

**SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO**

Nº 3 • 2019



OBESIDADE NA MULHER

Obesidade na mulher -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2019. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, no. 3 /Comissão Nacional Especializada em Climatério).
vi, 191p.

1. Obesidade 2. Mulheres 3. Saúde da mulher

ISBN 978-85-94091-13-0

NLM WD210



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO 2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Corintio Mariani Neto

Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

*Diretor de Defesa e Valorização
Profissional*

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM CLIMATÉRIO

Presidente

Maria Celeste Osório Wender

Vice-presidente

Lúcia Helena Simões da Costa Paiva

Secretária

Eliana Aguiar Petri Nahas

Membros

Ana Lúcia Ribeiro Valadares
Dolores Perovano Pardini
Jaime Kulak Junior
Felipe Pereira Zerwes
Luciano de Melo Pompei
Luiz Francisco Cintra Baccaro
Marco Aurélio Albernaz
Maria Célia Mendes
Miriam da Silva Wanderley
Otavio Celso Eluf Gebara
Rodolfo Strufaldi



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ENDÓCRINA

Presidente

Cristina Laguna Benetti Pinto

Vice-presidente

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Secretário

Gustavo Arantes Rosa Maciel

Membros

Andrea Prestes Nácul
Bruno Ramalho de Carvalho
Daniela Angerame Yela
Edmund Chada Baracat
Ionara Diniz Evangelista Santos Barcelos
José Maria Soares Júnior
Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa
Mario Vicente Giordano
Poli Mara Spritzer
Sebastião Freitas de Medeiros
Técia Maria de Oliveira Maranhão

SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

OBESIDADE NA MULHER

Apresentação

Nos últimos 15 anos, a taxa de obesidade na população brasileira praticamente dobrou e já atinge quase 20% da população, com especial destaque em duas faixas etárias: de 25 a 34 anos e de 35 a 44 anos. Nesses grupos, o indicador subiu, respectivamente, 84,2% e 81,1% ante 67,8% de aumento na população em geral.

Mais da metade da população brasileira (55,7%) tem excesso de peso, índice que resultou de um crescimento de 30,8%, acumulado ao longo dos 13 anos de análise pelo Ministério da Saúde. Em 2006, a proporção de brasileiros com excesso de peso era de 42,6%. O excesso de peso é observado sobretudo entre pessoas de 55 e 64 anos e com menos escolaridade. Nas mulheres a percentagem é de 20,7% de obesas contra 18,7% nos homens.

Especificamente entre as mulheres a obesidade está associada à uma série de situações mórbidas que contribuem para o aumento das suas taxas de mortalidade. Citaríamos a diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares, especialmente a hipertensão arterial e a Síndrome Metabólica. Em pacientes mais jovens, cada vez mais são atendidas nos ambulatórios mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos associada à obesidade.

As obesas são pacientes de risco para a terapia hormonal, tendo em vista a maior suscetibilidade aos fenômenos tromboembólicos, fator limitante para este tipo de tratamento e cujo risco aumenta com o avançar da idade. Portanto, deve ser avaliada com toda atenção em todas as etapas da vida e a complexidade de sua abordagem demanda um atendimento multidisciplinar, com o auxílio de endocrinologistas, psicólogos, nutrólogos, nutricionistas,, cardiologistas, cirurgiões etc.

Nesta publicação sobre Obesidade na Mulher procuramos oferecer aos nossos associados uma série de capítulos focados na abordagem da mulher obesa em diversas situações mórbidas onde a terapia hormonal, seja como substituição, reposição ou contracepção, requer maiores cuidados. Complementam a edição uma visão geral sobre a obesidade nos seus aspectos epidemiológicos, fisiopatologia e tratamento, com a participação de autores convidados de outras especialidades médicas.

Esperamos que a cada paciente obesa atendida nos consultórios de ginecologistas e obstetras tenham uma atenção de acordo com as melhores orientações que esta obra está oferecendo.



Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico da Febrasgo



César Eduardo Fernandes
Presidente da Febrasgo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS IMPLICAÇÕES SOBRE A SAÚDE GLOBAL

GUSTAVO ARANTES ROSA MACIEL..... 1

CAPÍTULO 2

OBESIDADE: DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

CINTIA CERCATO..... 9

CAPÍTULO 3

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE DURANTE A MENACME: NO DESENVOLVIMENTO PUBERAL E FUTURAS REPERCUSSÕES NO CICLO MENSTRUAL

DANIELA ANGERAME YELA..... 17

CAPÍTULO 4

CONTRACEPÇÃO EM MULHERES OBESAS: EFICÁCIA E SEGURANÇA NA HORA DE PRESCREVER

ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA E SILVA, CAMILA TOFOLLI RIBEIRO 27

CAPÍTULO 5

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE DURANTE A MENACME – NA INFERTILIDADE: HÁ ALTERAÇÃO NAS ESCOLHAS TERAPÊUTICAS E NOS RESULTADOS OBTIDOS?

