda-se ainda, o consumo de carnes magras (priorizar frango e peixe) e produtos lácteos na forma desnatada.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

O tratamento de primeira linha para a HAS é a modificação de estilo de vida, incluindo perda de peso, seguimento de dieta adequada caracterizada por baixo teor de sódio e alta concentração de potássio, exercício físico e moderação ou eliminação do consumo de álcool. A adequação do estilo de vida pode potencializar a eficácia da terapia medicamentosa.[25] Estas intervenções não farmacológicas podem reduzir a pressão sistólica em 5mmHg em pacientes com HAS e aproximadamente 2-3 mmHg em indivíduos normotensos. Tanto a dieta do Mediterrâneo como DASH são padrões indicados para o tratamento da HAS. A diminuição de 1.000 mg de sódio/dia resulta na redução de 3 mmHg da pressão arterial sistólica e o aumento de 0,6 g/dia de potássio, resulta na redução de 1 mmHg. Em estudo clínico randomizado e controlado 20.995 participantes (área rural na China), portadores de HAS ou antecedentes de AVC ou idade superior a 60 anos foram randomicamente alocados em dois grupos: intervenção: (75% cloreto de sódio + 25% cloreto de potássio) e controle: manutenção do uso habitual de sal (100% de cloreto de sódio). O desfecho primário foi AVC e o secundário principais eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Em um período de 60 meses, observou-se redução de AVC, principais eventos cardiovasculares adversos e mortalidade por todas as causas.[26] Revisão Sistemática e Metanálise com 31.949 participantes selecionados de 21 estudos pesquisados no PUBMED, Embase e Cochrane Library avaliou o efeito de substituto de sal sobre a pressão arterial. De uma maneira geral, a redução da pressão sistólica foi de 4,61 mmHg (95%CI -6,07 a -3,14) e da pressão diastólica foi de -1,61 mmHg (95%CI -2,42 a -0,79). A redução da PAS foi consistente em todas as regiões e subgrupos definido por idade, sexo, história de hipertensão, IMC, PAS basal, sódio e potássio urinário. Análise de meta-regressão demonstrou que a cada 10% de redução cloreto de sódio em substituto de sal foi associado com -1,53 mm Hg (95%CI -3,02 a -0,03, p<0,045) redução na pressão sistólica e -0,95 mmHg (95%CI -1,78 a -0,12, p=0,025) redução na pressão diastólica. Portanto, há forte evidência do efeito protetor do substituto de sal na mortalidade total (risco relativo (RR) 0,89, 95% CI 0,85 a 0,94), mortalidade cardiovascular (RR 0,87, 95% CI 0,81 a 0,94) e eventos cardiovasculares (RR 0,89, 95% CI 0,85 a 0,94). [27]

No estudo the *TRIUMPH Randomized Clinical Trial*[28] 140 indivíduos (média de idade de 63 anos) portadores de hipertensão persistente, foram randomicamente incluídos em programa de modificação de estilo de vida (*C-LIFE - Center-Based Lifestyle Intervention*), incluindo orientação alimentar, intervenções comportamentais e exercício ou uma única sessão de educação padronizada e aconselhamento médico (SEPA).Na comparação entre os grupos, demonstrou-se que a redução da pressão sistólica foi maior com C-LIFE (-12,5 [95% CI, -14,9 a -10,2] mm Hg) em comparação a SEPA (-7,1 [-95% CI, 10,4 a -3,7] mm Hg) (P=0,005).[28]

Apesar de estudos observacionais terem proposto benefícios cardiovasculares associados com baixo consumo de álcool, análises genéticas recentes sugerem possível relação causal entre o consumo de álcool e aumento de risco cardiovascular. Além disso, diversas investigações são contundentes em afirmar a forte associação entre o consumo de álcool com hipertensão arterial. Estudo de corte com 37.1463 participantes com idade média de 57 anos (consumo de álcool: 10,6 doses/semana) utilizando o UK Biobank (2006-2010, seguimento até 2016), mostrou por análise de randomização mendeliana que o consumo de álcool foi associado a um risco 1,3 vezes maior para hipertensão (P < 0,001) e risco 1,4 vezes maior para doença coronariana (P =006).[29] O Posicionamento Europeu, 2021 *ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice ESC Clinical Practice Guidelines*, passou a limitar o consumo de bebidas alcoólicas para no máximo uma porção diária para aqueles indivíduos que consomem. De acordo com a Federação Mundial de Cardiologia, o álcool aumenta o risco para AVC, doença coronariana, hipertensão, fibrilação e aneurisma e o seu baixo consumo deve ser estimulado, uma vez que se observa efeitos deletérios já com poucas doses.

ATIVIDADE FÍSICA

Atividade física consiste em qualquer ato, seja estruturado ou não, que envolva o movimento do corpo, cursando com elevação no gasto energético em relação ao repouso. Exercício físico é o subgrupo de atividades estruturadas que tem como objetivo melhora de performance cardiorrespiratória, de força, equilíbrio ou potência.[30] O exercício físico tem impacto fisiológico positivo tanto em sua fase aguda, com melhora de função endotelial, quanto do ponto vista crônico, visto que indivíduos submetidos a sessões recorrentes de exercício tendem a evoluir com bradicardia em repouso e queda, ainda que modesta, em níveis pressóricos, fatores que possuem correlação com maior sobrevida no longo prazo. [31]

O sedentarismo é uma das principais causas de morte evitáveis, e há relação inversa entre o volume de atividade física e a mortalidade por todas as causas.[32] O risco elevado da prevalência de doenças cardiovasculares em portadores de obesidade é atribuível à capacidade do excesso de adiposidade de induzir alterações na estrutura e função cardíaca.[33] Além disso, há uma forte associação entre obesidade e outros fatores de risco de DCV, como hipertensão, aterosclerose, síndrome metabólica (SM), diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia e apneia do sono.[34]

O condicionamento físico cardiorrespiratório parece ser um forte preditor para a prevalência de doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Recentemente, foi demonstrado que mudanças significativas nos resultados de mortalidade ocorrem mesmo com pequenas alterações na aptidão cardiorrespiratória e são independentes de alterações nos fatores de risco não tradicionais, em uma população de indivíduos aparentemente saudáveis.[33] Por outro lado, baixo condicionamento parece, em certas situações compensar os fatores de risco tradicionais para o desenvolvimento de doença arterial coronária.[35] Em determinadas situações, pacientes com fatores de risco tradicionais apresentam mortalidade menor do que aqueles sem esses fatores de risco, mas com baixa aptidão cardiorrespiratória.[35] Metanálise que incluiu 33 estudos mostrou que pequenas elevações da aptidão física estavam associadas respectivamente a redução de 13% e 15% na mortalidade por todas as causas e eventos cardiovasculares, respectivamente.[36] Descobertas semelhantes foram replicadas em outros estudos, como um estudo de exercícios para veteranos mostrando redução de 12% na mortalidade por todas as causas.[37] A maior redução no risco de mortalidade foi observada com baixa aptidão física.[38] Tomados em conjunto, parece que as populações de indivíduos menos aptos e as populações de indivíduos obesos experimentam os maiores benefícios para a saúde com pequenas elevações na aptidão cardiorrespiratória.[38] O estudo da relação da atividade física com doença e mortalidade cardiovascular mostra que apesar de na maioria das vezes sua prescrição isolada não levar a uma perda de peso significativa seu efeito é positivo, tanto na prevenção primaria quanto secundaria.[39] O exercício físico, entretanto, pode potencializar a perda de peso, em indivíduos que estão fazendo adequadamente uma dieta hipocalórica.[40] O *American College of Sports Medicine* recomenda 225-420 minutos de exercício por semana para induzir perda de peso clinicamente significativa.[41] As diretrizes do Ministério da Saúde americano recomendam 300 min/semana de exercícios de intensidade moderada para perda significativa de peso corporal (≥ 5%) ou para manutenção da perda de peso.[42] Esta recomendação se traduz em cerca de 60 minutos de caminhada diária para promover a manutenção do peso.

SONO

A relação entre a qualidade e o tempo de sono e obesidade, diabetes, mortalidade geral e principalmente, eventos e mortalidade cardiovascular é fato reconhecido já há algum tempo, mas ainda negligenciado por muitos sistemas de saúde. Já no início da década passada estudos e metanálises já mostravam esta correlação. [43] Não só o sono de curta duração como também duração muito longa pode influenciar o metabolismo. Os distúrbios de qualidade do sono, como por exemplo, apneia e fragmentação também tem extrema importância. Estudos mais recentes mostram que até o horário de início do sono pode influenciar o peso corpóreo. Por outro lado, a obesidade em si pode comprometer a qualidade do sono, concorrendo, por exemplo, para a instalação e intensidade da apneia do sono.[44] O sono de curta duração, não só pode aumentar o risco de desenvolver obesidade, mas também pode afetar o resultado das intervenções para perda de peso. Se a manipulação do sono, quando combinada com intervenções para perda de peso, melhora os resultados dessas intervenções, precisa ser examinado em ensaios clínicos randomizados, já que as evidências de estudos epidemiológicos não fornecem evidências claras.[45]

Em estudo realizado por Tasali et al.,[46] a educação sobre higiene do sono foi considerada eficaz no prolongamento da duração do sono em pessoas com sono de curta duração. Indivíduos saudáveis com excesso de peso, (dez adultos, duração do sono < 6,5 horas por noite) foram estudadas durante duas semanas. No final da intervenção, a duração média do sono dos participantes (com base na actigrafia) aumentou de 5,6 ± 0,1 h para 7,1 ± 0,1 h (P <0,01) em ambientes da vida real. Isto foi associado a diminuição de 4% no apetite geral (P = 0,030) e reduçaõ de 62% no desejo por alimentos doces e salgado (P = 0,017).[46] Em um estudo de quatro semanas e desenho paralelo, 42 adultos saudáveis com peso normal e curta duração do sono (<7 h/noite) foram randomizados para manter ou prolongar a duração do sono seguindo orientações sobre higiene do sono, e foram avaliados objetivamente por actigrafia de punho. No final do estudo, o grupo de intervenção teve um aumento no tempo de permanência na cama (55 min), no período de sono (47 min) e na duração do sono (21 min) em comparação com o grupo controle. Al Khatib et al., isso resultou em alterações favoráveis na ingestão energética, incluindo ingestão reduzida de açúcares livres, gordura e carboidratos.[47]

Dados na literatura sugerem que a extensão do sono pode desempenhar um papel na melhoria da sensibilidade à insulina e, portanto, pode atuar na prevenção do desenvolvimento de DM2. No entanto, esta evidência tem limitações significativas relacionadas ao tamanho da amostra, duração do acompanhamento e generalização dos resultados.[45]

Estudos experimentais e baseados na população mostraram que a curta duração ou a privação parcial do sono estão associadas ao aumento da fome e do apetite, que são revertidos com a extensão do sono segundo Zhu et al. [48] Esta revisão sistemática também mostrou que a restrição parcial do sono também está associada ao aumento da ingestão calórica (259 kcal/dia, IC 95%, 59,08–446,53). O aumento do apetite parece estar particularmente relacionado ao consumo significativamente maior de sobremesas e doces, com maior ingestão de carboidratos de índice glicêmico mais elevado. Alguns estudos também mostraram que a curta duração do sono está associada a menos atividade física.[49]

Sendo assim, em geral, as ligações entre a curta duração do sono e a obesidade parecem estar relacionadas com um impacto no consumo de energia e não ao gasto energético. Os mecanismos relacionados as alterações acima descritas são: diminuição de Leptina e GLP1 e aumento de ghrelina,

ácidos graxos livres, catecolaminas, mediadores inflamatórios, (IL6, TNFa), atividade simpática e ativação cerebral em resposta a estímulos alimentares.

Em conclusão, a privação do sono está associada a maior mortalidade, eventos cardiovasculares, diabetes e obesidade (com menor evidência dormir muito também). Esta relação envolve alterações em hormônios do apetite e adipogênese, preferência pelo consumo de carboidratos, diferença na oxidação de nutrientes, possível redução de gasto energético e atividade física. A qualidade do sono e o ritmo circadiano também podem ter papel importante, ainda não comprovado em estudos epidemiológicos. Desta forma, a qualidade do sono deve fazer parte de um programa para perda de peso e melhora da qualidade de vida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevenção de DCNT requer medidas de saúde pública que contemplem a implementação de programas de intervenção interdisciplinar com ênfase no manejo da obesidade, visando reduzir o risco de eventos cardiovasculares. Estímulo a modificação do estilo de vida para controle do peso e melhora do quadro metabólico com estratégias de longo prazo que incluam aconselhamento individual aliado a esforços coletivos, institucionais e governamentais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. Circulation. 2022;146(5):e18-e43.
2. Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(13):1299-306.
3. Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. N Engl J Med. 2016;375(24):2349-58.
4. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Long-term variability of glycemic markers and risk of all-cause mortality in type 2 diabetes: the Look AHEAD study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(2):e001753.
5. Kriska AM, Rockette-Wagner B, Edelstein SL, Bray GA, Delahanty LM, Hoskin MA, et al. The Impact of Physical Activity on the Prevention of Type 2 Diabetes: Evidence and Lessons Learned from the Diabetes Prevention Program, a Long-Standing Clinical Trial Incorporating Subjective and Objective Activity Measures. Diabetes Care. 2021;44(1):43-9.
6. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet. 2018;391(10120):541-51.
7. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-35.
8. U. S. Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US preventive services task force recommendation statement. JAMA. 2018;320(11):1163-71.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [citado 2022 Ago 19]. 118p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt/09-plano-de-dant-2022_2030.pdf/.
10. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. Am Psychol. 2020;75(2):235-51.
11. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. Curr Obes Rep. 2017;6(2):187-94.
12. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. Eur J Intern Med. 2021;93:3-7.
13. Fildes A, Charlton J, Rudisill C, Littlejohns P, Prevost AT, Gulliford MC. Probability of an Obese Person Attaining Normal Body Weight: Cohort Study Using Electronic Health Records. Am J Public Health. 2015;105(9):e54-9.
14. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults17 e o Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021.
15. Pepe RB, Lottenberg AM, Fujiwara CTH, Beyruti M, Cintra DE, Machado RM, et al. Position statement on nutrition therapy for overweight and obesity: nutrition department of the Brazilian association for the study of obesity and metabolic syndrome (ABESO-2022). Diabetol Metab Syndr. 2023;15(1):124.
16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Supl 1):S128-39.
17. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229-41.
18. Sayón-Orea C, Razquin C, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D. Effect of a nutritional and behavioral intervention on energy-reduced Mediterranean diet adherence among patients with metabolic syndrome: Interim analysis of the PREDIMED-Plus randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(15):1486-99.
19. 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. 2019;42(5):777-88.
20. Damigou E, Kouvari M, Chrysohoou C, Barkas F, Kravvariti E, Dalmyras D, et al. Diet Quality and Consumption of Healthy and Unhealthy Foods Measured via the Global Diet Quality Score in Relation to Cardiometabolic Outcomes in Apparently Healthy Adults from the Mediterranean Region: The ATTICA Epidemiological Cohort Study (2002-2022). Nutrients. 2023;15(20):4428.
21. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med. 2001;344(1):3-10.
22. Chiavaroli L, Viguiliouk E, Nishi SK, Blanco Mejia S, Rahelić D,

Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Nutrients. 2019;11(2):338.

23. Perry CA, Van Guilder GP, Hossain M, Kauffman A. Cardiometabolic Changes in response to a calorie-restricted DASH diet in obese older adults. Front Nutr. 2021;8:647847.
24. Ducharme-Smith K, Caulfield LE, Brady TM, Rosenstock S, Mueller NT, Garcia-Larsen V. Higher diet quality in African-American adolescents Is associated with lower odds of metabolic syndrome: Evidence from the NHANES. J Nutr. 2021;151(6):1609-17.
25. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. JAMA. 2022;328(18):1849-61.
26. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death. N Engl J Med. 2021;385(12):1067-77.
27. Yin X, Rodgers A, Perkovic A, Huang L, Li KC, Yu J, et al. Effects of salt substitutes on clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2022;108(20):1608-15.
28. Blumenthal JA, Hinderliter AL, Smith PJ, Mabe S, Watkins LL, Craighead L, et al. Effects of Lifestyle Modification on Patients with Resistant Hypertension: Results of the TRIUMPH Randomized Clinical Trial. Circulation. 2021;144(15):1212-26.
29. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, et al. Association of Habitual Alcohol Intake with Risk of Cardiovascular Disease. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e223849.
30. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public Health Rep. 1985;100(2):126-31.
31. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. Med Sci Sports Exerc. 2001;33(6 Supl):S438-45; discussion S52-3.
32. Marcus BH, Williams DM, Dubbert PM, Sallis JF, King AC, Yancey AK, et al. Physical activity intervention studies. Circulation. 2006;114(24):2739-52.
33. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Fleenor BS, et al. The association between the change in directly measured cardiorespiratory fitness across time and mortality risk. Prog Cardiovasc Dis. 2019;62(2):157-62.
34. Parto P, Lavie CJ. Obesity and cardiovascular diseases. Curr Probl Cardiol. 2017;42(11):376-94.
35. Kaminsky LA, Arena R, Beckie TM, Brubaker PH, Church TS, Forman DE, et al. The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: the need for a national registry: a policy statement from the american heart association. Circulation. 2013;127(5):652-62.
36. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA. 2009;301(19):2024-35.
37. McAuley P, Pittsley J, Myers J, Abella J, Froelicher VF. Fitness and fatness as mortality predictors in healthy older men: the veterans exercise testing study. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 2009;64(6):695-9.
38. Harber MP, Kaminsky LA, Arena R, Blair SN, Franklin BA, Myers J, et al. Impact of cardiorespiratory fitness on all-cause and diseasespecific mortality: advances since 2009. Prog Cardiovasc Dis. 2017;60(1):11-20.
39. Swift DL, McGee JE, Earnest CP, Carlisle E, Nygard M, Johannsen NM. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(2):206-13.
40. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effects of clinically significant weight loss with exercise training on insulin resistance and cardiometabolic adaptations. Obesity. 2016;24(4):812-9.
41. 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. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(2):459-71.
42. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et al. The physical activity guidelines for Americans. JAMA. 2018;320(19):2020-8.
43. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur Heart J. 2011;32(12):1484-92.
44. Lavrentaki A, Ali A, Cooper BG, Tahrani AA. MECHANISMS OF ENDOCRINOLOGY: Mechanisms of disease: the endocrinology of obstructive sleep apnoea. Eur J Endocrinol. 2019;180(3):R91-R125.
45. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. J Endocrinol. 2021;252(2):125-41.
46. Tasali E, Chapotot F, Wroblewski K, Schoeller D. The effects of extended bedtimes on sleep duration and food desire in overweight young adults: a home-based intervention. Appetite. 2014;80:220-4.
47. AlKhatib HK, Hall WL, Creedon A, Ooi E, Masri T, McGowan L, et al. Sleep extension is a feasible lifestyle intervention in free-living adults who are habitually short sleepers: a potential strategy for decreasing intake of free sugars? A randomized controlled pilot study. Am J Ckin Nutr. 2018;107(1):43-53.
48. Zhu B, Shi C, Park CG, Zhao X, Reutrakul S. Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: a comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2019;45:18-30.
49. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch, Chara K, Wilms B, Benedict C, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. Am J Clin Nutr. 2009;90(6):1476-82.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

FÁRMACOS ANTIOBESIDADE ORAIS

ORAL ANTIOBESITY MEDICATIONS

PODCAST

Clique para acessar o Podcast

Mariana Baldini Campos[1]
Elza Olga Ana Muscelli Berardi[1]
Andrei Carvalho Sposito[1]

1. Universidade de Campinas – UNICAMP. Faculdade de Ciências Médicas. Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:
Andrei Carvalho Sposito
Universidade Estadual de Campinas. Departamento de Cardiologia. Cidade Universitária "Zeferino Vaz".
Cep: 13083-970. sposito@unicamp.br

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica multissistêmica associada a uma série de doenças cardiometabólicas, contribuindo para o aumento da morbidade, mortalidade e dos custos da saúde pública. Medicamentos antiobesidade são indicados em combinação com modificação do estilo de vida para indivíduos com índice de massa corporal (IMC) ≥30 kg/m² ou ≥27 kg/m² com comorbidade relacionada à obesidade. Atualmente, cinco medicamentos antiobesidade são aprovados pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para tratamento da obesidade: sibutramina, orlistate, bupropiona/naltrexona, liraglutida e semaglutida, sendo três deles medicações orais. A farmacoterapia da obesidade é um mercado em rápido crescimento e outros medicamentos estão sob investigação. O artigo apresentado é uma visão geral dos estudos de eficácia e segurança desses medicamentos utilizados na farmacoterapia da obesidade.

Descritores: Obesidade; Fármacos Antiobesidade; Perda de Peso.

ABSTRACT

Obesity is a chronic multisystem disease associated with a number of cardiometabolic diseases, contributing to increased morbidity, mortality, and the burden of healthcare costs. Antiobesity medications are indicated in combination with lifestyle modification for individuals with body mass index (BMI) of ≥30 kg/m² or ≥27 kg/m² with an obesity-related comorbidity. Currently, five antiobesity medications are approved by Anvisa (Brazil's National Health Surveillance Agency) for the treatment of obesity: sibutramine, orlistat, bupropion/naltrexone, liraglutide and semaglutide, three of which are oral medications. The pharmacotherapy of obesity is a fast-growing market and other drugs are under investigation. This paper is an overview of the efficacy and safety studies of these drugs used in the pharmacotherapy of obesity.

Keywords: *Obesity; Anti-Obesity Agents; Weight Loss.*

A prevalência de obesidade aumentou globalmente nas últimas cinco décadas. A obesidade foi responsável por 4,0 milhões de mortes em todo o mundo em 2015 e mais de dois terços delas foram devido a doenças cardiovasculares. [1,2] No Brasil, estima-se que a frequência de sobrepeso seja de 61,4% e de obesidade 24,3% em 2023.[3]

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial associada a fatores de risco biológicos, socioeconômicos, psicossociais e ambientais. O excesso de peso corporal aumenta o risco de morbidades como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), doença renal crônica (DRC), dislipidemia, depressão, hipertensão arterial, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e alguns tipos de câncer.[1,4]

Os mecanismos causais da obesidade são múltiplos e muito mais complexos do que o simples conceito de desequilíbrio entre gasto energético e ingesta calórica. Evidências científicas mostram o papel de fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e socioeconômicos na patogênese da obesidade.[4] Muitos genes associados à obesidade foram identificados como envolvidos em vias reguladoras da homeostase energética e estudos com gêmeos mostraram que até 70% da variação da obesidade em humanos pode resultar de fatores genéticos.[5] Porém, os fatores ambientais ainda exercem o papel principal no aumento da obesidade, com maiores efeitos naqueles que são geneticamente predispostos. O atual ambiente obesogênico como o aumento ao acesso a alimentos ultraprocessados com alta densidade calórica somados ao sedentarismo associado à urbanização são importantes contribuidores para o crescente aumento dessa doença.[6]

A abordagem fundamental para a redução de peso é gerar um déficit calórico aumentando o gasto energético e reduzindo a ingesta calórica. Mas intervenções no estilo de vida que incluem apenas restrição dietética e aumento de atividade física podem ser insuficientes para alcançar a perda de peso e sua manutenção a longo prazo na maioria dos pacientes. Até dois terços do peso perdido pode ser recuperado dentro de um ano após o final do tratamento.[7]

O controle da obesidade é definido como perda de peso clinicamente significativa com redução mínima de 5% no peso em relação ao nível basal associada a melhora nos fatores

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304407-11

de risco cardiometabólicos. O tratamento medicamentoso é recomendado para pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² com comorbidades que não conseguiram obter emagrecimento clinicamente significativo após seis meses de intervenções no estilo de vida.[8,9]

A terapia medicamentosa atual para obesidade tem como alvo as desregulações neuro-hormonais subjacentes que causam ganho de peso e previnem sua perda sustentada. Alterações hormonais em resposta à redução de peso, como diminuição do hormônio anorexígeno leptina, aumento do hormônio orexígeno grelina e reduções na taxa metabólica basal, criam um ambiente fisiológico adaptativo propício para reganho do peso corporal.[10] Muitas vias do sistema nervoso central influenciam o peso, fazendo a combinação de agentes uma abordagem farmacoterapêutica promissora.[11]

É importante ressaltar que a obesidade é uma doença crônica e a farmacoterapia deve ser prescrita sabendo-se da necessidade de uso a longo prazo e como parte de um planejamento terapêutico que inclua nutrição, atividade física e aconselhamento comportamental. A interrupção de uma terapia farmacológica sem adequado manejo pode levar à recuperação do peso.[7,12]

Além disso, deve-se esperar heterogeneidade na resposta a terapêutica. A eficácia de redução de peso corporal total média pode variar de 5-10%. Porém, existe uma grande variabilidade significativa de resposta interindividual, incluindo a possibilidade de não haver perda de peso (não respondedores).[13–15]

No Brasil, quatro medicações são aprovadas pela Anvisa para tratamento da obesidade ou sobrepeso: orlistate, sibutramina, bupropiona/naltrexona, liraglutida e semaglutida, sendo as três primeiras fármacos orais.

ORLISTATE

Orlistate (tetrahidroxilipostatina), é um inibidor potente, específico e irreversível das lipases gástricas e pancreáticas, que reduz a absorção de gorduras do trato gastrointestinal em aproximadamente 30%. Ele exerce seu efeito farmacológico ao inibir a hidrólise de triglicerídeos em gorduras absorvíveis, como ácidos graxos livres e monogliceróis. É indicado para o tratamento de pacientes com IMC acima de 30 kg/m² ou acima de 27 kg/m², na presença de fatores de risco associados, e foi aprovado pela Anvisa em 2015.[16]

A eficácia do orlistate na redução de peso em pacientes obesos foi demonstrada em vários estudos clínicos randomizados.

Estudo randomizado e controlado que avaliou o uso de orlistate 360 mg ao dia em conjunto com uma dieta ligeiramente hipocalórica durante cerca de um ano, mostrou redução de aproximadamente 10% no peso corporal. Houve reganho ao longo do ano seguinte, mas os pacientes que continuaram a tomar orlistate recuperaram, em média, metade de seu peso perdido em comparação com os pacientes que mudaram para o placebo.[17]

Ensaio clínico multicêntrico com 892 pacientes realizado por dois anos também demonstrou redução de peso estatisticamente significativa. Houve efeito dose dependente, uma vez que pacientes que usaram 360 mg de orlistate por dia recuperam menos peso corporal (aproximadamente 35%) do que aqueles que usam uma dose deste medicamento reduzida pela metade (aproximadamente 51%) ou o placebo (aproximadamente 63%). Também houve melhora da pressão arterial e dos níveis séricos de lipídios, glicose e insulina.[18]

No estudo XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) realizado na Suécia durante quadro anos, a incidência de DM2 foi de 9,0% no grupo placebo vs 6,2% no grupo orlistate, correspondendo a uma redução do risco no desenvolvimento de DM2 de 37,3 %. A perda média de peso foi significativamente maior com uso de orlistate (5,8 vs. 3,0 kg com placebo; p< 0,001).[19]

O estudo XENSOR comparou a eficácia do orlistate com liraglutida durante sete meses em um grupo de pacientes obesos e com sobrepeso. Houve redução significativa no peso corporal com ambas as drogas, além de melhora na glicemia de jejum, pressão arterial sistólica, lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-C) e alanina transaminase (ALT). A redução do peso corporal com liraglutida (7,7 kg) foi significativamente maior que a observada com orlistate (3,3 kg), e mais indivíduos perderam pelo menos 5% do seu peso basal com liraglutida (64,7%) do que com orlistate (27,4%).[20]

Em relação a segurança, estudo de coorte com 33.625 pacientes mostrou ausência de risco de neoplasia maligna colorretal com uso de orlistate.[21]

SIBUTRAMINA

A sibutramina é uma amina terciária que possui um duplo mecanismo de ação ao inibir a recaptação da serotonina e noradrenalina, atuando centralmente para promover saciedade. Também pode estimular a termogênese, prevenindo a redução do gasto energético durante a perda de peso.[22]

É a medicação para obesidade com registro mais antigo no Brasil, tendo sido realizado em 1998. Em 2011, a ANVISA suspendeu a comercialização de anorexígenos como femproporex, mazindol e anfepramona pela falta de estudos de segurança. O uso da sibutramina foi reavaliado, sendo mantidos o registro e a prescrição no Brasil mediante limites de dose e tempo de uso, além da exigência do termo de consentimento e de receituário controlado específico.

A sibutramina é recomendada para pacientes obesos com um índice de massa corporal inicial (IMC) maior ou igual a 30 kg/m². Pode aumentar a pressão arterial, frequência cardíaca ou ambos, não sendo indicada para pacientes com história de doença cardiovascular ou DM2. O tratamento é recomendado por não mais que dois anos em pacientes que conseguem uma perda de peso de pelo menos 5%.

A eficácia e segurança da sibutramina foram avaliadas em 605 pacientes durante dois anos no estudo STORM (*Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*), com 94% dos pacientes atingindo perda de 5% de peso e 59% chegando a redução de 10% do peso corporal em seis meses de tratamento. Em relação a manutenção, 43% dos pacientes conseguiram manter o peso perdido ao longo do seguimento de 24 meses contra apenas 16% no grupo placebo (p<0,001). Destes, após 18 meses, 69% mantiveram pelo menos 5% de perda de peso, 46% mantiveram a perda de peso de 10% e 27% mantiveram o emagrecimento inicial total. Foram também observadas mudanças metabólicas com redução de circunferência abdominal, triglicérides e aumento do HDL, sem alterações significativas no LDL. Essas mudanças foram mantidas por até dois anos e foram proporcionais à perda de peso.[23]

O estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcomes*) foi realizado com o objetivo de avaliar possíveis efeitos cardiovasculares. Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com seguimento médio de 3,4 anos que envolveu mais de 10.000 pacientes obesos ou com sobrepeso que possuíam alto risco de doenças cardiovasculares. A perda de peso foi abaixo do esperado, cerca de 1,7 kg e o desfecho primário composto, eventos cardiovasculares, ocorreu em 11,4% dos pacientes no grupo sibutramina contra 10% no placebo (RR 1,16, p = 0,02). Não houve aumento de mortalidade.[24]

BUPROPIONA/NALTREXONA

A associação de bupropiona e naltrexona, comercializada sob o nome de Contrave, foi aprovado pela ANVISA em dezembro de 2021, mas sua comercialização iniciou-se apenas em 2023. Trata-se de uma medicação aprovada pelo FDA desde 2014.[28]

Bupropiona/naltrexona (BN) é apresentada em comprimidos contendo 90 mg de bupropiona e 8 mg de naltrexona, ambos de liberação prolongada, podendo atingir a dose diária total de 360 mg de bupropiona e 32 mg de naltrexona. Os efeitos colaterais mais comuns da bupropiona/naltrexona incluem náuseas/vômitos, constipação, cefaléia, tontura, insônia e xerostomia. As interações medicamentosas incluem inibidores da MAO, opioides e agonistas opioides que são inativos na presença de naltrexona, benzodiazepínicos, barbitúricos ou medicamentos antiepilépticos que podem aumentar risco de convulsão. A bupropiona/naltrexona deve ser evitada em pacientes com hipertensão não controlada, história de convulsões, história de bulimia ou anorexia nervosa e em indivíduos que tomam opióides para controle da dor.[28–30]

Abordagens medicamentosas monoterapêuticas com bupropiona e naltrexona evidenciaram modesta perda de peso que parece ser limitada por um patamar terapêutico.[25,26] A bupropiona é um inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina que estimula os neurônios hipotalâmicos anorexígenos pró-opiomelanocortina (POMC). A naltrexona é um antagonista do receptor opióide que diminui o ciclo de feedback inibitório do receptor opióide nos neurônios POMC, agindo de forma sinérgica.[11] A combinação bupropiona/naltrexona (BN) demonstrou ações complementares no sistema nervoso central, tanto no hipotálamo quanto nas vias límbicas de recompensa e no córtex pré-frontal medial, este último relacionado ao comportamento de *craving*, permitindo assim a perda de peso sustentada.[27]

Quatro ensaios multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo (CONTRAVE Obesity Research: COR-I, COR-II, COR-BMOD e COR-Diabetes) constituem os estudos de eficácia e segurança. Foram conduzidos para avaliar o efeito da bupropiona/naltrexona em conjunto com mudança estilo de vida em comparação com uma coorte controlada por placebo de 4.536 pacientes. Os estudos COR-I, COR-II e COR-BMOD avaliaram pacientes com IMC $\geq$ 30 kg/m^2 ou IMC $\geq$ 27 kg/m^2 com pelo menos uma comorbidade.[28–30]

O estudo COR-Diabetes inscreveu pacientes com IMC superior a 27 kg/m^2 com DM2 com ou sem hipertensão ou dislipidemia. Os objetivos primários foram a alteração percentual do peso corporal basal e a proporção de pacientes que alcançaram uma redução de pelo menos 5% no peso corporal.[31]

No ensaio COR-I ocorreu perda de peso média significativamente maior (6,1%) em pacientes designados para dose de bupropiona 360 mg/ naltrexona 32 mg em comparação com o grupo placebo (1,3%), e 48% do grupo de tratamento alcançou perda de peso $\geq$5% em comparação com apenas 16% do grupo placebo.[28] Eficácia semelhante na perda de peso foi evidenciada nos ensaios COR-II[29] e COR-Diabetes.[31]

A bupropiona/naltrexona combinada com modificação comportamental intensiva foi analisada em ensaio clínico com 793 pacientes durante 56 semanas e evidenciou que o grupo BN alcançou uma perda de peso ainda maior (5,2% com placebo e 9,3% com bupropiona/naltrexona), além de melhora significativamente maior nos marcadores de risco de doença cardiometabólica.[30]

Em todos os ensaios COR, os objetivos secundários de risco cardiovascular foram alcançados, incluindo melhorias estatisticamente significativas na circunferência abdominal, gordura visceral, colesterol HDL e níveis de triglicerídeos nos participantes tratados com a dose de 360 mg de bupropiona/32 mg de naltrexona em comparação com participantes tratados com placebo.[28–31] Os participantes com diabetes no estudo COR-Diabetes que usaram bupropiona/naltrexona também mostraram uma redução significativamente maior de 0,6% na HbA1c em relação ao valor basal, em comparação com uma redução de 0,1% no placebo.[31]

A segurança da BN foi avaliada em metanálise com 12 ECRs, 69% para perda de peso e 29% para cessação do tabagismo. Envolveu 19.176 pacientes e 7.354 pacientes-ano que foram randomizados para um tratamento ativo (bupropiona [n= 2.965] ou BN [n= 6.980] ou naltrexona [n= 249]) versus controle (placebo [n= 6.968] ou adesivo de nicotina [n= 2014]). Não houve associação entre incidência de infarto do miocárdio não fatal, MACE expandido ou morte por todas as causas e o uso de naltrexona, bupropiona ou BN.[32]

SEMAGLUTIDA ORAL

Os agonistas do GLP-1 são hoje a classe medicamentosa que apresenta o maior percentual de redução de peso, mas apresentam o inconveniente de serem medicações injetáveis não toleradas por todas as populações com indicação de tratamento. Embora ainda não aprovada para tratamento da obesidade, a semaglutida, o primeiro agonista oral do receptor GLP-1, vem sendo estudada para tratamento de obesidade e sobrepeso com comorbidades.[33-35]

Diversos ensaios do programa PIONEER investigaram a semaglutida oral em doses de 7 mg e 14 mg por dia no tratamento do DM2, com reduções significativas na hemoglobina glicada. Porém 33-47% dos pacientes não atingiram HbA1c inferior a 7%. Em estudo fase 2 de determinação de dose de 26 semanas, a semaglutida oral mostrou reduções na HbA1c e no peso corporal em doses de até 40 mg uma vez por dia.[33]

Foi idealizado estudo com uma nova formulação de semaglutida oral com dose superior a já aprovada de 14 mg para tratamento de pacientes portadores de DM2 com controle glicêmico inadequado. O PIONEER PLUS é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de fase 3b, em adultos com diabetes tipo 2, com hemoglobina glicada entre 8–10,5% e IMC maior ou igual a 25 kg/m^2, recebendo doses diárias estáveis de um a três medicamentos orais para

redução da glicose. Foram randomizados 1606 participantes aleatoriamente para uso de semaglutida oral nas doses de 14 mg, 25 mg ou 50 mg uma vez ao dia por 68 semanas. O desfecho primário foi a mudança na HbA1c e o desfecho secundário foi a alteração de peso corporal ao final de 52 semanas. Uma proporção maior de participantes tratados com semaglutida oral 25 mg e 50 mg atingiu HbA1c inferior a 7% (51% e 63% para 25 mg e 50 mg, respectivamente, vs. 39% para 14 mg) e perda de peso corporal clinicamente relevante de pelo menos 5% ou 10% em comparação com a dose de 14 mg.[34]

O estudo OASIS investigou a semaglutida oral, no tratamento da obesidade em adultos com excesso de peso ou obesidade não portadores de diabetes mellitus. Foi demonstrado que a semaglutida na dose de 50 mg ao dia leva a emagrecimento clinicamente significativa como complemento à dieta e atividade física. Houve uma média de redução de peso corporal de 15,1% em comparação a 2,4% no grupo placebo. As reduções de peso corporal foram acompanhadas de melhora significativa nos fatores de risco cardiometabólicos em comparação com o placebo.[35]

Outros agonistas orais do receptor GLP-1 também estão sob investigação, como orforglipron, danuglipron e lotiglipron, o que poderá em breve aumentar o arsenal terapêutico para tratamento do sobrepeso e obesidade em populações que preferem as medicações orais as injetáveis.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13-27.
2. Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, Chan YH, Chin YH, Goh R, et al. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. EClinicalMedicine. 2023;57:101850.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brazil 2023: surveillance of risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey: estimates of frequency and sociodemographic distribution of risk and protective factors for chronic diseases in the capitals of the 26 Brazilian states and the Federal District in 2023 [online]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
4. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. Diabetes Obes Metab. 2021;(23 Supl):3-16.
5. Thaker VV. Genetic and epigenetic causes of obesity. Adolesc Med State Art Rev. 2017;28(2):379-405.
6. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. J Obes. 2020;2020:6134362.
7. Wadden TA, Foster GD. Behavioral treatment of obesity. Med Clin North Am. 2000;84(2):441-61, vii.
8. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016;22(Sup 3):1-203.
9. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
10. Korner J, Aronne LJ. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. J Clin Invest. 2003;111(5):565-70.
11. Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. Obesity (Silver Spring). 2009;17(1):30-9.
12. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. Int J Obes. 2015;39(8):1188-96.
13. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. Indian J Med Res. 2020;151(1):11-21.
14. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity withweight loss and adverse events a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2016;315(22):2424-34.
15. Ryder JR, Kaizer AM, Jenkins TM, Kelly AS, Inge TH, Shaibi GQ. Heterogeneity in Response to Treatment of Adolescents with Severe Obesity: The Need for Precision Obesity Medicine. Obesity (Silver Spring). 2019;27(2):288-94.
16. Qi X. Review of the Clinical Effect of Orlistat. IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2018;301(1):012063.
17. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. Lancet. 1998;352(9123):167-72.
18. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;281(3):235-42.
19. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155-61.
20. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. Int J Clin Pract. 2019;73(11):e13399.
21. Hong JL, Meier CR, Sandler RS, Jick SS, Stürmer T. Risk of colorectal cancer after initiation of orlistat: Matched cohort study. BMJ. 2013;347:f5039.
22. Lean M. How does sibutramine work?. Int J Obes Relat Metab Disord. 2011;25(Sup 4):S8-11.
23. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. Lancet. 2000;356(9248):2119-25.
24. Philip W, James T, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, et al. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. N Engl J Med. 2010;363(10):905-17.
25. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: A 48-week double-blind, placebo-controlled trial. Obes Res. 2002;10(7):633-41.
26. Atkinson RL, Berke LK, Drake CR, Bibbs ML, Williams FL, Kaiser DL. Effects of long-term therapy with naltrexone on body weight in obesity. Clin Pharmacol Ther. 1985;38(4):419-22.
27. Wang GJ, Zhao J, Tomasi D, Kojori ES, Wang R, Wiers CE, et al.