BRUNO RAMALHO DE CARVALHO..... 45

CAPÍTULO 6

RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E SOP: IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO, NO METABOLISMO E NO TRATAMENTO

CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO..... 55

CAPÍTULO 7

GANHO DE PESO NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL: MITO OU REALIDADE

MARIA CELESTE OSÓRIO WENDER, MONA LÚCIA DALL'AGNO..... 69

CAPÍTULO 8

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO CLIMATÉRIO: MUDANÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DA MULHER CLIMATÉRICA COM E SEM TERAPIA HORMONAL

LUCIANO DE MELO POMPEI, NILSON ROBERTO DE MELO, CÉSAR EDUARDO FERNANDES..... 77

CAPÍTULO 9

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO CLIMATÉRIO: RISCO CARDIOVASCULAR, CÂNCER E OBESIDADE NA PÓS-MENOPAUSA

LUCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA, ANNA VALÉRIA GUEL DINI DE MORAES..... 86

CAPÍTULO 10

SÍNDROME METABÓLICA NA MENOPAUSA

CÉSAR EDUARDO FERNANDES, LUCIANO DE MELO POMPEI, MARCELO LUIZ STEINER, RODOLFO STRUFALDI..... 106

CAPÍTULO 11

TRATAMENTO DA OBESIDADE: UM OLHAR PRÁTICO SOBRE OS QUATRO PILARES TERAPÊUTICOS

BRUNO HALPERN, CARLOS EDUARDO SERAPHIM..... 119

CAPÍTULO 12

LIRAGLUTIDA NA PRÁTICA DO GINECOLOGISTA

CRISTIANO BARCELLOS 130

CAPÍTULO 13

MITOS E VERDADES – DIETAS DA MODA: QUAIS AS EVIDÊNCIAS? ADOÇANTES E SUPLEMENTOS: QUAL O SEU PAPEL? COMO ADEQUAR O MELHOR EXERCÍCIO PARA OS DIFERENTES GRAUS DE OBESIDADE OBJETIVANDO RESULTADOS?

JULIANA SALDANHA..... 143

CAPÍTULO 14

OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL: RECONHECIMENTO E MANEJO CLÍNICO

BRUNO GELONEZE NETO, ANA CAROLINA JUNQUEIRA VASQUES..... 159

CAPÍTULO 15

QUAL O ESPAÇO, OS RESULTADOS E AS COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA?

DENIS PAJECKI, MARCO AURÉLIO SANTO 175

Como citar:

Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. p. 1-191. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

CAPÍTULO 1

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS IMPLICAÇÕES SOBRE A SAÚDE GLOBAL

Gustavo Arantes Rosa Maciel¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9097-8528>)

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

Como citar:

Maciel GA. Epidemiologia da obesidade e suas implicações sobre a saúde global. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 1, p.1-8. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A obesidade é considerada atualmente uma epidemia mundial com repercussões na saúde da população do mundo, além de grandes impactos econômicos e sociais. A maior disponibilidade de alimentos de consumo fácil e de baixa qualidade nutricional, a maior urbanização, a modificação de hábitos de vida, o sedentarismo e outros fatores contribuem para que esse fenômeno esteja presente na grande maioria dos países. Números crescentes de obesidade vêm sendo identificados em populações pediátricas, de adultos e mesmo de idosos. A obesidade está associada a numerosos problemas de saúde como aumento de risco cardiovascular, *diabetes mellitus* tipo 2, câncer, problemas ortopédicos e ansiedade. Do ponto de vista da saúde da mulher, a obesidade tem uma relação forte com a síndrome dos ovários policísticos e parece ter papel importante no desencadeamento da síndrome. Além disso, está relacionada a quadros de infertilidade, anovulação crônica, perda gestacional precoce, problemas obstétricos e câncer de mama e endométrio. O conhecimento da fisiopatologia de opções de tratamento é essencial para que o ginecologista tenha uma atuação efetiva no cuidado da mulher com esse importante problema de saúde.

Descritores

Obesidade; Índice de massa corpórea; Ganho de peso; Complicações obstétricas

HIGHLIGHTS

- A obesidade é um problema de saúde que afeta milhões de pessoas no mundo e apresenta tendência de crescimento na maioria dos países.

- Está associada a doenças cardiovasculares e endócrinas, câncer, problemas ortopédicos, psíquicos, neurológicos e maior mortalidade de modo global.
- Na mulher, a obesidade se associa com a síndrome dos ovários policísticos, anovulação crônica, infertilidade, câncer de mama e de endométrio, perdas gestacionais, diabetes gestacional e maior risco obstétrico.
- O ginecologista tem papel importante na identificação de fatores de risco, do diagnóstico de obesidade, seu tratamento e na prevenção de consequências de longo prazo para a saúde da mulher.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso são definidos como o acúmulo excessivo de gordura corporal em um indivíduo para sua altura. Na idade adulta, considera-se como obesa a pessoa que apresenta índice de massa corpórea (IMC – peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros) maior ou igual a 30 kg/m². Definem-se como com sobrepeso pessoas com valores dessa medida entre 25 e 29,9 kg/m² e como magras pessoas com IMC abaixo de 25 kg/m². No entanto, apesar de universalmente aceita, essa definição não contempla toda a complexidade desse fenômeno associado ao excesso de adiposidade, gordura corporal e as suas consequências metabólicas.⁽¹⁾

O excesso de peso apresenta graus diferentes e, à medida que se torna maior, mais graves são as consequências para a saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso) estabeleceram classificações conforme descrito na tabela 1.^(2,3)

Tabela 1. Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e o risco de comorbidades (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes

IMC (KG/M ²)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE COMORBIDADES
<18,5	Magro ou baixo peso	NA	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	NA	Normal
25-29,9	Sobrepeso	NA	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Altíssimo

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4a ed. São Paulo: ABESO; 2016.⁽²⁾

As causas da obesidade são complexas e multifatoriais e incluem fatores genéticos, hormonais, ambientais, comportamentais, sociais, culturais, entre outros. A obesidade e o ganho de peso são amplificados pelo desenvolvimento econômico, industrialização, transporte mecanizado, urbanização, estilo de vida sedentário e mudanças de hábitos alimentares que dão preferência a dietas com alimentos ultra-processados e de alta taxa calórica.⁽³⁾ A obesidade está associada a maior morbidade e maiores taxas de mortalidade.⁽³⁾

A OMS aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo, na atualidade. A projeção é que, em 2025, em torno de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões, obesos. O número de crianças com sobrepeso e obesidade no mundo pode chegar a 75 milhões caso nada seja feito.^(2,3)

No Brasil, a obesidade também vem crescendo cada vez mais. Alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso, ou seja, na faixa de sobrepeso e obesidade. Entre crianças, essa taxa está em torno de 15%. No último levantamento oficial feito pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre 2008 e 2009, o movimento crescente da obesidade já era percebido (Tabela 2).^(2,3)

Tabela 2. Porcentagem de excesso de peso por região geográfica no Brasil

REGIÃO (BRASIL)	EXCESSO DE PESO EM ADULTOS (%)
Centro-Oeste	48,3
Norte	47,2
Nordeste	44,4
Sudeste	50,4
Sul	56,1

Fonte: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª ed. São Paulo: ABESO; 2016.⁽²⁾

COMORBIDADES ASSOCIADAS

Numerosos estudos epidemiológicos de longo prazo têm demonstrado que a obesidade está fortemente associada a maior risco de desfechos negativos do ponto de vista de saúde em geral.⁽¹⁾ Especificamente, são listadas como comorbidades do sistema cardiovascular a doença arterial coronariana, *angina pectoris*, hipertensão arterial, doença tromboembólica, arritmia ventricular, insuficiência cardíaca, varizes, entre outras. Referente a doenças metabólicas e hormonais, há maior risco de diabetes melito tipo 2, dislipidemias, esteatose hepática, esteato-hepatite não alco-

ólica, colecistopatia, colelitíase, pancreatite e gota. No sistema respiratório se destacam as associações com apneia obstrutiva do sono, asma, hipoventilação alveolar e policitemia secundária. No sistema nervoso, há aumento de risco de doença de Alzheimer, demência vascular, disfunção cognitiva e acidente vascular cerebral. No sistema osteomuscular, podem ser citados problemas posturais, osteoartrose do joelho e da coluna, epifisiolistese femoral etc. Em termos de saúde mental, a obesidade está frequentemente associada a depressão, ansiedade, alteração da autoimagem corporal, isolamento social, maior absenteísmo no trabalho e perda de mobilidade. Há sempre maior risco cirúrgico, anestésico e de quedas, bem como de hérnias. E do ponto de vista de risco oncológico, são claras as associações com câncer de mama, endométrio, próstata, vesícula e cólon.⁽⁴⁾ Enfim, há uma longa lista de comorbidades associadas ao excesso de peso.

CONDIÇÕES PATOLÓGICAS NA MULHER

Várias doenças femininas estão associadas à obesidade. A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma disfunção reprodutiva e metabólica que apresenta forte associação com a obesidade. Nas pacientes com SOP, as taxas de obesidade podem atingir cerca de 60%, o que é maior do que na população geral (33% a 88%).⁽⁵⁾ Alguns trabalhos recentes mostram que a SOP é um fator de risco para a obesidade, mas a obesidade desempenha um papel crítico no desencadeamento da síndrome, em geral, durante a puberdade e a adolescência.⁽⁶⁾

A obesidade também influencia negativamente a fertilidade feminina. Mulheres obesas apresentam mais irregularidade menstrual e uma chance menor de concepção natural em um ano, quando comparadas às mulheres com peso normal. Especificamente, obesas têm uma chance de aproximadamente 66% de engravidarem em um ano *versus* 81% das mulheres com peso normal.⁽⁷⁾ A obesidade *per se*, excluindo-se os casos de SOP, aumenta os índices de anovulação crônica, falha de implantação, perda gestacional precoce e maior risco obstétrico. Além disso, estudos recentes mostram que a qualidade oocitária nas mulheres obesas sofre comprometimento. As taxas de maturação e competência para a fertilização e o desenvolvimento pré-implantacional estão prejudicados e, ao que parece, a ação de citocinas pró-inflamatórias, a inflamação crônica e o estresse oxidativo são as causas desses distúrbios.⁽⁶⁾

O câncer de endométrio tem aumentado sua incidência e mortalidade no mundo paralelamente à obesidade. A obesidade é um fator de risco para câncer de

endométrio, e a ação de adipocinas pró-inflamatórias e do estrogênio, que estimulam a proliferação celular, a hiperplasia e a transformação maligna, parece ter papel fundamental nesse risco. A classificação dos tipos histológicos baseada em estudos de expressão gênica e genômicos (tipo 1 – estrogênio responsivo; tipo 2 – não estrogênio responsivo) serve para a decisão terapêutica e o prognóstico e demonstra.⁽⁸⁾ Uma metanálise com cerca de 20 estudos prospectivos e que incluiu cerca de 1 milhão de mulheres mostrou que, a cada acréscimo de 5 kg/m² no IMC, há um aumento no risco relativo (RR) de desenvolvimento de carcinoma endometrial [RR: 1,59; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,50 a 1,68). O estudo mostrou também que o IMC mais elevado está associado a casos de carcinoma em mulheres mais jovens que 45 anos e que esse efeito é independente da etnia.⁽⁹⁾