Effect of combined naltrexone and bupropion therapy on the brain's functional connectivity. Int J Obes (London). 2018;42(11):1890-9.

28. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9741):595-605.
29. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring). 2013;21(5):935-43.
30. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring). 2011;19(1):110-20.
31. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):4022-9.
32. Sposito AC, Bonilha I, Luchiari B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. Obes Rev. 2021;22(6):13224.
33. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;318(15):1460-70.
34. Aroda VR, Aberle J, Bardtrum L, Christiansen E, Knop FK, Gabery S, et al. Efficacy and safety of once-daily oral semaglutide 25 mg and 50 mg compared with 14 mg in adults with type 2 diabetes (PIONEER PLUS): a multicentre, randomised, phase 3b trial. Lancet. 2023;402(10403):693-704.
35. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10403):705-19.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ANÁLOGOS DO GLP1 INJETÁVEIS

INJECTABLE GLP-1 RECEPTOR AGONISTS

Elaine dos Reis Coutinho[1]
José Francisco Kerr Saraiva[1,2,3]

1. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Campinas, SP, Brasil
2. Unidade de Pesquisa Clínica da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil
3. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia-Presidente. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Elaine dos Reis Coutinho
Av. John Boyd Dunlop, s/n, Jardim Londres, Campinas, SP, Brasil. 13034-685.
draelainercoutinho@gmail.com

RESUMO

Em um contexto de necessidade de redução de risco cardiometabólico relacionado à obesidade, os análogos do GLP1 injetáveis vêm se mostrando opção eficaz e segura para reduzir o peso, especialmente em indivíduos de alto e muito alto risco cardiovascular. Inicialmente validados como medicação antidiabética, atualmente demonstram atuação em vários momentos do continuum cardiovascular, com benefícios que se estendem não só ao controle glicêmico, mas também à perda ponderal, redução de desfechos cardiovasculares em indivíduos não diabéticos e estratégia de tratamento chave em pacientes com fenótipo de obesidade de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). Este texto faz uma revisão das principais evidências sobre os diferentes tipos de análogos de GLP1 injetáveis, mecanismo de ação, diferenças e indicações.

Descritores: Obesidade; Análogos do GLP1; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

In a context that requires reduced cardiometabolic risk related to obesity, injectable GLP1 receptor agonists appear to be an effective and safe option for reducing weight, especially in individuals at high and very high cardiovascular risk. Firstly, they were developed as an antidiabetic medication, but have been currently demonstrating action at strategic points in the cardiovascular continuum with benefits that extend not only to glycemic control, but also to weight loss, reduction of cardiovascular events in non-diabetic individuals and improvement of symptoms in obese patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). This study reviews the main evidence on the different types of injectable GLP1 analogues, mechanism of action, differences and use.

Keywords: *Obesity; GLP-1 Receptor Agonists; Cardiovascular Disease.*

O sobrepeso e a obesidade atingiram proporções epidêmicas no planeta, afetando mais de 70% da população adulta dos EUA e mais de 50% das pessoas em todo o mundo.[1] No Brasil dados do vigitel de 2023 apontam para uma prevalência acima de 50% tanto em homens quanto mulheres.[2] Como apresentado no capítulo 1 da presente revisão, além de inúmeras consequências para a saúde, a obesidade contribui indiretamente para doenças cardiovasculares através do desenvolvimento de fatores riscos e diretamente através de vários mecanismos biológicos. Ressalte-se que entre os indivíduos com sobrepeso e obesidade coexistam de forma significativa com o diabetes *mellitus* que na mesma direção da obesidade vem aumentando geometricamente em todo o mundo.[1] Globalmente, estima-se que 463 milhões de pessoas tenham diabetes, o que corresponde a uma prevalência de 9,3%. Estima-se que no Brasil a prevalência do diabetes encontra-se por volta de 15% da população, dos quais mais de 80% tenham obesidade.[2]

Há portanto, uma clara necessidade de redobrar esforços para direcionar o risco cardiometabólico relacionado à obesidade como uma estratégia para combater doenças cardiovasculares. No entanto, até recentemente, poucas ferramentas farmacológicas se mostraram eficazes e seguras para reduzir o peso corporal em particular nos indivíduos de alto e muito alto risco.

Num breve contexto histórico, a partir da virada do milênio novas classes de fármacos anti-hiperglicemiantes das quais os agonistas dos receptores do GLP-1 (AR GLP-1) demonstraram promover a redução significativa do peso corpóreo e reduzir o risco de doenças cardiovasculares, especificamente em pessoas com diabetes.[3]

ARGLP-1 – MECANISMO DE AÇÃO

Desenvolvidos inicialmente com a finalidade do controle glicêmico na população diabética os ARGLP-1 passaram a ser opção atraente para o tratamento do DM2 por reduzirem efetivamente a HbA1C e o peso, e ao mesmo tempo que apresentam baixo risco de hipoglicemia. Os arGLP-1 apresentam homologias de 50% a 97% com o GLP-1 humano, um hormônio incretínico liberado pelas células enteroendócrinas intestinais.[4] Entre as principais ações biológicas do GLP-1 destaca-se seu efeito hipoglicemiante e de redução

de apetite ao passo que estimulam a secreção de insulina pelas células β do pâncreas, reduz a secreção de glucagon de forma dependente da concentração de glicose e a indução da saciedade através da ação hipotalâmica. Além disso, o efeito anorexígeno está relacionado a um grupo de neurônios do SNC que desempenha um papel crítico na regulação da ingestão alimentar é o grupo de neurônios proopiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado (ARC).[5] A ablação desses neurônios resulta em aumento do peso corporal[6] e a falta de POMC ou a falta do receptor de melanocortina, um dos receptores do hormônio estimulador de α-melanócitos derivado de POMC, resultando em obesidade tanto em roedores quanto em humanos.

Na última década passou-se a conhecer melhor os efeitos extra pancreáticos estão descritos efeitos cardiovasculares, tais como redução da pressão arterial sistólica, efeitos protetores no miocárdio, efeitos anti-ateroscleróticos, e benefícios no perfil lipídico, que embora possam estar parcialmente associados à diminuição de peso, o mecanismo fisiológico direto não é completamente esclarecido e tem sido alvo de estudos.[7]

O que se tem de dados a respeito do efeito antiaterosclerótico está relacionado aos efeitos diretos e indiretos atuando nas vias de sinalização nas células musculares lisas vasculares.[8] O GLP-1 reduz as espécies reativas de oxigênio intracelulares, previne lesões por estresse oxidativo e aumenta a proteção celular nas células endoteliais arteriais e do músculo liso.[9] Promove a vasodilatação arterial ligando-se ao GLP-1R nas células endoteliais e liberando NO. Além disso O GLP-1 inibe a formação de células espumosas de macrófagos, prevenindo o desenvolvimento de placa aterosclerótica.[10]

Importante também ressaltar que há evidencias de que a semaglutida atenua significativamente as lesões da placa aórtica em camundongos não diabéticos com deficiência de receptor de lipoproteína de baixa densidade de maneira independente da dose e afeta genes relacionados à aterosclerose. Também reduz a inflamação pró-aterogênica, diminuindo os níveis plasmáticos das citocinas inflamatórias TNF-α e IFN-γ e o recrutamento de células imunes.[11]

Indo além dos estudos de segurança cardiovascular dessa classe de fármacos, a identificação dos benefícios acima descritos despertou a atenção de investigadores para o potencial beneficio desses fármacos na proteção cardiovascular.[12,13]

O *Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome* (ELIXA) avaliou a segurança cardiovascular da lixisenatida versus placebo em 6068 pacientes portadores de T2DM pós síndrome coronariana aguda (nos últimos 180 dias).[14] Os pacientes foram randomizados com média de 72 dias pós síndrome coronariana aguda para receber 10 mg/dia via subcutânea (podendo atingir 20 mg/dia) versus placebo em associação ao tratamento convencional, por uma média de 25 meses. O *endpoint* primário foi composto de ocorrência de morte por causas cardiovasculares, IM não fatal, AVE não fatal ou hospitalização por IC a lixisenatida foi considerada não inferior ao placebo em relação ao *endpoint* primário (13.4% versus 13.2%; HR, 1.02; 95% IC, 0.89–1.17; p < 0.001 para não inferioridade; p = 0.81 para superioridade). A hospitalização por IC também não diferiu nos dois grupos (4.0% versus 4.2%; HR, 0.96; 95% IC, 0.75–1.23). Enquanto este agente falhou em demonstrar superioridade comparada ao placebo, neste estudo, a segurança cardiovascular foi alcançada e o agente apresentou efeito neutro no que diz respeito a hospitalizações por insuficiência cardíaca.

O *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER)[15] o estudo demonstrou que a liraglutida não é somente segura, mas pode contribuir na redução do risco cardiovascular e na incidência de morte por causas cardiovasculares.[16,17] Este estudo foi iniciado em 2010 e acompanhou 9.340 adultos portadores de T2DM acima de 50 anos que apresentassem pelo menos umas das condições (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, doenças vascular periférica, *New York Heart Failure Association* classe II- III de insuficiência cardíaca doença renal crônica estágio 3 ou mais), ou acima de 60 anos e pelo menos um dos fatores de risco cardiovascular (microalbuminúrica ou proteinúria hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, disfunção ventricular esquerda ou índice tornozelo-braquial < 0,9). Oitenta e um por cento dos indivíduos (n = 7.598) apresentavam doença cardiovascular estabelecida. Os pacientes foram randomizados para receber liraglutida subcutânea uma vez ao dia versus placebo, associado ao tratamento padrão para o T2DM. A hipótese do LEADER era de comprovar não inferioridade da liraglutida em comparação ao placebo em eventos cardiovasculares maiores (morte por causa cardiovascular, IAM não fatal ou AVE não fatal). Após uma média de seguimento de 3,8 anos, a liraglutida demonstrou superioridade em desfechos primários (13.0% versus 14.9%; HR, 0.87; 95% IC, 0.78– 0.97; p < 0.001 para não inferioridade; p = 0.01 para superioridade). Houve também redução de morte por causa cardiovascular (4.7% versus 6.0%; HR, 0.78; 95% IC, 0.66–0.93). Outros componentes do *endpoint* primário não apresentaram diferença significativa. No *endpoint* secundário composto por mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, AVE não fatal, revascularização do miocárdio e hospitalização por AI ou IC, a liraglutida se mostrou superior ao placebo (HR, 0.88; 95% IC, 0.81–0.96). Ainda, a mortalidade por todas as causas também foi menor no grupo liraglutida (8.2% versus 9.6%; HR, 0.85; 95% IC, 0.74–0.97). A hospitalização por IC não diferiu entre os dois grupos (HR, 0.87; 95% IC, 0.73–1.05).

Em uma subanálise *post hoc*[16] avaliou-se o risco de eventos CV e mortalidade por todas as causas em pacientes idosos com DM2. Entre aqueles com idade ≥75 anos, as características basais foram bem combinadas entre os braços de tratamento (N=418 para ambos os tratamentos). Em comparação com o placebo, a liraglutida reduziu significativamente em 31% risco de desfechos compostos para o endpoint primário (HR 0.51-0,92 p=0.012), em 27% os eventos relacionados à desfechos compostos expandidos (HR 0,56-0,93 p=0.013) infarto do miocárdio não fatal, revascularização coronariana, e em 30% morte por todas as causas (HR 0.50-0.97 p=0.035) .Em conclusão o estudo LEADER foi pioneiro ao mostrar que o tratamento com liraglutida reduziu o risco de eventos CV e mortalidade por todas as causas em pacientes idosos com DM2.

O REWIND[17] foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 24 países entre os quais o Brasil. Incluiu homens e mulheres (com idade ≥50 anos) com DM2 cuja HbA1c era igual ou menor que 9,5% em doses estáveis de até dois medicamentos

hipoglicemiantes orais com ou sem terapia com insulina basal. Entre as diferenças do Estudo REWIND quando comparado a outros estudos prospectivos com AGLP-1 foi a inclusão de uma elevada taxa de participantes em prevenção primaria. Enquanto nos outros estudos a taxa de indivíduos nessa condição foi por volta de 20%, no REWIND 61% dos indivíduos encontravam-se em prevenção primária. Os participantes foram aleatoriamente designados (1:1) para injeções subcutâneas semanais de 1,5 mg de dulaglutida ou placebo. O desfecho primário foi a primeira ocorrência de qualquer componente do desfecho composto, que incluiu infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causas cardiovasculares ou desconhecidas.

Como resultados principais observou-se que a dulaglutida reduziu em 22% (p=0.026) a ocorrência de infarto de infarto e AVC não fatais e morte CV. Durante um acompanhamento médio de 5,4 anos, os desfechos cerebrovasculares e outros desfechos cardiovasculares foram avaliados e classificados. Ocorreram 158 (3,2%) eventos de AVC entre os 4.949 participantes atribuídos para usar a dulaglutida e 205 (4,1%) dos 4.952 participantes atribuídos à placebo (taxa de risco [HR] 0,76, IC 95% 0,62 –0·94; p=0·010). A dulaglutida reduziu de forma significativa o AVC isquêmico (0,75, 0,59–0,94, p=0,012), mas não teve efeito sobre o AVC hemorrágico (1,05, 0,55–1,99; p=0,89). A dulaglutida também reduziu o composto de AVC não fatal ou morte por todas as causas (0,88, 0,79–0,98; p=0,017) e AVC incapacitante (0,74, 0,56–0,99; p=0,042).Os autores concluíram portanto, que o uso prolongado de dulaglutida reduziu a taxa de AVC isquêmico clinicamente relevante em indivíduos com DM2.[18]

Importante ressaltar que o estudo REWIND foi o primeiro grande estudo prospectivo a demonstrar a redução de AVC numa população composta por indivíduos na maioria em situação de prevenção primária com a utilização da ARGLP-1.

Outro estudo relevante na área de DM2 o *Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN 6)[19] avaliou segurança cardiovascular em 3.297 pacientes diabéticos tipo 2 randomizados para uso de semaglutida versus placebo.[22] Este estudo utilizou o mesmo critério de inclusão e exclusão do LEADER, diferindo apenas no fato de, no SUSTAIN – 6, pacientes com doença coronariana aguda ou evento cerebrovascular nos últimos 90 dias foram excluídos, enquanto que o LEADER excluiu pacientes nestas condições nos últimos 14 dias. Oitenta e três por cento (n = 2.735) dos pacientes apresentavam doença cardiovascular estabelecida e/ou doença renal crônica. Após seguimento médio de 2,1 anos, o semaglutida demonstrou tanto não inferioridade quanto superioridade em *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal (6.6% versus 8.9%; HR, 0.74; 95% IC, 0.58–0.95; p < 0.001 para não inferioridade; p = 0.02 para superioridade), sendo a redução carregada pela menor taxa de AVE não fatal (1,6% no grupo do semaglutida vs.2,7% no grupo placebo, HR 0,61, IC95% 0,38-0,99, P=0,04). O risco de morte cardiovascular foi semelhante (2,7% no grupo tratado vs.2,8% no grupo placebo; HR 0,98, IC95% 0,65-1,48). No *endpoint* secundário composto de morte cardiovascular, IAM não fatal, AVE, revascularização (coronária ou periférica) ou hospitalização por AI ou IC, o semaglutida foi superior ao placebo (HR, 0.74; 95% CI, 0.62–0.89). Não houve diferença entre os grupos com relação à mortalidade por todas as causas ou por causas cardiovasculares (HR, 1.05; 95% CI, 0.74–1.50; e HR, 0.98; 95% CI, 0.65–1.48, respectivamente), assim como hospitalizações por IC (HR, 1.11; 95% CI, 0.77–1.61). As complicações de retinopatia ocorreram em 3% no grupo do semaglutida e em 1,8% no grupo placebo (HR 1,76, IC95% 1,11-2,78, P=0,02). Nefropatia ocorreu em 3,8% no grupo recebendo semaglutida vs.6,1% no grupo placebo (HR 0,64, IC95% 0,46-0,88, P=0,005).

Uma metanálise[20] envolvendo oito estudos pivotais somado 60.080 pacientes avaliou os benefícios dos análogos de GLP-1 sobre desfechos cardiovasculares. No geral, os agonistas do receptor GLP-1 reduziram MACE em 14% (HR 0·86 [95% CI 0·80–0·93]; p<0·0001), sem heterogeneidade significativa na homologia estrutural do ARGLP-1. Os ARGLP-1 reduziram a mortalidade por todas as causas em 12% (HR 0·88 [95% CI 0·82–0·94]; p=0·0001), internação hospitalar por insuficiência cardíaca em 11% (HR 0·89 [IC 95% 0·82–0·98]; p=0·013) e desfechos renais compostos em 21% (HR 0·79 [IC 95% 0·73–0·87]; p<0·0001), sem aumento no risco de hipoglicemia grave, retinopatia ou efeitos adversos pancreáticos. (Figuras 1a, 1b e 1c)

Atualmente, o guideline europeu de manejo do risco cardiovascular no paciente diabético orienta como recomendação IA controle do sobrepeso e obesidade e aumento de atividades físicas para melhora tanto do controle metabólico quanto to perfil de risco cardiovascular.[21]

Assim, diante da comprovada eficácia na população com DM2 e alto risco cardiovascular caminhou-se na identificação se os efeitos benéficos da semaglutida poderiam ser estendidos à uma população com obesidade , doença cardiovascular estabelecida porém sem diabetes. Neste contexto, o estudo SELECT[22] (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*), cujos resultados foram recentemente publicados preenchem uma lacuna importante na nossa compreensão do potencial beneficio cardiovascular dos agonistas do receptor GLP-1.

O Estudo SELECT incluiu 17.604 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica preexistente (82% dos quais tinham doença arterial coronariana) e um índice de massa corporal igual ou superior à 27 mas sem histórico de diabetes. Os pacientes foram randomizados para receber semaglutida injetável uma vez por semana na dose de 2,4 mg ou placebo. Ressalte-se que essa dose da semaglutida foi superior às doses de 0,5 e 1,0 mg que foram usados no estudo SUSTAIN-6.

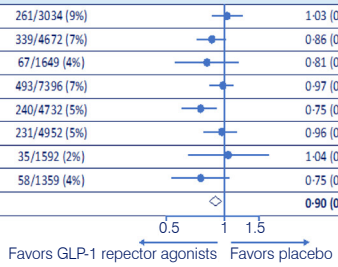
Após aproximadamente 40 meses de acompanhamento, os indivíduos que receberam semaglutida tiveram uma redução de 20% no risco de um composto de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, com tendências consistentes observadas para cada componente do resultado composto, bem como redução de 19% na mortalidade por todas as causas. (Figuras 2a e 2b) Como esperado, a descontinuação devido a eventos gastrointestinais foi mais frequente com semaglutida do que com placebo (10,0% vs. 2,0%), mas eventos adversos graves foram menos comuns com semaglutida.

Existem várias observações relevantes no SELECT. Embora tenham sido incluídos pacientes com sobrepeso,

Metanálise de estudo de segurança cardiovascular com AR GLP-1 RA CVOTs em indivíduos com DM2

Infarto do miocardio fatal e não fatal

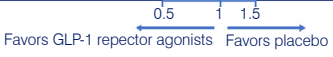
	GLP-1 Receptor agonist, n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	*p* value
Fatal or non-fatal myocardial infarction					
ELIXA	270/3034 (9%)	261/3034 (9%)	1·03 (0·87–1·22)		0·71
LEADER	292/4668 (6%)	339/4672 (7%)	0·86 (0·73–1·00)		0·046
SUSTAIN-6	54/1648 (3%)	67/1649 (4%)	0·81 (0·57–1·16)		0·26
EXSCEL	483/7356 (7%)	493/7396 (7%)	0·97 (0·85–1·10)		0·62
Harmony Outcomes	181/4731 (4%)	240/4732 (5%)	0·75 (0·61–0·90)		0·003
REWIND	223/4949 (5%)	231/4952 (5%)	0·96 (0·79–1·15)		0·63
PIONEER 6	37/1591 (2%)	35/1592 (2%)	1·04 (0·66–1·66)		0·49
AMPLITUDE-O	91/2717 (3%)	58/1359 (4%)	0·75 (0·54–1·05)		0·09
Subtotal (I^2=26·9%, p=0·21)			**0·90 (0·83–0·98)**	**175 (103–878)**	**0·020**



A

Metanálise ARGLP-1: AVC fatal e não fatal

	GLP-1 Receptor agonist, n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	*p* value
Fatal or non-fatal stroke					
ELIXA	67/3034 (2%)	60/3034 (2%)	1·12 (0·79–1·58)		0·54
LEADER	173/4668 (4%)	199/4672 (4%)	0·86 (0·71–1·06)		0·16
SUSTAIN-6	30/1648 (2%)	46/1649 (3%)	0·65 (0·41–1·03)		0·066
EXSCEL	187/7356 (3%)	218/7396 (3%)	0·85 (0·70–1·03)		0·095
Harmony Outcomes	94/4731 (2%)	108/4732 (2%)	0·86 (0·66–1·14)		0·30
REWIND	158/4949 (3%)	205/4952 (4%)	0·76 (0·62–0·94)		0·010
PIONEER 6	13/1591 (1%)	17/1592 (1%)	0·76 (0·37–1·56)		0·43
AMPLITUDE-O	47/2717 (2%)	31/1359 (2%)	0·74 (0·47–1·17)		0·19
Subtotal (I^2=0·0%, p=0·64)			**0·83 (0·76–0·92)**	**198 (140–421)**	**0·0002**

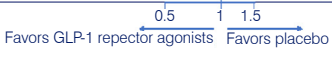


B

Metanálise de estudo de segurança cardiovascular com AR GLP-1 RA CVOTs em indivíduos com DM2

Mortalidade cardiovascular

	GLP-1 Receptor agonist, n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	*p* value
Cardiovascular death					
ELIXA	156/3034 (5%)	158/3034 (5%)	0·98 (0·78–1·22)		0·85
LEADER	219/4668 (5%)	278/4672 (6%)	0·78 (0·66–0·93)		0·007
SUSTAIN-6	44/1648 (3%)	46/1649 (3%)	0·98 (0·65–1·48)		0·92
EXSCEL	340/7356 (5%)	383/7396 (5%)	0·88 (0·76–1·02)		0·096
Harmony Outcomes	122/4731 (3%)	130/4732 (3%)	0·93 (0·73–1·19)		0·58
REWIND	317/4949 (6%)	346/4952 (7%)	0·91 (0·78–1·06)		0·21
PIONEER 6	15/1591 (1%)	30/1592 (2%)	0·49 (0·27–0·92)		0·021
AMPLITUDE-O	75/2717 (3%)	50/1359 (4%)	0·72 (0·50–1·03)		0·07
Subtotal (I^2=13·4%, p=0·33)			**0·87 (0·80–0·94)**	**163 (103–353)**	**0·0010**



C

Figura 1. (A,B e C) Metanálise dos efeitos dos ARGLP-1 em desfechos cardiovasculares.[20]

71% dos participantes do estudo tinham obesidade. No entanto, os efeitos da semaglutida não dependeram dos valores basais do IMC. Em média, o tratamento com semaglutida resultou numa redução substancial de 9,4% no peso corporal. Até o presente momento não está estabelecido em que proporção a perda de peso influenciou nesses resultados. Observou-se também redução significativa do LDL-colesterol, da pressão arterial sistólica bem como uma redução significativa de 38% na proteína C reativa (PCR). Essas reduções somaram-se aos dados basais onde o LDL-C foi de 78 mg/dl e a pressão arterial sistólica 131 mm Hg ,em outras palavras indivíduos muito bem tratados. Espera-se que as publicações dos resultados das sub-análises possam contribuir a esclarecer os mecanismos pelos quais observou-se esses benefícios. O estudo abre perspectivas para futuras intervenções direcionadas à obesidade e às doenças cardiovasculares com fármacos incretínicos.

Um dos grandes desafios atuais é a busca de alternativas que possam ir além do controle dos fatores de risco tradicionais buscando mitigar o risco residual dessa população, na maioria de muito alto risco. Acredita-se que atualmente mais de 10 milhões de indivíduos no Brasil sejam portadores de doença cardiovascular (doença arterial coronariana, doença arterial periférica ou acidente vascular cerebral prévio) com a maioria tendo sobrepeso ou obesidade e grande parte com síndrome metabólica. O estudo SELECT traz uma nova opção de tratamento que pode ser estendida a milhões de pacientes da população brasileira desde que incorporados

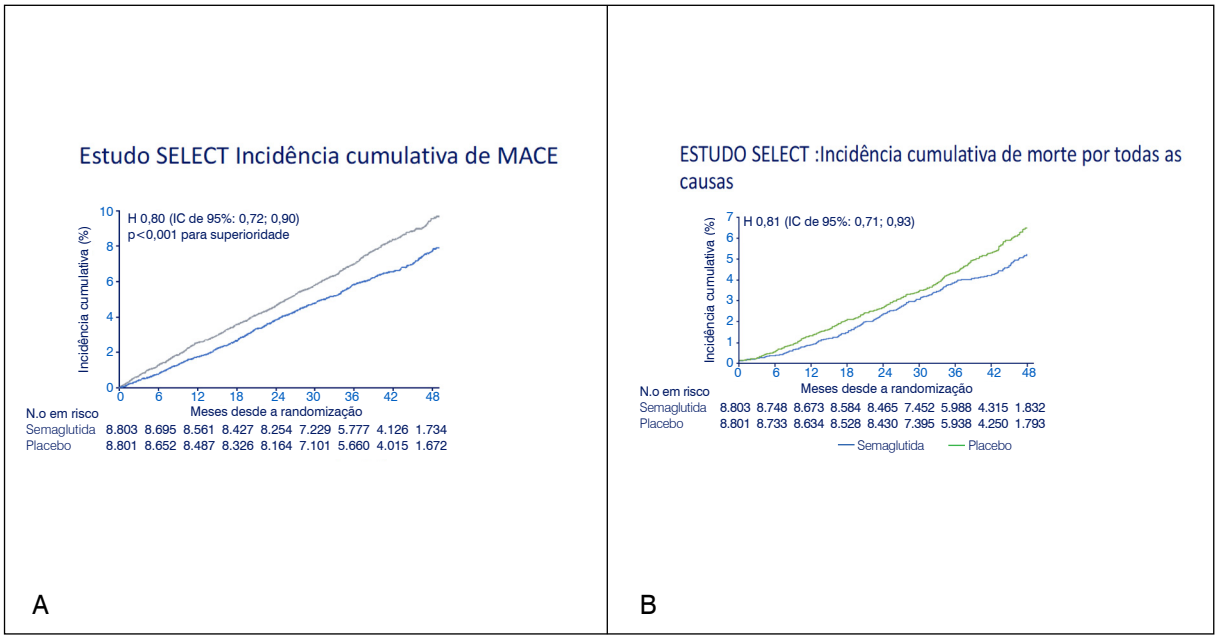


Figura 2. (A eB) Avaliação da incidência cumulativa de MACE e morte por todas as causas semaglutida x placebo.[20]

no Sistema Único de Saúde, condição "*sine qua non*" de acesso à esse tratamento.

Por fim o estudo SELECT representa o inicio de uma nova era no tratamento da obesidade e do risco cardiometabólico trazendo novas evidências no tratamento da doença cardiovascular associada ao sobrepeso e à obesidade na ausência de diabetes. Para pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica e sobrepeso ou obesidade, a terapia com agonistas do receptor GLP-1 com semaglutida junta-se à lista de terapias estabelecidas que formam a base de nossas estratégias farmacológicas para reduzir o risco de doença cardiovascular.

Um outro aspecto relevante de indivíduos obesos é a sua elevada taxa naqueles indivíduos diagnosticados com HeFPeF. A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada está aumentando em prevalência e está associada a uma alta carga de sintomas e comprometimento funcional, especialmente em pessoas com obesidade. Nenhuma terapia foi aprovada para combater a insuficiência cardíaca relacionada à obesidade com fração de ejeção preservada. No estudo STEP-HFpEF,[23] a semaglutida melhorou os sintomas, as limitações físicas e a função do exercício e reduziu o peso corporal nos pacientes com fenótipo de obesidade, insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada (ICFEp). Esta análise pré-especificada examinou os efeitos da semaglutida em desfechos primários duplos (alteração no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS*) e peso corporal) e desfechos secundários confirmatórios (alteração na distância caminhada de 6 minutos (DTC6), composto hierárquico (óbito, eventos de IC, alteração no KCCQ-CSS e DTC6) e alteração na proteína C reativa (PCR)) na obesidade classes I–III (índice de massa corporal (IMC) 30,0–34,9 kg m2, 35,0–39,9 kg m2 e ≥40 kg m2) e de acordo com a redução do peso corporal com semaglutida após 52 semanas. A semaglutida melhorou consistentemente todos os resultados em todas as categorias de obesidade (valor P para efeitos do tratamento × interações IMC = não significativo para todos). Em pacientes tratados com semaglutida, as melhorias no KCCQ-CSS, 6MWD e CRP foram maiores com maior redução de peso corporal (por exemplo, 6,4 pontos (IC 95%: 4,1, 8,8) e 14,4 m (IC 95% : 5,5, 23,3) melhorias no KCCQ-CSS e 6MWD para cada redução de 10% no peso corporal). Em participantes com fenótipo de obesidade de ICFEP, a semaglutida melhorou os sintomas, as limitações físicas e a função do exercício e reduziu a inflamação e o peso corporal em todas as categorias de obesidade. Coletivamente, esses dados apoiam a perda de peso mediada por semaglutida como uma estratégia de tratamento chave em pacientes com fenótipo de obesidade de ICFEP.

CONCLUSÃO

Nascidos da busca de fármacos anti-hiperglicemiantes eficazes e seguros aliados à redução de outros fatores de risco os AR glp-1 são além de opções terapêuticas eficazes no tratamento do dm2, fármacos que hoje vão além das fronteiras do DM2 e obesidade atuando em vários momentos do "*continuum cardiovascular*".[24] (Figura 3)

Diante das possibilidades que se descortinam com efeitos favoráveis em indivíduos com obesidade e DCV bem como melhorando importantes marcadores na HeFPeF, novas fronteiras se abrem no tratamento da DCV. Estudos futuros, alguns já iniciados buscando verificar o potencial benefício da utilização do duplo ou mesmo do triplo agonismo de incretinas sobre o aparelho cardiovascular serão os novos passos do legado deixado pelos relevantes efeitos dos ARGLP-1 na redução do risco residual.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

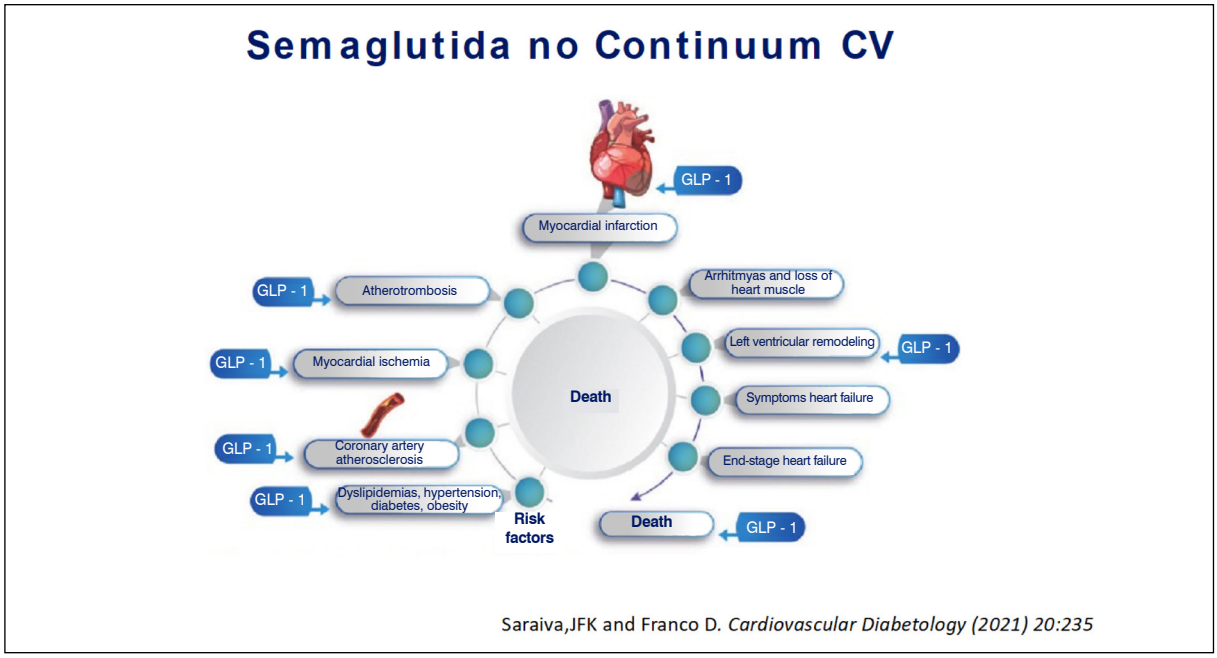


Figura 3. Continuum cardiovascular relacionado ao GLP-1.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2021. (https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity -and-overweight).
2. Vigitel Brasil 2023: 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 2023 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2023.
3. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3–14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6
4. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2023 Jan 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/
5. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG.Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404(6778):661–71
6. Gropp E, Shanabrough M, Xu AW, Janoschek R, Buch T, Plum L, et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. Nat Neurosci. 2005;8(10):1289–91.
7. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867–72.
8. Rowlands J, Heng J, Newsholme P, Carlessi R. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:672.
9. Cai X, She M, Xu M, Chen H, Li J, Chen X, et al. GLP-1 treatment protects endothelial cells from oxidative stress-induced autophagy and endothelial dysfunction. Int J Biol Sci. 2018;14(12):1696–708.
10. Siraj MA, Mundil D, Beca S, Momen A, Shikatani EA, Afroze T, et al. Cardioprotective GLP-1 metabolite prevents ischemic cardiac injury by inhibiting mitochondrial trifunctional protein-α. J Clin Invest. 2020;130(3):1392–404.
11. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al. The GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide reduce atherosclerosis in ApoE/ and LDLr/ mice by a mechanism that includes inflammatory pathways. JACC Basic Transl Sci. 2018;3(6):844–57
12. Saraiva F, Sposito A. Cardiovascular effects of Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. Cardiovascr Diabetol. 2014;13:142 doi:10.1186/s12933-014-0142-7
13. Sposito AC, Berwanger O, de Carvalho LSF, Saraiva JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:23. https://doi.org/10.1186/s12933-019-0825-1
14. 14- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247–57.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22
16. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, Jodar-Gimeno E, Nauck MA, LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med. 2019;170(6):423-6.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121–30.
18. Gerstein H, Hart R, Colhoun HC, Diaz R, Lakshmanan M, Botros FT, et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(2):106–14 https://doi.org/10.1016/ S2213-8587(19)30423-12.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834–44.
20. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes:a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(10):653-62. https://doi.org/10.1016/ S2213-8587(21)00203-5
21. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–4140. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192
22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. N Engl J Med. 2023;389(24):2221-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.
23. Kosiborod MN, et al. Once weekly semaglutide in heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2306963
24. Saraiva JFK, Franco D. Oral GLP-1 analogue: perspectives and impact on atherosclerosis in type 2 diabetic patients. Cardiovasc Diabetol. 2021;20;235. https://doi.org/10.1186/s12933-021-01417-0

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

OBESIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR - COMBINAÇÃO GIP E GLP-1

DUAL GIP/GLP-1 RECEPTOR AGONISTS (RAS)

Fabiana Rached[1]
Victor Arrais[1]

1. Universidade de São Paulo. Instituto do Coração. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Fabiana Hanna Rached
Av Dr. Eneas C Aguiar, 44. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-900.
fabianarached@gmail.com

RESUMO

A fisiopatologia da obesidade é complexa, o que torna sua abordagem terapêutica desafiadora. Este artigo busca revisar o estado da arte do emprego dos agonistas duplos do receptor GIP/GLP-1, detalhando suas aplicações no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e, mais recentemente, na obesidade. Os hormônios GLP-1 e GIP, secretados no intestino em resposta à ingestão alimentar, desempenham papéis cruciais no metabolismo energético. A combinação de agonistas GIP e GLP-1 visa aproveitar seus efeitos sinérgicos, promovendo maior controle glicêmico, melhor manejo lipídico e perda de peso. A tirzepatida, um agonista duplo GIP/GLP-1, destaca-se por sua segurança e eficácia na redução da HbA1c e peso corporal, como demonstrado em ensaios clínicos da série SURPASS e SURMOUNT.

Descritores: Obesidade; Doenças Cardiovasculares; Incretinas; GLP-1; GIP - Polipeptídeo Inibidor Gástrico.

ABSTRACT

The pathophysiology of obesity is complex, making its therapeutic approach challenging. This article reviews the state of the art in the use of dual GIP/GLP-1 receptor agonists, detailing their applications in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM2) and, more recently, in obesity. The hormones GLP-1 and GIP, secreted in the intestine in response to food intake, play crucial roles in energy metabolism. The combination of GIP and GLP-1 agonists aims to leverage their synergistic effects, promoting better glycemic control, improved lipid management, and weight loss. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 agonist, stands out for its safety and efficacy in reducing HbA1c and body weight, as demonstrated in clinical trials from the SURPASS and SURMOUNT series.

Keywords: *Obesity; Cardiovascular Disease; Incretins; GIP - Gastric Inhibitory Polypeptide.*

INTRODUÇÃO

A fisiopatologia da obesidade é heterogênea e complexa. Assim, princípios terapêuticos que atuam através de diferentes receptores e vias são atraentes tendo em vista os efeitos potencialmente aditivos ou sinérgicos. Seguindo esta linha de raciocínio, a regulação do apetite e o metabolismo energético podem ser impactados numa direção terapêutica e diferentes vias metabólicas para o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios poderiam ser influenciadas simultaneamente.[1-3]

Discutiremos, então, nesse artigo, o estado da arte em relação aos agonistas duplos do receptor GIP/GLP-1, dois hormônios com ação sinérgica no metabolismo e sua contribuição para o futuro do tratamento da obesidade. O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) são hormônios secretados pelas células enteroendócrinas do intestino delgado e do cólon em resposta à ingestão alimentar.

Os agonistas do receptor do GLP-1(GLP-1RAs) são opções efetivas para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e atuam estimulando a secreção de insulina em estados hiperglicêmicos, suprimindo a secreção de glucagon na hiperglicemia ou euglicemia, atrasando o esvaziamento gástrico, reduzindo apetite e contribuindo para perda ponderal.[5-6]

O GIP, em pessoas saudáveis, é o principal hormônio incretínico. Porém, diferentemente do GLP-1, também é glucagonotrópico de forma glicose-dependente. Em estados hiperglicêmicos, o GIP estimula a liberação de insulina, reduzindo níveis de glucagon e em estados de euglicemia ou hipoglicemia, eleva as concentrações desse hormônio. Os receptores do GIP estão presentes de forma abundante no tecido adiposo e, ao serem estimulados, aumentam tanto a capacidade do controle de níveis lipídicos pós-prandial do tecido adiposo branco quanto a sensibilidade deste à insulina, o que está associado a prevenção de deposição de gordura ectópica.[7,8]

A combinação do GIP com GLP-RA foi proposta a partir da hipótese de que a ativação conjunta de seus receptores

teria efeito sinérgico no controle glicêmico e no impacto sobre saciedade e esvaziamento gástrico, além de ações complementares dessas incretinas.