Do ponto de vista obstétrico, a obesidade também representa um fator de risco maior em todas as etapas desse período, tanto do ponto de vista materno quanto fetal.⁽¹⁰⁻¹³⁾ Estima-se que cerca de 25% das complicações obstétricas são atribuíveis ao excesso de peso materno e que um terço dos casos de neonatos grandes para a idade gestacional é devido a ganho excessivo de peso da mãe.⁽¹¹⁾ A obesidade está associada a uma ampla gama de problemas de saúde como perda gestacional precoce, diabetes gestacional, diabetes tipo 2, hipertensão arterial na gravidez, parto prematuro, obesidade materna pós-parto, apneia obstrutiva do sono, dificuldades anestésicas no pericampo, complicações peri e pós-parto, macrosomia fetal, obesidade infantil tardia do concepto, bem como maiores taxas de morbidade grave e mortalidade.⁽¹²⁻¹⁷⁾ Recentemente, um grande estudo epidemiológico, multicêntrico, com mais de 750 mil gestantes, estimou os riscos de morbidade e mortalidade vinculados à obesidade (Tabela 3).⁽¹³⁾

Tabela 3. Risco de morbidade materna grave ou mortalidade por IMC (índice de massa corpórea)

CONDIÇÃO	TAXA/10.000 MULHERES
Eutrófica	143
Sobrepeso	160
Obesidade Grau I	168
Obesidade Grau II	178
Obesidade Grau III	203

Fonte: Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ*. 2013;347:f4539.⁽¹³⁾

Enfim, uma análise mais detalhada dos impactos da obesidade feminina e os mecanismos envolvidos fogem do escopo desta revisão. É mister ressaltar que o ginecologista obstetra, como clínico da mulher, deve ter conhecimento para diag-

nosticar essas comorbidades e realizar uma abordagem terapêutica e preventiva para a obesidade.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

CONCLUSÃO

A obesidade é um problema de saúde pública de âmbito mundial e afeta a mulher nas mais diferentes fases de sua vida. Os ginecologistas obstetras têm responsabilidade na identificação de fatores de risco, diagnóstico e tratamento dessa doença que se constitui em um grande desafio.

REFERÊNCIAS

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673–89.
2. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4a ed. São Paulo: ABESO; 2016.
3. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. Genève: WHO; [cited 2019 Oct 3]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Mancini MC. Avaliação da obesidade nas diversas faixas etárias e doenças associadas. In: Saad MJ, Maciel RM, Mendonça B, editors. *Endocrinologia – princípios e prática*. 2a ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017. p. 1147–58.
5. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119874042.
6. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019 Apr 1. pii: REP-18-0583.R2.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1116–26.
8. McDonald ME, Bender DP. Endometrial cancer: obesity, genetics, and targeted agents. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(1):89–105.

9. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1640–4.
10. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG.* 2019;126(8):984–95.
11. Chen L, Berek JS. Endometrial carcinoma: Epidemiology and risk factors. Up-To-Date [Internet]. 2019. [cited 2019 Oct 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-and-risk-factors/print?topicRef=3251&source=see_link
12. Ramsey PS, Schenken RS. Obesity in pregnancy: Complications and maternal management. Up-To-Date [Internet]. 2019. [cited 2019 Oct 3]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-pregnancy-complications-and-maternal-management?search=obesity-in-pregnancy-complications-and-maternalmanagement&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013;347:f4539.
14. McCall SJ, Li Z, Kurinczuk JJ, Sullivan E, Knight M. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with BMI >50: an international collaborative study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211278.
15. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1.
16. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):327.e1–6.
17. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(1):30–8.

- 18.** Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, Mathers JC, Prentice AM, Stephenson J, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet*. 2018;391(10132):1842–52.
- 19.** Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DA, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet*. 2018;391(10132):1830–41.
- 20.** Gunatilake RP, Smrtka MP, Harris B, Kraus DM, Small MJ, Grotegut CA, et al. Predictors of failed trial of labor among women with an extremely obese body mass index. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):562.e1–5.

CAPÍTULO 2

OBESIDADE: DIAGNÓSTICO E FISIOPATOLOGIA

Cintia Cercato¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6181-4951>)

¹Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Cercato C. Obesidade: diagnóstico e fisiopatologia. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 2, p.9-16. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/ Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A obesidade é caracterizada pelo aumento de gordura corporal em relação à massa magra. Costuma ser avaliada pelo índice de massa corpórea, que é calculado pela medida de peso em kg dividido pela altura em metros ao quadrado. Mas é muito importante avaliar a forma como a gordura está distribuída, pois o aumento de gordura visceral está associado a síndrome metabólica e maior risco cardiovascular. Para isso, são utilizadas outras medidas como a circunferência abdominal e a relação cintura-quadril. A fisiopatologia da obesidade é complexa e decorre de um desequilíbrio do chamado balanço energético, caracterizado por aumento do consumo de calorias e redução do gasto energético. O hipotálamo é a principal região envolvida na regulação do apetite, e várias são as alterações vistas na regulação do apetite em pessoas com obesidade. Neste capítulo, revisaremos os principais achados.