O efeito agonista duplo é atrativo no tratamento de DM2 pelo aumento da secreção de insulina, redução do consumo energético e aumento direto e indireto da sensibilidade à insulina. O efeito sinérgico pode estar associado a maior sensibilidade ao GIP promovida pelo melhor controle glicêmico, além da presença de ambos os receptores em células beta-pancreáticas.[9]

De importância equivalente ao controle glicêmico, o GIP atua de maneira singular no metabolismo lipídico. Como não há receptores de GLP-1 no tecido adiposo branco,[10] esse duplo agonismo permite maior eficácia no clareamento de triglicérides e no melhor armazenamento de lipídios por meio da expansão saudável do tecido adiposo branco. Essa expansão para estoque de calorias está associada à redução de acúmulo lipídico em tecido adiposo ectópico em outros tecidos como fígado, músculo, coração e pâncreas.[11]

Além do melhor manejo lipídico, a ação do GIP no SNC está associada a outros benefícios metabólicos por reduzir consumo energético, ingestão alimentar e perda ponderal, especialmente se associado aos GLP-1RAs.[12] Diversas linhas de pesquisa evidenciaram a presença de receptores de GIP em células hipotalâmicas associadas à regulação energética. A sinalização dupla com GIP e GLP-1RAs é particularmente importante nesse contexto pois foram evidenciados neurônios com receptores para cada peptídeo de forma isolada e neurônios com receptores para ambos os hormônios de modo que o efeito sinérgico ocorre por ativação e sinalização de vias comuns e complementares.[13-16] Há também o efeito do GIP sobre células não neuronais que está associada a potencialização do efeito anorexígeno do GLP-1.[17]

Contribuindo para a perda de peso adicional, os receptores de GIP parecem estar relacionados à redução de náuseas associadas aos peptídeos intestinais.[18] Como quadro de náuseas é um dos principais pontos limitantes ao uso e à progressão de dose de análogos de GLP-1, a associação do análogo de GIP permite maior efeito terapêutico por também aumentar a tolerância à medicação.[19] As principais características e ações complementares do GLP-1 e do GIP estão ilustradas na Figura 1.

De forma geral, a ação de várias combinações de GLP-1e GIP está associada a efeitos benéficos sobre a homeostase da glicose e dos lípidos, além de efeitos favoráveis sobre o peso corporal, pressão arterial e marcadores inflamatórios. Estes novos compostos oferecem um novo paradigma para o tratamento da DM2 e da obesidade.

A segurança dos GLP-1RAs foi demonstrada por diversos estudos que evidenciaram redução da ocorrência de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular. Essa classe de medicação, hoje, é recomendada para tratamento de pacientes com DM2, especialmente quando há complicações associadas à doença aterosclerótica.[20-28] Em análises iniciais, comparada aos GLP-1RAs seletivos ou insulina basal, a tirzepatide, um co-agonista dos receptores do GIP e GLP-1, com estrutura principal da sequência de aminoácidos do GIP, liberado para tratamento de DM2, mostrou efeitos adicionais favoráveis ao risco cardiovascular por sua ação em lipoproteínas aterogênicas, controle de pressão arterial, impacto na função renal e redução de marcadores inflamatórios.[29-33] Embora estudos recentes não tenham demonstrado aumento de ocorrência de eventos que suscite preocupação com segurança cardiovascular, em comparação com outros anti-diabéticos, não há estudo robusto de seguimento de longo prazo com poder suficiente que permita tal inferição.[31-34] O verdadeiro impacto da tirzepatide no risco cardiovascular comparado a outros GLP-1RAs seletivos ainda é desconhecido e o estudo SURPASS-CVOT que propõe essa avaliação ainda está em andamento.

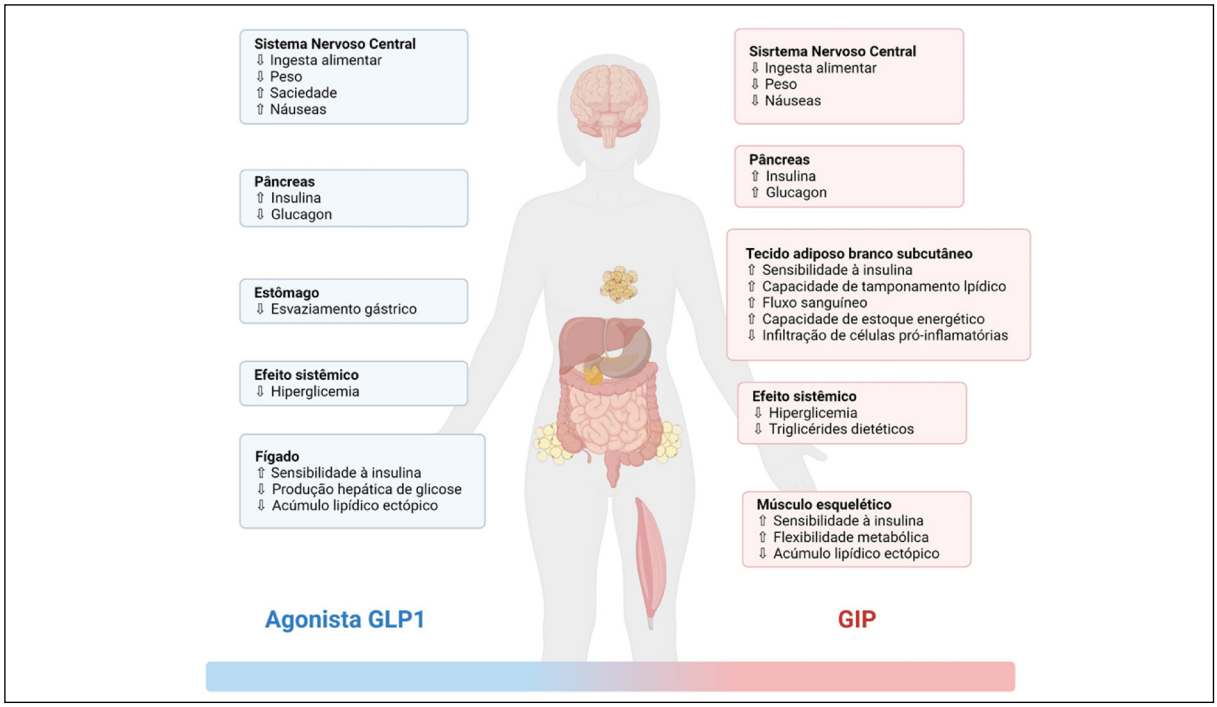


Figura 1. Representação dos efeitos pleiotrópicos dos agonistas do receptor do GLP-1 e do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose.

DADOS DO DESENVOLVIMENTO, FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

A originalidade dos agonistas de receptores duplos (ou triplos) desenvolvidos reside na sua estrutura unimolecular, que é um verdadeiro avanço tecnológica na bioengenharia de peptídeos.[35] Em vez de combinar duas moléculas diferentes, uma como GLP-1RA e outra como agonista do receptor GIP, os pesquisadores modificaram a sequência nativa de aminoácidos do GIP para obter uma molécula original que também se liga e estimula o receptor GLP-1. Isto resulta num agonista duplo que ativa os receptores GIP e GLP-1 com subsequentes efeitos bioquímicos combinados.[36]

Entre os agonistas do receptor GIP/GLP-1, a tirzepatida, como falado anteriormente, é o composto mais avançado em desenvolvimento desta nova classe farmacológica[37] e a primeira substância desta classe que recebeu aprovação para a terapia de DM2 pelo FDA em maio de 2022 e em julho do mesmo um parecer positivo quanto à autorização de sua introdução no mercado como agente terapêutico para DM2 pela EMA.

Tirzepatida é um peptídeo quimérico GIP/GLP-1 com um comprimento de cadeia peptídica de 39 aminoácidos, que está ligado covalentemente a uma porção de ácido graxo na cadeia lateral do aminoácido Lys20, o que permite a ligação à albumina após injeção subcutânea, retardando a degradação enzimática e prolongando sua meia-vida biológica. Esta estimada em cerca de 116 horas para a tirzepatida, tempo suficiente para ser utilizado em injeção subcutânea uma vez por semana. Os estudos farmacocinéticos não encontraram diferenças entre voluntários saudáveis e pacientes com insuficiência renal[38] ou doença hepática[39] portanto, o ajuste da dose de tirzepatida não é necessário nessas patologias. A tirzepatida liga-se com elevada afinidade a ambos os receptores.

ESTUDOS CLÍNICOS SOBRE O AGONISTA DO RECEPTOR GIP/GLP-1

Os primeiros estudos clínicos com tirzepatida foram em pacientes com DM2 tratados por mudanças no estilo de vida (dieta e exercício), isoladamente ou combinados com metformina em dois estudos de fase 2. Esses ensaios avaliaram a eficácia e segurança de doses crescentes de tirzepatida de 5 à 15 mg uma vez por semana versus placebo durante 12 semanas[40] e versus placebo ou dulaglutida (GLP-1RA puro), durante 26 semanas.[41]

Após esses resultados promissores, a tirzepatida foi extensivamente estudada em um programa de desenvolvimento consistente, chamado SURPASS, em pacientes com DM2 não bem controlados por diferentes terapias.[32,42-45] Nesses cinco estudos publicados em 2021/2022, foi estabelecida a eficácia do medicamento para reduzir os níveis da HbA1c e o peso corporal. O desenho destes estudos foi comparável em relação às doses de tirzepatida, começando com 2,5 mg uma vez por semana com aumentos de dose em incrementos de 2,5 mg a cada quatro semanas até serem atingidas as dosagens de tratamento final de 5, 10 ou 15 mg de tirzepatida. No estudo SURPASS-2, pacientes com DM2 foram randomizados para tratamento com tirzepatida nas doses de 5, 10 e 15 mg e semaglutida na dose 1 mg. O uso de tirzepatida se mostrou superior à semaglutida quando avaliados esses dois parâmetros. No que se refere à HbA1c, houve redução significativa nos grupos tirzepatida em relação à semaglutida (até -2,3% no grupo de 15 mg). Quanto ao peso, também houve redução nos quatro grupos, porém mais importante no grupo tirzepatida (-11,2 kg com tirzepatida 15 mg).[43] Mesmo quando sua eficácia foi comparada com insulina degludeca titulada em adultos com DM2 tratados com metformina, com ou sem inibidor do SGLT-2, a tirzepatida reduziu a HbA1c dos participantes em uma média de -1,9%,-2,0% e -2,1% (respectivamente nas doses de 5, 10 e 15 mg) em comparação com – 1,3% com uso de insulina degludeca.[44]

Os resultados dos estudos SURPASS-1 a SURPASS-5 foram publicados, e os restantes estudos (SURPASS-6, SURPASS-CVOT, SURPASS-J-mono, SURPASS-J-combo; SURPASS-AP-combo, respectivamente NCT04537923, NCT04255433, NCT03861052, NCT03861039, NCT04093752) ainda não foram concluídos. Nesses estudos, os efeitos colaterais gastrointestinais transitórios leves a moderados foram os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao tratamento com tirzepatida (náuseas, diarréia e vômitos). Não foram relatados incidentes hipoglicêmicos clinicamente significativos ou graves.

SEGURANÇA E PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

Uma recente meta-análise de dados de sete ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com tirzepatida com duração de pelo menos 26 semanas confirmou a segurança cardiovascular da tirzepatida em pacientes com DM2.[34] Nesta metanálise, o intervalo de tempo até a primeira ocorrência de um evento cardiovascular confirmado (morte cardiovascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e angina instável hospitalizada) foi comparada com os que receberam tirzepatida e os que receberam diferentes terapias padrão. Foi evidenciado que a taxa de risco (HR) foi de 0,80 (IC 95%, 0,57–1,11) para tirzepatida versus terapia padrão, de 0,90 (IC 95%, 0,50–1,61) para morte cardiovascular e de 0,80 (IC 95%, 0,51–1,25) para todas as causas de morte. Os efeitos observados foram consistentes em todos os subgrupos investigados, com tendência a efeitos mais fortes em indivíduos com DM2 e maior risco cardiovascular.

Os resultados do grande estudo, SURPASS-CVOT, comparando o impacto no risco cardiovascular da tirzepatide versus a dulaglutida em 12.500 participantes são esperados para 2024.[46]

TIRZEPATIDA NA OBESIDADE

Os agonistas de receptores duplos e triplos também oferecem potencial para o tratamento da obesidade. Como mostrado anteriormente, em pacientes com DM2 com sobrepeso ou obesidade, o tratamento com tirzepatida resultou em reduções significativas do peso corporal, mesmo quando comparado com a potente semaglutida no SURPASS-2. Com base nestas conclusões, foi iniciado um programa de estudos clínicos para investigar a eficácia e segurança da tirzepatida no tratamento e controle da obesidade. O programa global tem o nome de SURMOUNT e compreende quatro ensaios clínicos randomizados com uma duração de pelo menos 72 semanas, usando

doses de tirzepatida de 10 e 15 mg nos estudos SURMOUNT-2 à SURMOUNT-4[47-49] e todas as três doses, incluindo a dose de 5 mg no SURMOUNT-1.[50] No SURMOUNT-1, o tratamento com tirzepatida, após 72 semanas de acompanhamento em pacientes com peso corporal médio de 104,8 kg e IMC de 38,0 kg/m^2, levou uma porcentagem de perda de peso dose-dependente com uso subcutâneo de tirzepatida uma vez por semana, com alterações médias de –15% com 5 mg, –19,5% com 10 mg e –20,9% com 15 mg, versus –3,1% com placebo. A proporção de pacientes que alcançaram redução ≥5% do peso corporal na semana 72 foi de 85%, 89% e 91% nos grupos de tirzepatida 5, 10 e 15 mg, respectivamente, versus 35% no grupo placebo. Quando analisada a proporção de pacientes que alcançaram redução de peso corporal ≥20%, foi de 50% dos participantes que receberam a dose de 10 mg de tirzepatida e de 57% nos participantes com a dose 15 mg. O tratamento com tirzepatida também foi associado a uma redução na circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, insulina em jejum e concentrações de lipídios plasmáticos como parâmetros de risco cardiometabólico.[50]

No SURMOUNT-3, 600 participantes foram randomizados para receber tirzepatida na dose máxima tolerada ou placebo após uma intervenção intensiva de estilo de vida de 12 semanas. O período do estudo com medicação ou placebo após a intervenção no estilo de vida foi de 72 semanas. Os participantes do SURMOUNT-3, após 12 semanas de intervenção intensiva no estilo de vida, alcançaram uma perda de peso média adicional de 21,1% com tirzepatida, e uma perda de peso média total de 26,6% desde a entrada no estudo ao longo de 84 semanas.[48]

Os eventos adversos observados no programa de estudos clínicos com tirzepatida são semelhantes aos associados à terapia com GLP-1RA. Os eventos adversos mais frequentes são efeitos colaterais gastrointestinais leves a moderados, dependentes da dose e transitórios durante as primeiras semanas de tratamento.

PERSPECTIVAS

Quando olhamos o programa SURMOUNT, alguns estudos ainda são esperados. Como o SURMOUNT-4 que avalia o efeito da continuação da tirzepatida versus a mudança para placebo na manutenção da perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade. O Estudo da Tirzepatida em Participantes Chineses Sem Diabetes Tipo 2 portadores de Obesidade ou Sobrepeso (SURMOUNT-CN) e os estudos SURMOUNT-J avaliarão a tirzepatida como tratamento para a obesidade em populações chinesas e japonesas sem diabetes. Quanto ao efeito da tirzepatida na morbidade e mortalidade em uma população de alto risco cardiovascular que vive com obesidade e sem diabetes, está sendo avaliado no estudo A Study of Tirzepatide on the Reduction on Morbidity and Mortality in Adults With Obesity (SURMOUNT-MMO). Não podemos esquecer que além dos programas SURPASS e SURMOUNT, o impacto da tirzepatida em pessoas com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade está sendo avaliado no SUMMIT. E também no cenário da esteatohepatite não alcoólica no estudo SYNERGY-NASH.

CONCLUSÕES

Os GLP-1RAs são agora amplamente utilizados para tratar pacientes com DM2 e obesidade, não apenas devido aos seus efeitos positivos no controle da glicose e no peso corporal, mas também devido à sua capacidade de reduzir o risco de DCV aterotrombótica e insuficiência cardiaca. Abordagens terapêuticas inovadoras compreendem o desenvolvimento de agonistas duais unimoleculares do receptor GLP-1/GIP, ou mesmo agonistas triplos do receptor GLP-1/GIP/glucagon, para o tratamento do DM2 e obesidade. A tirzepatida, um agonista duplo unimolecular do receptor GIP/GLP-1, foi testada em um grande número clínico, marcando uma nova era no tratamento do DM2 e/ou da obesidade por meio do duplo agonismo dos hormônios intestinais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Mol Cell Endocrinol (2015) 418 Pt 1:42–54. doi: 10.1016/j.mce.2015.07.003, 40.
2. Clemmensen C, Finan B, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH, Hofmann SM. Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. Nat Rev Endocrinol (2019) 15:90–104. doi: 10.1038/s41574-018-0118-x; 41.
3. Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. Obes Rev (2022) 23:e13372. doi: 10.1111/obr.13372
4. American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes — 2021. Diabetes Care 2021;44: Suppl 1:S1-S2.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020;63:221-8.
6. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab 2019;30:72-130.
7. Baggio, L.L. and Drucker, D.J. (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 132, 2131–2157
8. Nauck, M.A. et al. (1986) Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. J. Clin. Endocrinol. Metab. 63, 492–498
9. Hojberg, P.V. et al. (2009) Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 52, 199–207
10. Rudovich, N. et al. (2007) GIP receptor mRNA expression in different fat tissue depots in postmenopausal non-diabetic women. Regul. Pept. 142, 138–145
11. DeFronzo, R.A. (2010) Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. Diabetologia 53, 1270–1287
12. Finan, B. et al. (2013) Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. Sci. Transl. Med. 5, 209ra151

13. Kaplan, A.M. and Vigna, S.R. (1994) Gastric inhibitory polypeptide (GIP) binding sites in rat brain. Peptides 15, 297–302
14. Usdin, T.B. et al. (1993) Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. Endocrinology 133, 2861–2870
15. Kaneko, K. et al. (2019) Gut-derived GIP activates central Rap1 to impair neural leptin sensitivity during overnutrition. J. Clin. Invest. 130, 3786–3791
16. Adriaenssens, A.E. et al. (2019) Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. Cell Metab. 30, 987–996
17. Kohnke, S. et al. (2019) Nutritional signals rapidly activate oligodendrocyte differentiation in the adult hypothalamic median eminence. bioRxiv. Published online September 1, 2019. https://doi.org/10.1101/751198
18. Asami, T. et al. Pharmaceutical Company Limited. GIP receptor activating peptide, WO 2018/181864 A1. Takeda.
19. Andersen, A. et al. (2018) Glucagon-like peptide 1 in health and disease. Nat. Rev. Endocrinol. 14, 390–403
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):311-322.
21. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018;392(10157):1519-1529.
22. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a doubleblind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-1844.
24. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine 2021;385(10):896-907.
25. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2022;45(11):2753-2786.
26. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes2023. Diabetes Care 2023;46(Suppl 1):S140-s157.
27. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41(2):255-323.
28. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, Jr., et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol 2018;72(24):3200-3223.
29. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernandez Lando L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385(6):503-515.
30. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet 2018;392(10160):2180-2193.
31. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, et al. Onceweekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet 2021;398(10300):583 - 598. 23.
32. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2021;398(10313):1811-1824.
33. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the 31 SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2022;10(11):774-785.
34. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, Weerakkody GJ, Nishiyama H, Wiese RJ, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med 2022;28(3):591-598.
35. Tschop MH, Finan B,Clemmensen C,Gelfanov V,Perez-Tilve D,Muller TD,etal. Unimolecular polypharmacy for treatment of diabetes and obesity. Cell Metab 2016;24:51–62.
36. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: from discovery to clinical proof of concept. Mol Metab 2018;18:3–14.
37. Scheen AJ, Radermecker RP, Paquot N. Focus sur le tirzépatide, un double ago- niste unimoléculaire GIP-GLP-1 dans le diabète de type 2. Rev Med Suisse 2022;18:1539–44
38. Urva S, Quinlan T, Landry J, Martin J, Loghin C. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide.Clin Pharmacokinet 2021;60:1049–59.
39. UrvaS,QuinlanT,LandryJ,MaX,MartinJA,BensonCT.Effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide. Clin Pharmacokinet 2022;61:1057–67.
40. Frias JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, Cui X, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 dia- betes: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. Diabetes Obes Metab 2020; 22:938–46
41. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C, Urva S, Gimeno RE, Milicevic Z, Robins D, Haupt A. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. Lancet. 2018 Nov 17;392(10160):2180-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30293770.
42. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, Mao H, Cui X, Karanikas CA, Thieu VT. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6. Epub 2021 Jun 27. Erratum in: Lancet. 2021 Jul 17;398(10296):212. PMID: 34186022.
43. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647.
44. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frias JP, Fernández Landó L, Brown K, Bray R, Rodríguez Á. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34370970.

45. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodríguez Á. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078. PMID: 35133415; PMCID: PMC8826179.

46. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Prato SD, Kahn SE, Lincoff AM, McGuire DK, Nauck MA, Nissen SE, Sattar N, Zinman B, Zoungas S, Basile J, Bartee A, Miller D, Nishiyama H, Pavo I, Weerakkody G, Wiese RJ, D'Alessio D; SURPASS-CVOT investigators. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. Am Heart J. 2023 Sep 25;267:1-11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007. Epub ahead of print. PMID: 37758044.

47. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, Mao H, Zhang S, Ahmad NN, Bunck MC, Benabbad I, Zhang XM; SURMOUNT-2 investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Aug 19;402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385275.

48. Wadden, T.A., Chao, A.M., Machineni, S. et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. Nat Med (2023). https://doi.org/10.1038/s41591-023-02597-w

49. le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, Kushner RF, Chao AM, Machineni S, Dunn J, Chigutsa FB, Ahmad NN, Bunck MC. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. Obesity (Silver Spring). 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36478180; PMCID: PMC10107501.

50. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

BARIATRIC AND METABOLIC SURGERY AND CARDIOVASCULAR DISEASE

PODCAST

Clique para acessar o Podcast

Carlos Aurelio Schiavon[1]
Luciano Ferreira Drager[2,3]

1. Hospital BP, A Beneficência Portuguesa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração (InCor), Unidade de Hipertensão. São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Unidade de Hipertensão, Disciplina de Nefrologia. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Carlos Aurelio Schiavon
Rua Iguatemi, 192, Cj32.
Itaim Bibi, São Paulo, Brasil.
01451-010
carlos@schiavon.med.br

RESUMO

A cirurgia bariátrica e metabólica envolve uma série de procedimentos que visam modificar o sistema digestivo com o objetivo de tratar a obesidade e suas comorbidades, com foco na melhora das doenças, além da redução do risco cardiovascular. A perda de peso é um dos principais resultados da cirurgia, mas também há outros mecanismos que afetam diretamente os resultados, como a redução da resistência insulínica, a redução da atividade simpática, a redução da pressão intra-abdominal e a redução da inflamação. As técnicas mais utilizadas no Brasil são o *Bypass* Gástrico em Y de Roux e o *Sleeve* (Gastrectomia Vertical). A cirurgia, realizada por videolaparoscopia, é segura e apresenta riscos semelhantes a uma cirurgia de colecistectomia. A cirurgia bariátrica e metabólica reduz a incidência de novos casos de fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial. Além disso, a cirurgia demonstrou redução efetiva da mortalidade por diversas causas quando comparada a pacientes não operados. A última atualização da coorte *Swedish Obesity Subjects* (SOS) demonstrou que os pacientes operados tiveram uma expectativa de vida 2,4 anos maior que os não operados, sendo que as doenças cardiovasculares foram a principal causa de morte. Apesar de ainda não termos estudos randomizados que demonstrem de forma clara a redução do risco cardiovascular dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica e metabólica, alguns estudos populacionais nos ajudam a entender o papel da cirurgia no paciente portador de obesidade e com alto risco cardiovascular. Neste contexto, a participação do cardiologista no atendimento desses pacientes é fundamental para o sucesso do tratamento.

Descritores: Obesidade; Cirurgia Bariátrica; Doença Cardiovascular.

ABSTRACT

Bariatric and metabolic surgery involves a series of procedures that aim to modify the digestive system in order to treat obesity and its comorbidities, with a focus on improving the diseases in addition to reducing cardiovascular risk. Weight loss is one of the main results of the surgery, but there are also other mechanisms that directly affect the results, such as reducing insulin resistance, reducing sympathetic activity, reducing intra-abdominal pressure, and reducing inflammation. The most used techniques in Brazil are Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve (Vertical Gastrectomy). Surgery performed via laparoscopy is safe and presents similar risks to cholecystectomy surgery. Bariatric and metabolic surgery reduces the incidence of new cases of atrial fibrillation, congestive heart failure and hypertension. Furthermore, the surgical treatment is effective in reducing mortality from various causes compared with non-operated patients. The latest update of the Swedish Obesity Subjects (SOS) cohort reported that patients submitted to surgery had a life expectancy 2.4 years longer than those not operated, with cardiovascular diseases being the main cause of death. Although we do not have randomized studies that demonstrate a robust reduction in cardiovascular risk and mortality in patients undergoing bariatric and metabolic surgery, some populational studies help us understand the role of surgery in patients with obesity and high cardiovascular risk. In this context, the cardiologist's involvement in the care of these patients is essential for the success of the treatment.

Keywords: *Obesity; Bariatric Surgery; Cardiovascular Diseases.*

INTRODUÇÃO

A obesidade é um desafio para a saúde pública que transcende nossas fronteiras geográficas e culturais. É uma condição crônica complexa que não apenas afeta a estética corporal, mas também exerce um profundo impacto sobre a saúde global do indivíduo. As implicações da obesidade são multifacetadas, abrangendo desde o desenvolvimento precoce de doenças como diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia, até sua consequência mais temida que é a doença cardiovascular. Todos estes fatores foram extensamente discutidos nos artigos anteriores. Neste artigo, exploraremos de maneira abrangente a cirurgia bariátrica e metabólica, destacando seu impacto na obesidade, as principais técnicas e seu papel na redução da doença e do risco cardiovascular relacionados à obesidade.

A cirurgia bariátrica e metabólica envolve uma série de procedimentos que visam modificar o sistema digestivo resultando em graus variáveis de redução da ingesta e da absorção dos alimentos. Hoje sabemos que este conceito simplista de redução da ingesta e da absorção exerce papel limitado nos resultados sobre a perda de peso e melhora das comorbidades. Múltiplas alterações de hormônios gastrointestinais, como GLP1 e grelina, sais biliares e flora bacteriana são alguns dos mecanismos conhecidos que afetam diretamente os resultados da cirurgia.

Especificamente sobre os mecanismos que atuam na redução das doenças cardiovasculares podemos citar a redução da resistência insulínica, a redução da atividade simpática, a redução da pressão intra-abdominal e a redução da inflamação.[1] Como a obesidade interfere nestes mecanismos e leva ao aparecimento das diversas doenças cardiovasculares foi discutido nos artigos anteriores.

Mesmo após o aparecimento de novos medicamentos para tratar obesidade, como os agonistas do GLP1, a cirurgia bariátrica ainda é o tratamento com melhor resultado na perda de peso a longo prazo.[2]

TÉCNICAS CIRÚRGICAS E RESULTADOS

Apesar de haver um número razoável de técnicas para realização da cirurgia bariátrica e metabólica, muitas delas carecem de comprovação científica sobre resultados e riscos, além de não estarem regulamentadas pelo Conselho Federal de Medicina. No Brasil, as técnicas mais utilizadas e com os resultados mais robustos são o *Bypass gástrico* em Y de Roux (Figura 1) e o *Sleeve* (Gastrectomia Vertical). (Figura 2)

Além de diferirem na modificação anatômica realizada, os resultados, principalmente a longo prazo, também são diferentes.

O estudo randomizado de mais longo prazo que comparou as duas técnicas é o SLEEVEPASS. Os resultados mostraram uma perda de peso (objetivo primário) significativamente maior com *Bypass,* após 10 anos de seguimento. Além disso, o estudo avaliou a melhora das comorbidades (objetivos secundários). 42% dos pacientes tinham Diabetes tipo 2 e houve remissão após 10 anos em 33% e 26% nos pacientes submetidos a *Bypass* e *Sleeve*, respectivamente. 70,8% dos pacientes tinham Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e houve remissão após 10 anos em 23,5% e 8% nos pacientes submetidos a *Bypass* e *Sleeve*, respectivamente. Além disto, a presença de esofagite (31% x 7%) e uso crônico

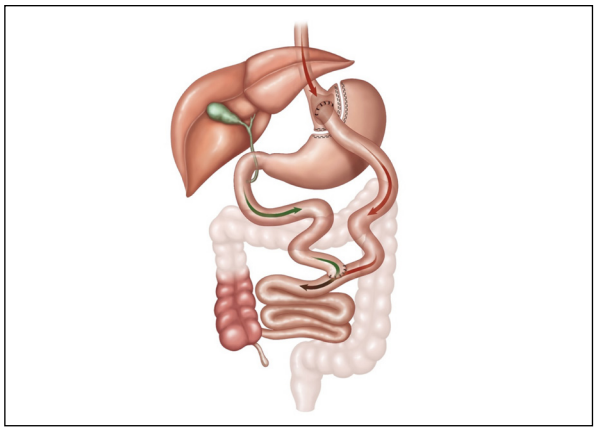


Figura 1. *Bypass* em Y de Roux.

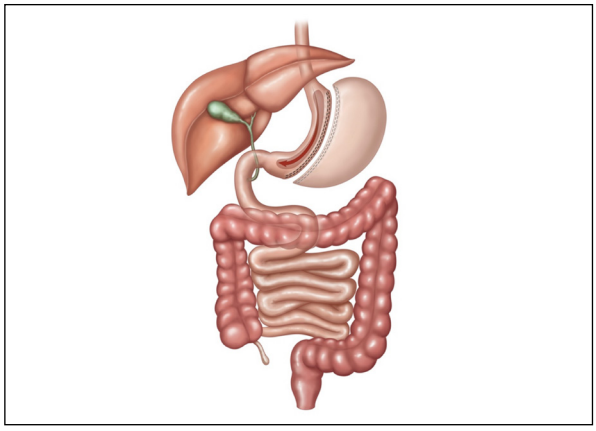


Figura 2. Sleeve (Gastrectomia vertical).

de bloqueadores de bomba de prótons (64% x 36%) foram maiores no *Sleeve* que no *Bypass*. O aparecimento ou agravamento da esofagite é, provavelmente, a maior complicação tardia do *Sleeve*.[3]

Os aspectos nutricionais são parte fundamental no acompanhamento destes pacientes e o cardiologista deve saber quais são as principais deficiências encontradas nestes pacientes.

Ambas as técnicas podem apresentar algum tipo de deficiência de micronutrientes, mas elas estão mais presentes no *Bypass* devido à exclusão da parte proximal do intestino delgado. A deficiência de macronutrientes é extremamente rara nestas técnicas e geralmente está relacionada a algum problema técnico.[4]

A anemia por deficiência de ferro, a hipovitaminose B12, e o hiper-paratireoidismo secundário, por menor absorção de cálcio e a hipovitaminose D3, são as principais deficiências encontradas. As vitaminas lipossolúveis também podem estar deficientes, principalmente no *Bypass*.

A Tabela 1 resume as principais características sobre riscos e benefícios de cada técnica.

SEGURANÇA

Historicamente, o preconceito com a cirurgia bariátrica é consequência de épocas passadas quando as complicações da cirurgia convencional eram muito altas e desestimulavam o uso mais frequente deste tratamento. O advento da cirurgia

Tabela 1. Riscos e benefícios de cada técnica.

	BYPASS	SLEEVE
Anemia ferropriva	++	+
Hipovitaminose B12	+++	++
Hipovitaminose D3	++	++
Hiperparatireoidismo secundário	++	-
Perda de peso	+++	++
Resolução de comorbidades	+++	++
Refluxo gastro-esofágico	+	+++
Complicações tardias	+	½+

+++: resultado frequente ou maior. ++: resultado intermediário. +: resultado pouco frequente ou menor. -: resultado raro ou ausente.

realizada por vídeo laparoscopia mudou radicalmente este panorama. Hoje se diz que os riscos equivalem a uma cirurgia de colecistectomia e é muito menor que outras cirurgias de grande porte como as cirurgias do sistema cardiovascular. Uma revisão recente demonstrou que a mortalidade pós-operatória variou de 0,03% a 0,2% e os eventos adversos graves, em geral, foi menor que 6%. Existe uma tendência a um maior risco de complicações após o *Bypass* quando comparado ao *Sleeve*.[2] Na nossa experiência recente, não houve mortalidade e as complicações nos primeiros 30 dias de pós-operatório foi menor que 1%, sendo principalmente relacionada a obstrução intestinal e sangramentos autolimitados.

EFEITO NAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Fibrilação atrial (FA)

A cirurgia bariátrica e metabólica reduz a incidência de novos casos de FA, porém nem todos os estudos mostraram uma redução significativa. Jamaly S et al., analisando a coorte do SOS (*Swedish Obese Subjects*) demonstrou em uma população de 4.021 pacientes, sendo que 2.000 foram operados, uma redução de 29% na incidência de novos casos de FA. Nestes pacientes, dois fatores levaram a uma maior redução, pacientes mais jovens e os com HAS.[5]

Duas revisões sistemáticas com meta-análise recentes demonstraram resultados conflitantes. Van Veldhusen et al. demonstrou uma redução da incidência de 18%, porém sem significância quando comparada com pacientes não operados.[6] Já, Pontiroli et al., em uma revisão mais recente, demonstraram uma chance de desenvolver AF 33,5% menor quando submetidos a cirurgia (p=0,017). Este estudo também demonstrou que a magnitude de perda de peso foi importante para o resultado, sendo considerada uma perda maior que 22% do peso total como favorável a redução de FA. Pacientes com diabetes também apresentaram pior resultado na redução de FA.[7]

Um estudo da *Cleveland Clinic* com 220 pacientes portadores de FA submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica demonstrou uma reversão da FA em 71% dos pacientes submetidos ao *Bypass* e 56% dos pacientes submetidos ao *Sleeve*. A magnitude da perda de peso foi fator determinante na reversão de FA.[8]

Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)

A ICC é a primeira causa de internação hospitalar no mundo, gerando um alto custo socioeconômico para população e a obesidade é um fator importante no aparecimento da ICC.

Em um estudo bastante interessante, Shimada YJ et al. compararam o pré-operatório com o pós-operatório em relação ao número de visitas à emergência ou hospitalização por exacerbação do quadro de ICC em uma série de 524 pacientes que foram seus próprios controles. No primeiro ano de pós-operatório não houve diferença significativa (a chance de internação foi 29% menor), porém durante o segundo ano a chance de internação foi 43% menor, uma diferença significativa com impacto socioeconômico importante.[9]

Em uma coorte sueca com 13.701 pacientes em tratamento com mudança de estilo de vida pareado com 25.804 pacientes submetidos ao *Bypass* acompanhados por uma mediana de 4,1 anos, observou-se uma redução de 46% na incidência de ICC. Neste estudo houve uma associação importante com a magnitude de perda peso, sendo menor a incidência, quanto maior a perda de peso.[10]

Uma revisão sistemática (8 estudos) que não incluiu este último estudo, encontrou uma redução de risco de desenvolver ICC de 50% (p<0,001).[6]

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A HAS é o principal fator de risco cardiovascular. A cirurgia bariátrica e metabólica apresentava dados conflitantes sobre a melhora da HAS, mas a partir de um sub-estudo da coorte SOS está relação ficou mais clara ao demonstrar redução da pressão arterial após *Bypass* comparando com controles não operados e pacientes submetidos a um procedimento puramente restritivo e não mais utilizado. O *Bypass* apresentou o melhor resultado, demonstrando uma redução de 5,1mmHg na pressão sistólica e 5,6mmHg na diastólica após 10 anos de seguimento.[11]

O entendimento realmente começou a mudar a partir da publicação dos resultados de um ano do Estudo GATEWAY, único estudo randomizado e controlado comparando o *Bypass* com tratamento clínico com objetivo primário de avaliar o comportamento da HAS por meio da análise da redução do número de medicações, em pacientes com obesidade grau 1 ou 2 e HAS controlada com pelos menos duas medicações em doses máximas.[12] Outro resultado importante após um ano de seguimento foi o comportamento da pressão na MAPA que se manteve em relação ao baseline, só que com uso muito menor de anti-hipertensivos. Além disso também observamos uma redução significativa nos casos de HAS resistente aparente nos pacientes operados.[13,14] Estes resultados se repetiram após cinco anos (aceito para publicação, *Journal of the American College of Cardiology*).

No seguimento de três anos, 73% dos pacientes submetidos a *Bypass* conseguiram reduzir em pelo menos 30% o número de medicações, mantendo a pressão controlada, abaixo de 140x90mmHg. Além disso, 35% dos pacientes operados atingiram a remissão da HAS. Observamos também redução de 10 pontos no IMC dos pacientes operados, redução significativa da inflamação e da resistência insulínica, além da melhora do perfil lipídico e glicêmico destes pacientes.[15]

Após cinco anos de seguimento (aceito para publicação, *Journal of the American College of Cardiology*) observamos a manutenção destes resultados, demonstrando que os efeitos da Cirurgia sobre a HAS se perpetuam no longo prazo. Apesar

de serem necessários mais estudos randomizados com este objetivo, o GATEWAY demonstrou com dados robustos o papel da cirurgia bariátrica e metabólica no tratamento da HAS em pacientes com obesidade severa.

Corroborando os dados do GATEWAY, estudos não randomizados ou randomizados com outros objetivos também mostraram melhora da HAS. O grupo do Prof Ted Adams publicou um estudo prospectivo comparando três grupos de pacientes, um submetido a *Bypass* e outros dois controles clínicos. Após 12 anos de seguimento, dos pacientes operados com HAS, 36% apresentaram remissão da HAS, além de uma redução na incidência de novos casos de HAS.[16]

Pelo menos três dos estudos randomizados comparando pacientes com diabetes submetidos a cirurgia bariátrica e metabólica com pacientes em tratamento clínico demonstraram redução no uso de medicações anti-hipertensivas durante o seguimento. O *Diabetes Surgery Study* também demonstrou redução da pressão sistólica após cinco anos de seguimento.[17–19]

Stenberg et al. estudaram uma coorte de 11.863 pacientes operados (90,1% *Bypass* e 9,9% *Sleeve*) e pareados com 26.199 pacientes não operados, todos com diagnóstico de HAS. Além de observar uma redução no uso de anti-hipertensivos no grupo operado (31% ficaram sem medicação), houve uma redução de 16% na mortalidade por todas as causas.[20]

Infarto agudo do miocárdio (IAM) e Acidente vascular cerebral (AVC)

As primeiras evidências surgiram em 2007 com os trabalhos do grupo do Prof. Ted Adams e do Estudo SOS que demonstraram em grandes coortes de longo prazo a redução efetiva da mortalidade por diversas causas após cirurgia bariátrica comparada com pacientes não operados. Ted Adams observou uma redução de 50% do risco relativo para mortes causadas por doença cardiovascular.[21,22]

Em 2012, mais uma análise da coorte do SOS, com seguimento de até 20 anos, demonstrou uma redução de eventos cardiovasculares fatais de 53% e uma redução na incidência de eventos cardiovasculares (fatais e não-fatais) de 33%.[23]

Finalmente, em 2020, a última atualização desta coorte demonstrou que os pacientes operados tiveram uma expectativa de vida 2,4 anos maior que os não operados, sendo que as doenças cardiovasculares foram a principal causa de morte.[24]

Apesar de ainda não termos um estudo randomizado e controlado que demonstre de forma robusta a redução do risco cardiovascular dos pacientes submetidos a Cirurgia Bariátrica e Metabólica, alguns outros estudos populacionais nos ajudam a entender o papel da cirurgia no paciente portador de obesidade e com alto risco cardiovascular.