Descritores

Síndrome metabólica; Obesidade visceral; Apetite; Hipotálamo

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em um nível que compromete a saúde dos indivíduos, acarretando prejuízos tais como alterações metabólicas, dificuldades locomotoras e risco cardiovascular aumentado. Com o crescimento alarmante desse problema, temos atendido cada

vez mais pacientes com excesso de peso, sendo de fundamental importância abordar adequadamente esse problema.

Do ponto de vista clínico, para um diagnóstico acurado, é importante avaliar os seguintes aspectos:⁽¹⁾

- **Histórico da obesidade:** Questionar sobre peso ao nascimento e época de início do ganho de peso, e investigar possíveis fatores desencadeantes do excesso de peso. Vale ressaltar que o segundo fator desencadeante mais referido por mulheres obesas para o ganho de peso é a gestação. Ganho excessivo de peso na gravidez, além de aumentar a morbidade, está associado a maior retenção de peso após a gravidez. Outro período crítico de ganho de peso em mulheres é o climatério. Após a menopausa, há modificação da composição corporal, com aumento da gordura abdominal visceral, com consequências metabólicas significativas;
- **Fatores etiológicos:** Existem doenças que podem se associar ao excesso de peso e que devem ser descartadas, tais como hipercortisolismo, síndrome dos ovários policísticos (SOP), hipotireoidismo e uso de medicamentos, particularmente medicamentos psiquiátricos;
- **Padrão de alimentação:** Deve ser investigada a presença de distúrbios alimentares, tais como o transtorno da compulsão alimentar periódica e a síndrome do comer noturno. A maioria dos pacientes não apresenta critérios para tais diagnósticos, porém apresenta alteração do seu comportamento alimentar. Vale a pena pesquisar o hábito “beliscador” e “compulsivo”, principalmente vistos em mulheres. O hábito de hiperfagia prandial costuma ser mais frequente nos homens. Esse padrão alimentar costuma dar boas pistas para a escolha terapêutica ideal;
- **Doenças associadas ao excesso de peso:** Sem dúvida nenhuma, é de grande importância o diagnóstico de síndrome metabólica (SM), constelação de fatores de risco associados que leva a maior risco cardiovascular.

O quadro 1 apresenta os critérios diagnósticos para a síndrome metabólica pela Federação Internacional de Diabetes.⁽²⁾

Quadro 1. Critérios da síndrome metabólica pela Federação Internacional de Diabetes

CRITÉRIO OBRIGATÓRIO	MAIS 2 DE 4 CRITÉRIOS:
Obesidade visceral (circunferência abdominal): medidas de circunferência abdominal conforme a etnia (cm) para H e M: Europeus: ≥ 94 cm (H); ≥ 80 cm (M); Sul-africanos, Mediterrâneo Ocidental e Oriente Médio: <i>idem</i> a europeus; Sul-asiáticos e chineses: ≥ 90 cm (H); ≥ 80 cm (M); Japoneses: ≥ 90 cm (H); ≥ 85 cm (M); Sul-americanos e América Central: usar referências dos sul-asiáticos.	Triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento; HDL < 40 mg/dL (H); < 50 mg/dL (M); PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mmHg ou tratamento; Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes (se glicemia > 99 mg/dL, o teste de tolerância à glicose é recomendado, mas não necessário para o diagnóstico da síndrome metabólica).

Fonte: Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.⁽²⁾
PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; H: homens; M: mulheres.

Do ponto de vista ginecológico, o excesso de peso está associado a SOP, infertilidade ovulatória, câncer endometrial e câncer de mama (pós-menopausa).

- **Antecedentes familiares:** É importante investigar peso dos pais, irmãos e filhos para avaliar a “força” genética para a obesidade.
- **Hábitos de vida:** Investigar etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas, que podem interferir no padrão de alimentação do indivíduo. Além disso, é importante investigar o grau de atividade física realizada pelo paciente.

EXAME FÍSICO E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS⁽¹⁾

Deve-se realizar avaliação antropométrica, que inclui o peso, a altura, o cálculo do IMC, a medida da circunferência abdominal e o cálculo da relação cintura/quadril. Uma predominante distribuição de gordura central ou superior, geralmente associada a aumento da gordura visceral, está associada com um perfil metabólico alterado, independentemente do IMC. Isso está diretamente relacionado ao risco cardiovascular. Essa distribuição pode ser classificada em:

- Central ou androide: aumento da deposição de gordura em região abdominal e conseqüentemente visceral;

- Periférica ou ginecoide: mais localizada na região gluteofemoral;
- Mista: distribuição difusa da gordura sem predomínio de alguma região.

Índice de massa corpórea (IMC): Seu cálculo é feito pela divisão do peso em quilogramas (kg) sobre a altura em metros ao quadrado (m^2). Seus pontos de corte foram definidos a partir de estudos observacionais e têm relação com a mortalidade relacionada com fatores de risco e a própria obesidade, isto é, quanto maior o IMC, maior o risco de doenças relacionadas à obesidade (Quadro 2).