Em uma coorte de pacientes com obesidade e diabetes tipo 2, sendo 2.287 operados (63% *Bypass* e 32% *Sleeve*) e 11.435 controles pareados 1:5, atingiram o objetivo primário do estudo (*extended major ad-verse cardiovascular events* – MACE com seis desfechos). O estudo demonstrou uma redução do risco ajustado de 39% com até oito anos de seguimento. A análise de cada desfecho separadamente demonstrou uma significativa de 41% para mortalidade por todas as causas, 62% para ICC, 31% para DAC, 33% para AVC, 60% para nefropatia e 22% para FA.[25]

Stenberg et al. estudaram uma coorte de 15.984 pacientes operados (92,7% *Bypass* e 7,3% *Sleeve*), todos com diagnóstico de HAS. Este estudo analisou os pacientes que apresentaram remissão da HAS após dois anos da cirurgia e comparou com os que não remitiram sobre fatores prognóstico e ocorrência de MACEs durante o seguimento. Maior perda de peso e sexo masculino foram associados com maior chance de remissão. Maior gravidade da doença e presença de outras comorbidades influiu negativamente na chance de remissão. O mais interessante foi a observação de que os pacientes em remissão aos dois anos, mesmo que houvesse recidiva da HAS posteriormente, apresentaram 40% menor chance de apresentar MACE.[26]

Mesmo pacientes com doença cardiovascular instalada ou IAM prévio podem ser submetidos a cirurgia. Um estudo canadense demonstrou que a cirurgia em pacientes com diagnóstico de ICC ou doença isquêmica do coração resultou na redução de 42% no risco de *extended* MACE.[27]

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES PARA CARDIOLOGISTAS

Diante das evidências consistentes que apoiam a eficácia da cirurgia bariátrica e metabólica no tratamento de pacientes com Obesidade grau 2 ou 3 (IMC>35Kg/m2), principalmente quando associada às doenças cardiovasculares, os cardiologistas desempenham um papel crucial na identificação, encaminhamento e acompanhamento desses indivíduos. Aqui estão algumas recomendações:

- Avaliação Integral: Identificar pacientes com obesidade severa e maior risco cardiovascular, que não responderam adequadamente ao tratamento clínico para uma eventual indicação cirúrgica.
- Discussão Multidisciplinar: Colaborar com cirurgiões bariátricos, endocrinologistas, nutricionistas e toda equipe multiprofissional para determinar se a cirurgia bariátrica é uma opção de tratamento. Sempre evitar a inércia terapêutica.
- Educação do Paciente: Educar os pacientes sobre os benefícios potenciais da cirurgia bariátrica e metabólica na redução de suas comorbidades, na melhora da qualidade de vida e na redução do risco cardiovascular.
- Estilos de Vida Saudáveis: Incentivar mudanças no estilo de vida, como dieta equilibrada e atividade física regular, tanto antes quanto após a cirurgia bariátrica, para otimizar os resultados a longo prazo.
- Monitoramento Pós-Cirúrgico: Acompanhar de perto os pacientes após a cirurgia bariátrica, monitorando tanto a parte nutricional, quanto suas comorbidades e ajustando a terapia conforme a perda de peso evolui. Lembrar que as medicações, principalmente antidiabéticas e anti-hipertensivas, podem ser reduzidas de acordo com a evolução do paciente. Identificar um eventual "reganho de peso" e discutir com a equipe multiprofissional a melhor terapêutica a ser adotada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall JE, Lavie CJ, et al. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2021;78(5):E38-E50. doi:10.1161/HYP.0000000000000202.
2. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. J Am Med Assoc. 2020;324(9):879-87. doi:10.1001/jama.2020.12567.
3. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, Hurme S, Juuti A, Juusela R, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients with Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2022;157(8):656-66. doi:10.1001/jamasurg.2022.2229.
4. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, 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, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. Surg Obes Relat Dis. 2020;16(2):175-247. doi:10.1016/j.soard.2019.10.025.
5. Jamaly S, Carlsson L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström L, Karason K. Bariatric Surgery and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Swedish Obese Subjects. J Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2497-504. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.940.
6. van Veldhuisen SL, Gorter TM, van Woerden G, de Boer RA, Rienstra M, Hazebroel EJ, et al. Bariatric surgery and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2022;43(20):1955-69. doi:10.1093/eurheartj/ehac071.
7. Pontiroli AE, Centofanti L, Le Roux CW, Magnani S, Tagliabue E, Folli F. Effect of Prolonged and Substantial Weight Loss on Incident Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023;15(4):940. doi:10.3390/nu15040940.
8. Donnellan E, Wazni OM, Elshazly M, Kanj M, Hussein AA, Baranowski B, et al. Impact of Bariatric Surgery on Atrial Fibrillation Type. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2020;13(2):E007626. doi:10.1161/CIRCEP.119.007626.
9. Shimada YJ, Tsugawa Y, Brown DFM, Hasegawa K. Bariatric Surgery and Emergency Department Visits and Hospitalizations for Heart Failure Exacerbation: Population-Based, Self-Controlled Series. J Am Coll Cardiol. 2016;67(8):895-903. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.016.
10. Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight loss and heart failure: A nationwide study of gastric bypass surgery versus intensive lifestyle treatment. Circulation. 2017;135(17):1577-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025629.
11. Hallersund P, Sjöström L, Olbers T, Lönroth H, Jacobson P, Wallenius V, et al. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis - long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. PLoS One. 2012;7(11):e49696. doi:10.1371/journal.pone.0049696.
12. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). Circulation. 2018;137(11):1132-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032130.
13. Schiavon CA, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, Bueno PT, et al. Effects of bariatric surgery versus medical therapy on the 24-hour ambulatory blood pressure and the prevalence of resistant hypertension: The GATEWAY randomized clinical trial. Hypertension. 2019;73(3):571-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12290.
14. Schiavon CA, Pio-Abreu A, Drager LF. Bariatric Surgery for Resistant Hypertension: Working in Progress!. Curr Hypertens Rep. 2020;22(8):55. doi:10.1007/s11906-020-01055-z.
15. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, Santucci EV, Santos RN, Damiani LP, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension a randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2020;173(9):685-93. doi:10.7326/M19-3781.
16. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. N Engl J Med. 2017;377(12):1143-55. doi:10.1056/NEJMoa1700459.
17. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. N Engl J Med. 2017;376(7):641-51. doi:10.1056/nejmoa1600869.
18. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without roux-en-y gastric bypass and control of hemoglobin a1c, ldl cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. J Am Med Assoc. 2018;319(3):266-78. doi:10.1001/jama.2017.20813.
19. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. Lancet. 2015;386(9997):964-73. doi:10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
20. Stenberg E, Cao Y, Marsk R, Sundbom M, Jernberg T, Näslund E. Association between metabolic surgery and cardiovascular outcome in patients with hypertension: A nationwide matched cohort study. PLoS Med. 2020;17(9):e1003307. doi:10.1371/journal.pmed.1003307.
21. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-Term Mortality after Gastric Bypass Surgery. N Engl J Med. 2007;357(8):753-61. doi:10.1056/NEJMoa066603.
22. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med. 2007;357(8):741-52. doi:10.1056/NEJMoa066254.
23. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric Surgery and Long-Term Cardiovascular Events. J Am Med Assoc. 2012;307(1):56-65. doi:10.1001/jama.2011.1914.
24. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M, et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study. N Engl J Med. 2020;383(16):1535-43. doi:10.1056/nejmoa2002449.
25. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, Wolski KE, Brethauer SA, Schauer PR, et al. Association of Metabolic Surgery with Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity. J Am Med Assoc. 2019;322(13):1271-82. doi:10.1001/jama.2019.14231.
26. Stenberg E, Marsk R, Sundbom M, Ottosson J, Jernberg T, Näslund I, et al. Remission, relapse, and risk of major cardiovascular events after metabolic surgery in persons with hypertension: A Swedish nationwide registry-based cohort study. PLoS Med. 2021;18(11):e1003817. doi:10.1371/journal.pmed.1003817.
27. Doumouras AG, Wong JA, Paterson JM, Lee Y, Sivapathasundaram B, Tarride JE, et al. Bariatric Surgery and Cardiovascular Outcomes in Patients with Obesity and Cardiovascular Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study. Circulation. 2021;143(15):1468-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052386

Revista da
SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

ENDOCARDITE INFECCIOSA COMPLICADA COM DISSECÇÃO DE RAIZ DE AORTA: RELATO DE CASO

COMPLICATED INFECTIVE ENDOCARDITIS WITH AORTIC ROOT DISSECTION: A CASE REPORT

PODCAST

Clique para acessar o Podcast

Paulo Manuel Pêgo Fernandes[1,2]
Almiro Carlos Ferro Júnior[1]
Priscila Berenice da Costa[2]
Marcelo Goulart Paiva[1]

1. Hospital 9 de Julho. São Paulo, SP, Brasil.
2. Instituto do Coração. Hospital das Clinicas HCFMUSP. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Paulo Manuel Pêgo Fernandes
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 44. Cerqueira Cesar. São Paulo, SP, Brasil.
paulopego@incor.usp.br

RESUMO

Mulher de 43 anos com endocardite infecciosa complicada e dissecção da raiz da aorta. Inicialmente tratada com antibioticoterapia, a angiotomografia pré-operatória mostrou dissecção incompleta na aorta ascendente. Foi encaminhada para cirurgia com urgência e, no intraoperatório, observou-se perfuração no folheto não coronariano da valva aórtica. Foi submetida à substituição da válvula aórtica utilizando uma prótese biológica. Recebeu alta hospitalar no 14º dia de pós-operatório com antibioticoterapia em domicílio. Três meses após a cirurgia, encontrava-se hemodinamicamente estável, classe funcional I, afebril, sem sinais de infecção ou inflamação, e mantendo hemodiálise sem intercorrências. Concluímos que, mesmo com a associação de duas entidades clínicas raras, o caso teve um resultado favorável.

Descritores: Endocardite; Aneurisma Dissecante; Valva Aórtica.

ABSTRACT

A 43-year-old woman with complicated infective endocarditis and aortic root dissection. Initially treated with antibiotic therapy, preoperative angiotomography showed incomplete dissection in the ascending aorta. The patient was urgently referred to the operating room and, intraoperatively, a perforation was seen in the non-coronary leaflet of the aortic valve. She underwent aortic valve replacement using a biological prosthesis. She was discharged from hospital on the 14th postoperative day with antibiotic therapy at home. Three months after surgery, the patient was hemodynamically stable, functional class I, afebrile, without signs of infection or inflammation, and continued with uneventful hemodialysis. We conclude that, even with the association of two rare clinical entities, the case presented had a favorable outcome.

Keywords: *Endocarditis; Aneurysm, Dissecting; Aortic Valve.*

INTRODUÇÃO

A endocardite é uma doença grave onde os agentes infecciosos invadem as superfícies endocárdicas, produzindo inflamação e danos. A infecção frequentemente produz vegetações, que são estruturas compostas de plaquetas, fibrina e microrganismos infecciosos que ficam aderidos a uma superfície endocárdica (valvas alteradas, locais de shunts, etc) e que prejudicam o funcionamento do tecido acometido. O acometimento dessa doença pode variar de 3 a 7 por 100.000 habitantes.[1]

A dissecção de aorta pode ser definida como a delaminação de suas paredes por meio da ruptura da camada média com sangramento dentro e ao longo de suas paredes. É uma condição grave que possui alta mortalidade (aproximadamente 50% nas primeiras 48 horas) e incidência de aproximadamente 2,8 casos para cada 100.000 pessoas/ano[2]. Os fatores de risco da dissecção aórtica se dividem em duas categorias: as condições que contribuem para a degeneração da camada média e aqueles que aumentam o estresse da parede aórtica. A combinação destas duas doenças é extremamente rara, tanto na prática clínica como na literatura.

RELATO DE CASO

Este relato de caso foi aprovado em 22 de junho de 2021 (nº 4.796.404; CAAE 47201421.4.0000.5455). Mulher de 43 anos, com antecedentes de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Mieloma Múltiplo (diagnóstico em 2013) tratada com transplante autólogo de medula óssea (2014) e doença renal crônica (DRC) em terapia renal substitutiva por hemodiálise através de cateter desde 2013. A paciente teve infecção de corrente sanguínea recente, tratada com antibioticoterapia por cerca de um mês (setembro de 2020). Foi encaminhada da clínica de hemodiálise com febre e dispneia em 28 de outubro de 2020.

Inicialmente, foi avaliada pela equipe de infectologistas e

 http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20233304429-31

os exames laboratoriais apontaram ausência de leucocitose e baixa proteína C-reativa (PCR) (realizado teste PCR-COVID-19, resultado negativo). O eletrocardiograma mostrava ritmo sinusal, frequência cardíaca de 104 batimentos por minuto (bpm), sinais de sobrecarga ventricular esquerda e onda T negativa em V3-V6. Radiografia de tórax mostrando aumento da área cardíaca, espessamento intersticial peribroncovascular e opacificação do seio costofrênico esquerdo. No ecocardiograma transtorácico (ETT) de 29 de outubro de 2020, foi evidenciado aumento discreto do ventrículo esquerdo, função biventricular preservada, fração de ejeção estimada em 63%, valva aórtica trivalvar, sem dilatação do anel ou sinais de vegetação endocárdica, presença de regurgitação grave, ectasia leve da aorta ascendente (37 mm) e derrame pericárdico discreto. No mesmo dia, foram solicitadas hemoculturas periféricas, indicando crescimento de *Staphylococcus hominis*.

Foi iniciada vancomicina para tratamento e a paciente manteve-se estável. Após a realização do antibiograma, o antibiótico foi alterado para Gentamicina. Realizado ecocardiograma transesofágico três dias após o ETT, sendo evidenciada valva aórtica trivalvar com espessamento dos folhetos, imagem de vegetação de 4x5 mm no folheto não coronariano associada a uma perfuração, causando uma insuficiência importante. (Figura 1) O antibiótico foi alterado para Cefazolina. A paciente manteve-se hemodinamicamente estável, sem sinais de congestão pulmonar e sem evidência clínica ou radiológica de embolização, sendo optado por antibioticoterapia por 10 dias e acompanhamento clínico para posterior cirurgia de troca valvar.

No 9º dia de internação, realizamos os exames pré-operatórios para troca valvar. Como a paciente é portadora de DRC optamos por realizar a avaliação coronariana por angiotomografia. O exame foi realizado sem intercorrências, evidenciando lâmina de dissecção de aorta em raiz de aorta se estendendo para seio coronariano esquerdo, acometendo o tronco da coronária esquerda. (Figura 2) A paciente foi reavaliada com ecocardiograma transesofágico realizado em 10/11, com confirmação de imagem sugestiva de dissecção de aorta em raiz de aorta, insuficiência valvar importante, não visualizadas imagens de vegetação. A paciente foi encaminhada para abordagem cirúrgica em caráter de emergência em 12 de novembro de 2020.

Em relação aos achados cirúrgicos, evidenciamos ausência de vegetação na válvula aórtica, porém havia presença de perfuração em folheto não coronariano. Lâmina de dissecção em raiz de aorta, iniciando próximo à artéria coronária principal esquerda e estendendo e acometendo o óstio da coronária direita, envolvendo-o e deixando o tecido localmente frágil. As paredes da aorta ascendente eram saudáveis, sem dilatação e aterosclerose ou fragilidade. Realizada troca de valva aórtica por prótese biológica *Inspiris Resilia* nº 21. Realizada ligadura da coronária direita, ressecção do segmento acometido, preservado os seios não coronariano e coronariano esquerdo e a interposição de um tubo de Dacron na raiz e segmento da aorta ascendente. Não foi necessária manipulação do tronco da coronária esquerda. Foram realizadas ligadura e sutura do óstio da coronária direita e realizada revascularização do miocárdio com veia safena para a coronária direita.

No pós-operatório (PO), a paciente já apresentava boa

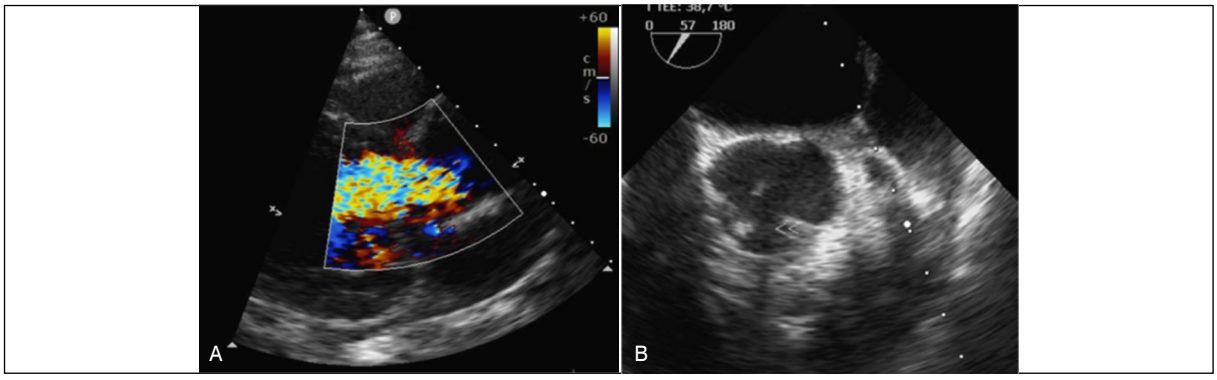


Figura 1. Ecocardiograma transofágico evidenciando insuficiência aórtica grave (A)/ Vegetação no folheto não coronariano direito (B) - 2 de novembro de 2020.

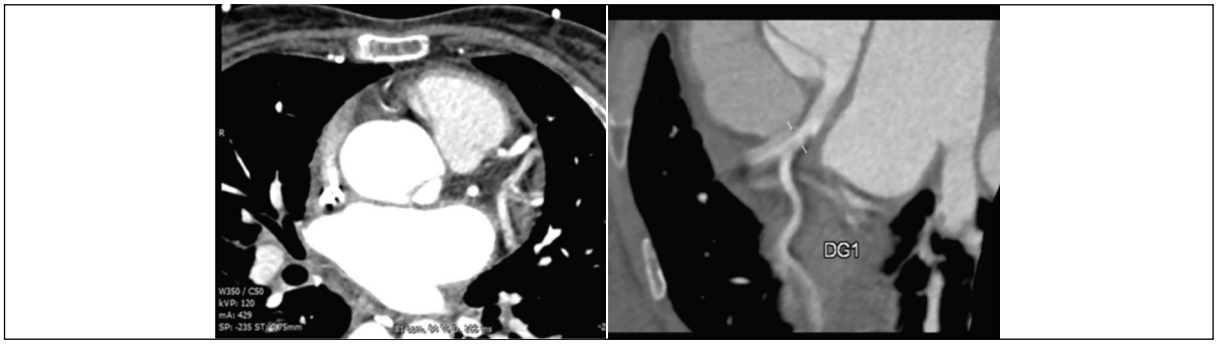


Figura 2. Angiotomografia coronariana mostrando a lâmina de dissecção da raiz aórtica que se estende para o seio coronário esquerdo, afetando o tronco da coronária esquerda – 8 de novembro de 2020

estabilidade do quadro hemodinâmico. No PO imediato, a paciente desenvolveu crises tônico-clônicas generalizadas, controladas com medicamentos. Os exames de imagem não mostraram lesões no sistema nervoso central (SNC) e a paciente apresentou recuperação total do quadro, sem sinais ou sintomas neurológicos residuais.