Quadro 2. Classificação do IMC

CLASSIFICAÇÃO	IMC KG/M ²	RISCO CARDIOVASCULAR
Normal	18,5 a 24,9	Ausente
Sobrepeso	25,0 a 29,9	Aumentado
Obesidade grau I	30,0 a 34,9	Moderado
Obesidade grau II	35,0 a 39,9	Grave
Obesidade grau III	>40	Muito grave

Para países da Ásia, os pontos de corte adotados são: menos do que 18,5 kg/m^2 para baixo peso, 18,5 a 22,9 para peso normal com risco aceitável, embora crescente; 23 a 27,5 para maior risco (o correspondente a sobrepeso); e $\geq 27,5$ para alto risco. O Ministério da Saúde aceita que no idoso (definido no Brasil como com 60 anos ou mais) o IMC normal varia de >22 a <27 kg/m^2 , pela diminuição de massa magra e maior risco de sarcopenia (diminuição de massa, força e desempenho muscular e de capacidade física).

Circunferência abdominal: A circunferência abdominal deve ser mensurada entre o rebordo costal inferior da última costela e a crista ilíaca superior. Fazer a medida com o paciente em expiração e com os membros superiores levemente fletidos utilizando uma fita flexível.

Os pontos de corte utilizados de circunferência abdominal para avaliar risco devem levar em consideração a etnia do indivíduo (Quadro 1).

Relação cintura-quadril (RCQ): É um método utilizado para avaliar a distribuição de gordura, e não o excesso de peso. Avalia tanto a presença de gordura abdominal como periférica, tendo a seu favor a possibilidade de detecção da presença de risco aumentado em pacientes sem claro excesso de peso. A cintura é avaliada no menor diâmetro abdominal e o quadril deve ser avaliado na altura dos trocanteres maiores. Quando a RCQ está aumentada, há uma desproporção entre as gorduras

visceral e periférica, e nesses pacientes observa-se um pior perfil metabólico. Para risco cardiovascular, considera-se uma relação acima de 0,90 para homens e de 0,85 para mulheres.

FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

Para explicar o ganho de peso excessivo de um indivíduo, é necessário que haja um balanço energético positivo, ou seja, o indivíduo consome mais calorias do que gasta ao longo de um determinado período. Na prática, no entanto, a explicação não é tão simples como parece. Algumas pessoas são mais propensas a ganhar peso do que outras, ainda que submetidas a um mesmo tipo de dieta e com o mesmo nível de atividade física. Sabe-se que o componente genético é muito importante no que diz respeito ao risco aumentado ou diminuído de um indivíduo apresentar obesidade ao longo da vida. Isso ocorre porque há muitos genes relacionados não só à tendência de maior ou menor ingestão alimentar – por exemplo, genes que aumentam a fome, reduzem a saciedade ou reduzem a saciação –, mas também importantes na determinação do gasto energético basal, da maior ou menor capacidade do indivíduo em armazenar energia na forma de gordura (lipogênese), em quebrar o excesso de gordura e liberá-la para a circulação (lipólise). Os principais componentes do gasto energético são o aumento do consumo calórico e a redução do gasto energético.^(3,4)

AUMENTO DAS CALORIAS INGERIDAS

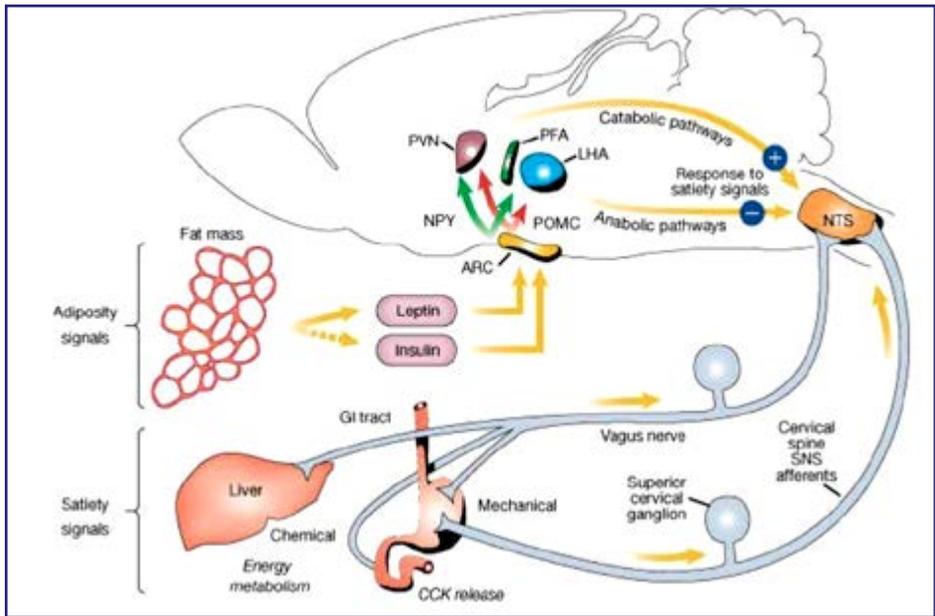
A regulação do apetite é complexa. O sistema nervoso central (SNC) tem, entre diversas outras, a função de adequar a ingestão alimentar do indivíduo às suas necessidades calóricas em determinado momento, ou seja, promover a fome nos momentos em que o organismo precisa de energia e induzir a saciedade nos momentos em que ele já está repleto de energia. O organismo humano dispõe de uma complexa rede de comunicação dentro do SNC e entre o SNC e a periferia, que serve para o indivíduo tentar adequar ao máximo a ingestão calórica às suas reais necessidades. Para tentar determinar como deve estar o apetite do indivíduo em cada momento, o cérebro utiliza informações que vêm da periferia (estômago, intestino, tecido adiposo, fígado, pâncreas, sangue etc.), as quais indicam como está o nível de energia do organismo. O cérebro também utiliza informações provenientes dos centros cerebrais corticais, como visão, olfato, pa-

ladar, memória e sistema de recompensa. Todos esses estímulos são integrados no hipotálamo, que é o centro regulador, onde os diversos fatores são somados e contabilizados para definir como ficará o estado de fome daquele indivíduo, de modo a manter a homeostase energética.

Os principais sinalizadores do nível de energia do organismo são: leptina, insulina, grelina, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e peptídeo YY (PYY), entre outros. A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo em quantidades proporcionais à massa adiposa e atua no SNC ativando a via anorexígena. A maioria dos pacientes com obesidade apresenta resistência à ação da leptina, reduzindo a ativação dessa via. Já a grelina é produzida pelo estômago e representa o hormônio da fome, pois se eleva antes das refeições e apresenta uma queda abrupta após nos alimentarmos. Pessoas com obesidade apresentam níveis de grelina mais baixos que pessoas eutróficas, mas não apresentam a queda pós-prandial esperada, o que justifica em parte a menor saciedade. O intestino produz uma série de peptídeos como o GLP-1 e o PYY, que são sinalizadores de saciedade. Esses peptídeos atingem o SNC, ativando a via anorexigênica. Existem evidências de que obesos apresentam uma produção menor desses peptídeos após as refeições, o que pode contribuir para menor saciedade.

No SNC, o hipotálamo é a principal região envolvida na regulação do apetite. Dentro do núcleo arqueado do hipotálamo, situam-se os neurônios de primeira ordem: os produtores de pró-ópio-melanocortina (POMC) e transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART), e os produtores de neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado com o Agouti (AgRP). Os primeiros são os responsáveis por ativar a via anorexigênica, reduzindo a fome e aumentando o gasto energético, enquanto os segundos ativam a via orexigênica, aumentando a fome e reduzindo o gasto energético. Em estados de jejum e privação de energia ou quando há ausência do sinal da leptina (como na resistência vista na obesidade), ocorre a ativação dos neurônios produtores de NPY/AgRP. Já nos estados pós-prandiais e de riqueza de estoque energético, ocorre ativação dos neurônios produtores de POMC/CART, que levam à redução do apetite (Figura 1).⁽⁴⁻⁶⁾

Assim, vemos que inúmeros fatores participam da regulação do apetite e que várias dessas vias estão alteradas em pessoas obesas. Essas alterações favorecem o maior consumo de calorias, contribuindo para o ganho de peso.



Fonte: 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⁾

Figura 1. Regulação central e periférica da ingesta alimentar

REDUÇÃO DAS CALORIAS GASTAS

Da mesma maneira que o organismo humano tem um sistema de regulação do apetite e, portanto, da ingesta alimentar, ele também dispõe de um sistema de regulação do gasto energético, sempre tentando manter um balanço energético, ou seja, aumentar o gasto em situações em que há grande fonte energética disponível e reduzir o gasto quando a fonte energética é escassa. Com o aumento de peso, o gasto energético aumenta e, com a redução de peso, o gasto energético diminui. O corpo humano sempre trabalha na tendência de manter a harmonia e a estabilidade, evitando grandes flutuações em pequenos espaços de tempo. Por esse motivo, pessoas obesas têm gasto energético basal maior que o das pessoas magras, enquanto as pessoas alimentadas gastam mais energia por meio da termogênese alimentar do que aquelas em jejum. Alguns outros fatores são também importantes para a determinação do gasto energético de repouso, que corresponde a aproximadamente 70% do gasto energético total diário e, portanto, é o fator mais importante para determinar o gasto energético total. A genética, nesse contexto, constitui um elemento fundamental, uma vez que há genes associados a maior ou

menor gasto energético de repouso. Outros fatores, como sexo, idade, adequação dos hormônios tireoidianos, atividade do sistema nervoso simpático e quantidade de massa muscular, que é o principal tecido responsável pela taxa metabólica basal, são também muito importantes para a determinação desse gasto energético.^(3,4)

CONCLUSÃO

Portanto, a fisiopatologia da obesidade é complexa e envolve uma série de sistemas. O adequado entendimento desses mecanismos possibilita melhor compreensão do processo de ganho de peso, além da possibilidade de desenvolvimento de intervenções terapêuticas futuras que possam combater a obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Mancini MC, Geloneze B, Salles GEN, Lima JG, Carra MK. Tratado de obesidade. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
3. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(3):254-66.
4. Cercato A, Halpern C, Sales P. O essencial em endocrinologia. 1ª ed. São Paulo: Roca; 2016.
5. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
6. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71.