Os testes de controle infeccioso (glóbulos brancos e PCR) mostraram boa evolução. Os resultados do ecocardiograma mostraram uma fração de ejeção de 56% e a prótese biológica na posição aórtica, gerando um gradiente máximo de 23 mmHg e um gradiente médio de 11 mmHg. Mantivemos o programa de hemodiálise e antibioticoterapia até a data da alta.

Na última avaliação ambulatorial (3º mês de PO), a paciente encontrava-se hemodinamicamente estável, classe funcional I, afebril, sem sinais de infecção ou inflamação, seguindo com hemodiálise sem intercorrências.

DISCUSSÃO

Este caso relata uma condição clínica com alta morbimortalidade,[1] mas viável para tratamento com resultado clínico favorável. A endocardite e a dissecção aórtica podem ser diagnosticadas por ecocardiografia, em uma avaliação conjunta, por achados incidentais, por pesquisas de sintomas associados[4,5] ou mesmo por achado intraoperatório[3]. Neste relato, a endocardite infecciosa grave culminou na dissecção da aorta ascendente, o que levou a paciente a ser operada com urgência. Relatos de caso relacionados a essas duas condições clínicas são raras na literatura. A Tabela 1 mostra os resultados da revisão sistemática de estudos semelhantes usando as bases de dados PubMed e EMBASE.

A combinação dessas doenças e o achado intraoperatório da perfuração de folheto não coronariano é um evento raro, tanto na prática clínica quanto na literatura. Um caso semelhante foi publicado pela primeira vez por Abad C. [5] no qual o paciente também teve um bom prognóstico, apesar do risco cirúrgico e a mortalidade. Em 1997, Pereira et al.[4] publicaram um caso semelhante de endocardite infecciosa complicada por dissecção e fístula da aorta (ventrículo direito e aorta), porém o paciente teve complicações graves e foi a óbito.

As duas doenças isoladas por si só já possuem alta mortalidade e, quando associadas à HAS, DRC, transplante e hemodiálise, agrava ainda mais o prognóstico e a sobrevida do paciente. Mas o envolvimento de uma equipe multidisciplinar[6] e a agilidade no diagnóstico, foram essenciais para se obter o melhor prognóstico.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Barbosa M. Editorial. Endocardite infecciosa: perfil clínico em evolução Arq Bras Cardiol. 2004;83(3): 189-90. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004001500002
2. Khan IA, Nair CK. Clinical, Diagnostic, and Management Perspectives of Aortic Dissection. Chest. 2002;122(1):311-28. PMID: 12114376;https://doi.org/ 10.1378/chest.122.1.311
3. Niitsuma Y, Takahara Y, Sudo Y, Nakano H. Acute type A aortic dissection associated with an aortic annular abscess. Ann Thoracic Surg. 2001;72(6):2136-7. https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)02660-1
4. Pereira A, dos Santos RP, Moreno N, Castro A, Azevedo J, Pinto P. Infective endocarditis complicated by aortic dissection and aorto-right ventricular fistula. Rev Port Cardiol. 2017;36(5):393-4. https://doi.org/10.1016/j.repc.2016.08.012
5. Abad C. Acute infectious mitroaortic endocarditis in association with acute aortic dissection. Surgical management of an unusual combination of diseases. Cardiovasc Surg. 1995;3(6):605-6. https://doi.org/10.1016/0967-2109(96)82856-0
6. Fernandes PMP, Faria GF. The importance of multiprofessional care. Sao Paulo Med J. 2021;139(2):89-90. https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.139223022021

Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

MANEJO INTERDISCIPLINAR DO PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME, DOENÇA RENAL CRÔNICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

INTERDISCIPLINARY MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA, CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HEART FAILURE

Ana Livia do Amaral[1]
Raquel D'Aquino Garcia Caminha[1,2]
Vivian Palata Viola[1]
Patrícia Lopes Alcantara[1]
Priscila de Fátima Caminha Haendchen[2]
Paulo Sérgio da Silva Santos[1]

1. Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia de Bauru. Bauru, SP, Brasil
2.Hospital Estadual de Bauru. Bauru, SP, Brasil

Correspondência:
Paulo Sérgio da Silva Santos .
Alameda Doutor Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75. Bauru, SP, Brasil.
CEP: 17012-901. paulosss@fob.usp.br

RESUMO

A hipercalemia é uma condição possível em indivíduos com anemia falciforme (AF), doença renal crônica (DRC) e cardiopatia. Mulher, 45 anos, com crise falcêmica, DRC e insuficiência cardíaca, apresentou queixa de dor dentária, apresentando remanescentes dentários, edema facial bilateral e dor à palpação. Diagnóstico: abscesso dentoalveolar agudo. Iniciou-se antibioticoterapia e agendamento cirúrgico cancelado pois a paciente apresentou alteração no potássio (6,7 mEq/l). Após normalização do potássio, realizaram-se as exodontias e drenagem do abscesso em centro cirúrgico sob anestesia geral, que evoluiu sem intercorrências e excelente pós-operatório. Diante dos vários desafios, o trabalho multidisciplinar foi fundamental para a segurança da paciente.

Descritores: Anemia Falciforme; Doença Renal Crônica; Insuficiência Cardíaca; Abscesso Periapical; Hipercalemia.

ABSTRACT

Hyperkalemia is a possible condition in individuals with sickle cell anemia (SCA), chronic kidney disease (CKD) and heart disease. Female patient, 45 years old, with sickle cell crisis, CKD and heart failure, complained of dental pain, presenting residual roots, bilateral facial edema and pain on palpation. Diagnosis: acute dentoalveolar abscess. Antibiotic therapy was started and the surgical appointment was canceled because the patient had abnormalities in potassium levels (6.7 mEq/l). After normalization of potassium levels, dental extractions and abscess drainage were performed in the surgical center under general anesthesia, which evolved uneventfully and the postoperative period was excellent. Faced with various challenges, multidisciplinary work was essential for patient safety.

Keywords: *Sickle Cell Anemia; Chronic Kidney Disease; Heart Failure; Periapical Abscess; Hyperkalemia.*

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF) é a doença genética mais comum no mundo e a doença hematológica hereditária mais prevalente no Brasil, havendo a estimativa que 3.550 crianças nasçam com a doença anualmente.[1-3] É uma hemoglobinopatia em que a presença de uma molécula anormal, denominada hemoglobina S (HbS)[4,5] gera a falcização, fenômeno em que as hemácias adquirem o formato de foice, ocasionando anemia hemolítica crônica. A AF ainda é responsável pela obstrução de vasos sanguíneos, que pode evoluir com enfartamento e até mesmo necrose em diversos órgãos, incluindo o coração, pulmões e rins.[1] Dentre as demais manifestações clínicas, encontram-se as crises de dor como o sintoma mais comum e importante, além de infecções graves, acidente vascular cerebral, síndrome torácica aguda e hipertensão pulmonar.[6,7]

Quanto às manifestações bucais, os indivíduos com AF são mais propensos a infecções, doença periodontal e cárie dentária, exposição a fatores específicos como alta prevalência de alterações na estrutura dentária, ao uso contínuo de medicamentos contendo sacarose e alta taxa de intercorrências e de internações que podem interferir na higiene oral adequada.[1,3] As medidas preventivas são importantes para minimizar as consequências da anemia crônica, das crises de falcização e das infecções dentárias.[1]

Uma das complicações em indivíduos com doença renal crônica (DRC) e cardiopatia é a hipercalemia, que pode agravar de forma significativa o risco de insuficiência cardíaca[8] e reduzir a fração de ejeção cardíaca,[9] além do risco de interações com drogas anestésicas.

Sendo uma doença crônica incurável e com múltiplas complicações, o tratamento da AF envolve abordagem médica, odontológica e psicossocial, ofertado através de uma equipe multidisciplinar.[3,10]

Este artigo se propõe a apresentar um caso de urgência odontológica cirúrgica onde a interdisciplinaridade entre cirurgião-dentista, cardiologista e nefrologista contribuiu para o cuidado adequado com redução de risco de complicações cardiológicas graves.

RELATO DE CASO

Paciente mulher, 45 anos de idade, internada em enfermaria hospitalar com história médica de anemia falciforme, insuficiência valvar mitral (moderada), aórtica e de tricúspide (leves), com DRC, em (hemodiálise 3x/semana), apresentou queixa principal de dor intensa na região do dente segundo molar inferior esquerdo com duração de sete dias. Ao exame físico, apresentou aumento de volume em fundo de sulco, dor intensa a palpação, drenagem de secreção purulenta, febre e edema de face bilateral na região das glândulas parótidas. Ao exame intraoral, a paciente edêntula parcial exibia condição bucal precária e presença de remanescentes dentários múltiplos. Diante dos achados clínicos, obteve-se as hipóteses diagnósticas de abscesso dentoalveolar agudo e parotidite. Neste momento, a paciente já estava recebendo antibioticoterapia (Amoxicilina + Acido Clavulânico) prescrita pela nefrologista responsável com dose ajustada para DRC.

A tomografia computadorizada confirmou o diagnóstico de abscesso dentoalveolar agudo. A paciente foi liberada pelo hematologista, cardiologista e nefrologista para a realização das exodontias dos remanescentes dentários e drenagem do abscesso, em centro cirúrgico, sob anestesia geral. No dia anterior ao procedimento odontológico, a paciente recebeu transfusão de concentrado de hemácias e o hemograma evidenciou Hb 9,8 g/dL, não sendo necessária a realização de uma nova transfusão para a cirurgia odontológica. Contudo, o procedimento precisou ser reagendado, pois no dia da cirurgia a paciente evoluiu com quadro de hipercalemia (K=6,7 mmol/L), o que implicava em alto risco para intercorrência cardiológica, além de riscos com drogas utilizadas durante a anestesia geral.[10]

Decorridas 24 horas após o cancelamento da cirurgia a paciente evoluiu com quadro grave de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (190x120) de difícil controle sendo encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva onde permaneceu por três dias até controle da HAS.

Após estabilização do quadro pela equipe de cardiologia e terapia intensiva (normalização dos níveis de potássio e HAS) a paciente foi reencaminhada para o procedimento cirúrgico sob anestesia geral e infiltrativa com anestésico com vasoconstritor. Foram realizadas as extrações dos remanescentes dentários que evoluiu com hemorragia local controlada com manobras hemostáticas locais (esponja de fibrina e pasta de ácido tranexâmico).[11] No pós-operatório imediato, a paciente apresentou sangramento nasal importante na narina onde fixou-se o tubo traqueal que foi controlado por tamponamento realizado pelo otorrinolaringologista.

No controle odontológico pós-cirúrgico observou-se resolução do edema de face bilateral, ausência de sangramento oral, resolução completa das queixas álgicas e quadro infeccioso.

DISCUSSÃO

O perfil de paciente em estágio final de DRC, AF e cardiopatia, que não é incomum, traz um indivíduo com risco frequente de infecções de origem odontogênica, e que por vezes necessita do suporte em centro cirúrgico com anestesia geral. O caso relatado mostra este perfil de paciente, com anemia e hipercalemia significativas, que exige uma interação interdisciplinar fundamental para que a remoção do foco de infecção possa ser realizada de forma segura e sem complicações graves.

Segundo a literatura, as oclusões microvasculares geradas pela AF são a causa de insuficiência crônica de órgãos, podendo gerar insuficiência renal e cardíaca.[4] Dessa forma, é importante que previamente a procedimentos cirúrgicos o profissional de saúde esteja atento a possíveis problemas renais, no que se refere a prescrição medicamentosa e ao uso de anestésicos. Segundo Rodrigues et al.,[1] o uso de vasoconstritores com os anestésicos locais é controverso, sendo defendido por alguns autores que relatam não haver efeito na circulação local apesar da hipovascularização. Já sendo defendido por outros autores que tais substâncias podem impedir a circulação local e ocasionar infarto.[12] Dessa forma, é aconselhável que procedimentos odontológicos de rotina sejam executados usando anestésico sem vasoconstritor; já nos procedimentos cirúrgicos bucais devem ser utilizados.[1,12] O uso de anestésicos sistêmicos como o propofol podem ser utilizados com precaução pela hipercalemia nestes pacientes.[10]

Quanto ao uso da antibioticoterapia profilática, a maior susceptibilidade a infecções indica o seu uso frente a procedimentos que possam gerar sangramento e promover bacteremia.[1,7] É importante que o cirurgião esteja atento, visto que as bacteremias são capazes de desencadear crises falcêmicas devido ao maior risco para infecções e ao estresse físico.[1,13]

A AF interfere no desenvolvimento dos ossos gnáticos e nos dentes e pode ter crises desencadeadas por infecções odontogênicas. Dessa forma, diagnóstico precoce, permite instituir medidas odontológicas preventivas. É fundamental que o cirurgião-dentista faça parte das equipes multidisciplinares, e atue na prevenção, tratamento e educação em saúde do paciente sistemicamente comprometido.[14]

Com relação à hipercalemia como risco cirúrgico, como neste relato de caso, esta é uma condição potencialmente fatal em que os níveis de soro de potássio excedem 5,5 mmol/L.[15] As possíveis causas da hipercalemia perioperatória podem ocorrer nas seguintes condições: excreção reduzida de potássio urinário, aumento da carga de potássio, e alteração da distribuição do potássio.[16] Estas condições podem levar à condição de acidose grave e síndrome de infusão de propofol,[10] que são condições graves e com risco de mortalidade.

O manejo interdisciplinar do paciente com AF é essencial para minimizar os riscos de agudização com consequente descompensação sistêmica bem como resolver as manifestações das crises falciformes graves.

CONCLUSÃO

A atuação da equipe interprofissional de saúde em indivíduos com anemia falciforme e suas complicações cardiológicas e nefrológicas podem fazer a diferença na

segurança e risco de mortalidade para a realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos sob anestesia geral. A hipercalemia e a anemia devem ser condições sempre monitoradas neste grupo de pacientes na avaliação pré-operatória imediata.

CONFLITOS DE INTERESSE

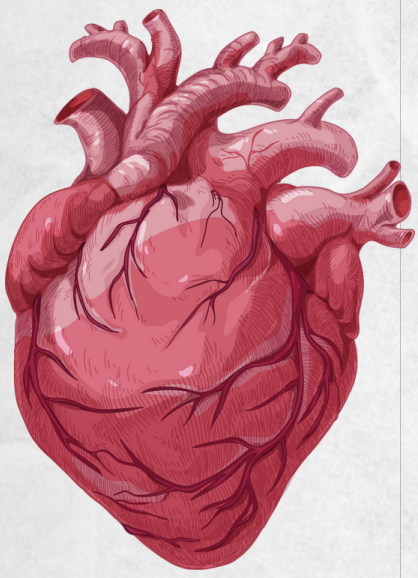
Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues MJ, Menezes MJ, Luna VA. Saúde bucal em portadores da anemia falciforme. Rev Gaúch Odontol. 2013;61(1):505-10. [Acesso em 22 de jan de 2023]. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rgo/v61s1/a12v61s1.pdf.
2. Silva CA, Santana CL, Andrade RC, Fraga TL, Prado FO. Evaluation of dentistry stude'ts' knowledge on hematologic disorders. Rev Gaúch Odontol. 2016;64(03):287-92. https://doi.org/10.1590/1981-86372016000300073145.
3. Medeiros MC, Mendes LL, Lopes SLP, Araújo EL, da Silva ICG, Medeiros EN, et al. Analysis of oral health conditions and risk factors for dental caries in patients with sickle cell disease. Rev Gaúch Odontol. 2018;66(03):232-8. https://doi.org/10.1590/1981-86372018000300063408.
4. Grossi LD, Biancardi MR, Sarmento VA, Rubira CM, Rubira-Bullen IR. Manifestações Bucais e Alterações Dentárias em Pacientes com Anemia Falciforme: uma Atualização. Arch Health Investig. 2023;12(3):383-7. https://doi.org/10.21270/archi.v12i3.5720.
5. Girgis S, Cheng L, Tsitsikas D, Sproat C. Orofacial manifestations of sickle cell disease: implications for dental clinicians. Br Dent J. 2021;230(3):143-7. https://doi.org/10.1038/s41415-021-2601-3.
6. Hsu LL, Fan-Hsu J. Evidence-based dental management in the new era of sickle cell disease: A scoping review. J Am Dent Assoc. 2020;151(9):668-77.e.9. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.05.023.
7. Alves e Luna AC, Lopes CM, Oliveira JC, Menezes VA. Sickle cell disease: knowledge and clinical practice of dental surgeons at Family Health Units. Rev Gaúch Odontol. 2020;68:e20200013. https://doi.org/10.1590/1981-86372020001320180027.
8. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, Filipattos G, Ritter I, Schüler E, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. Eur Heart J. 2022;43(31):2984-93. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac306.
9. Toto F, Salvioni E, Magrì D, Sciomer S, Piepoli M, Badagliacca R, et al. Does moderate hyperkalemia influence survival in HF? Insights from the MECKI score data base. Int J Cardiol. 2023;371:273-7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.030.
10. Huang L, Yarl W, Liu H. Patient with hyperkalemia forsurgery: Proceed or postpone?. Transl Perioper Pain Med. 2019;6(1):179. [Acesso em 16 de fev de 2023]. Disponível em: https://transpopmed.org/articles/tppm/tppm-2019-6-082.php.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de atendimento odontológico a pacientes com coagulopatias hereditárias. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. [Acesso em: 23 de fev de 2023]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atendimento_odontologico_pacientes_coagulopatias.pdf.
12. Chekroun M, Chérifi H, Fournier B, Gaultier F, Sitbon I-Y, Ferré FC, et al. Oral manifestations of sickle cell disease. Br Dent J. 2019;226(1):27-31. [Acesso em 02 de dez de 2023]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2019.4#:~:text=Oral%20lesions%20are%20al so%20very,mental%20nerve%20of%20the%20chin.
13. Aulestia-Viera PV, Alves ID, Chicrala GM, Santos PS, Soares LA Jr. Manejo odontológico do paciente com anemia falciforme: revisão integrativa. Odontología (Ecuad.). 2020;22(2):92-107. https://doi.org/10.29166/odontologia.vol22.n2.2020-92-107.
14. Soares MR, Machado WC, Henrique MN, Reskalla HN, Chaves MG. Anemia falciforme: manifestações bucais e multidisciplinaridade - relato de caso clínico. HU Rev. 2013;39(3-4):45-9. [Acesso em 24 de fev de 2023]. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/2166.
15. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011;26(3):377-84. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1699-3.
16. Ayach T, Nappo RW, PaughMiller JL, Ross EA. Postoperative hyperkalemia. Eur J Intern Med. 2015;26(2):10611. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.01.010.

44º
CONGRESSO
DA SOCIEDADE
DE CARDIOLOGIA
DO ESTADO DE
SÃO PAULO

SOCESP



30 DE MAIO A 01 DE JUNHO DE 2024

SAVE THE DATE

EM UMA SITUAÇÃO DE EMERGÊNCIA,

escolha estar preparado!

CONHEÇA NOSSOS CURSOS
E GARANTA SUA VAGA!

DESCONTOS EXCLUSIVOS
PARA O ASSOCIADO SOCESP

CENTRO DE TREINAMENTO
Emergências Cardiovasculares
American Heart Association.
AUTHORIZED TRAINING CENTER