CAPÍTULO 3

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE DURANTE A MENACME: NO DESENVOLVIMENTO PUBERAL E FUTURAS REPERCUSSÕES NO CICLO MENSTRUAL

Daniela Angerame Yela¹ (<https://orcid.org/0000-0003-3889-4778>)

¹Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Yela DA. Influência da obesidade durante a menacme: no desenvolvimento puberal e futuras repercussões no ciclo menstrual. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2019. Cap. 3, p.17-26. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica que está aumentando em prevalência em todo o mundo, além de ser um dos principais contribuintes para problemas de saúde na maioria dos países. Ela está associada a diversas alterações endócrinas, como aumento da produção de cortisol, resistência à insulina e diminuição da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), dos níveis de progesterona e da produção do hormônio de crescimento. No sistema reprodutivo, isso repercute em irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, hirsutismo e infertilidade. Além disso, a obesidade está associada ao câncer hormônio-dependente, como o câncer de mama e de endométrio. Estudos sugerem que a obesidade pode influenciar na puberdade. A leptina que é produzida no tecido adiposo e diretamente relacionada à quantidade de gordura corporal tem ações importantes no sistema reprodutor, como no início da puberdade. Dessa forma, observa-se que a obesidade é responsável pelo desenvolvimento da adrenarca e da gonadarca precoce e, conseqüentemente, pode estar relacionada com o desenvolvimento sexual precoce. Além disso, a obesidade está associada a irregularidades no ciclo menstrual, como episódios de amenorreia ou sangramento menstrual aumentado, e pode ser responsável por quadros de dismenorreia primária em adolescentes.

Descritores

Obesidade; Puberdade; Irregularidade menstrual; Dismenorreia

OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica que está aumentando em prevalência em todo o mundo, além de ser um dos principais fatores para o desenvolvimento de problemas de saúde na maioria dos países.⁽¹⁾ Em 2015, aproximadamente 108 milhões de crianças e 604 milhões de adultos em todo o mundo eram obesos; isso representa um aumento na prevalência de obesidade em quase todos os países do mundo desde 1980.⁽²⁾

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. A projeção é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões, obesos. O número de crianças com sobrepeso e obesidade no mundo poderá chegar a 75 milhões, caso nada seja feito.⁽³⁾

No Brasil, a obesidade vem crescendo cada vez mais. Alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso, ou seja, na faixa de sobrepeso e obesidade. Entre crianças, estaria em torno de 15%. De acordo com a pesquisa Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) de 2006, a prevalência de obesidade na população brasileira acima de 18 anos residente nas capitais era igual a 12%. Em 2016, segundo essa mesma fonte de dados, esse percentual aumentou para 19%, ou seja, um crescimento de 60% em uma década.⁽⁴⁾

A obesidade está associada a diversas alterações endócrinas como aumento da produção de cortisol, resistência à insulina, diminuição da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), diminuição dos níveis de progesterona e diminuição da produção do hormônio de crescimento. No sistema reprodutivo, isso repercute em irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, hirsutismo e infertilidade. Além disso, a obesidade está associada ao câncer hormônio-dependente, como o câncer de mama e de endométrio.^(5,6)

PUBERDADE

A puberdade é a fase de transição em que se completam o crescimento somático e o desenvolvimento sexual, com consequente aquisição da capacidade reprodutiva. É

constituída por processos fisiológicos distintos: a adrenarca e a gonadarca. Os limites de normalidade para o início do desenvolvimento puberal são entre 8 e 13 anos em meninas. Apesar de evidências recentes sugerirem que nas duas últimas décadas houve tendência à redução da idade de início em meninas, cuja causa parece estar relacionada a fatores externos, esses limites foram mantidos. No sexo feminino, embora inicialmente ocorra discreto aumento da velocidade de crescimento, a telarca (surgimento do broto mamário) é o primeiro sinal de puberdade, seguida pela pubarca (surgimento de pelos pubianos) e, cerca de dois anos após, pela menarca (primeira menstruação). Em média, o intervalo entre dois estágios puberais é de um ano; quando inferior a seis meses, deve ser considerado anormal. Na maioria dos casos, o processo se completa em cerca de três a quatro anos.⁽⁷⁾

O estirão de crescimento (pico máximo da velocidade de crescimento), que ocorre entre os estágios 2 (pubarca) e 3 (menarca) no sexo feminino, é precedido por um período de velocidade de crescimento mínima (desaceleração pré-puberal) e seguido por uma fase de desaceleração progressiva até o fechamento completo das epífises. Tanto o estirão quanto o fechamento epifisário são regulados pela ação dos esteróides sexuais. O estirão de peso, nas meninas, ocorre após a menarca e é caracterizado por aumento de massa gorda.⁽⁷⁾

Nesse processo durante a puberdade ocorre aumento de tecido adiposo, que leva a aumento de massa corporal, mudança nas taxas do índice de massa corporal (IMC), mudança na porcentagem de gordura corporal e distribuição do tecido adiposo em determinadas partes do corpo feminino. Na maioria das meninas, o maior acúmulo localiza-se na região coxofemoral em relação ao tronco.⁽⁸⁾ As pesquisas demonstram que a leptina tem correlação positiva com medidas de composição corporal, como massa de gordura corporal, IMC, peso e medidas antropométricas em meninas. O aumento da massa de gordura corporal, assim como sua distribuição específica no corpo feminino, provoca aumento das concentrações de leptina sanguínea.⁽⁸⁾

O início da puberdade é determinado pelo aumento, em amplitude e frequência, da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), após o período de quiescência da infância. Por meio da ligação ao seu receptor específico nos gonadotrofos da hipófise anterior, o GnRH promove aumento da secreção de gonadotrofinas – o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) –, com consequente reativação da função gonadal (produção de estradiol pelos ovários).⁽⁷⁾

A secreção de GnRH é coordenada por uma rede neuronal sensível a múltiplos fatores estimulatórios (kisspetina, neuroquinina B, glutamato, glicina, norepinefrina, dopamina, serotonina, fatores de crescimento gliais e leptina) e inibitórios (opioides endógenos – como a dinorfina A –, ácido gama-aminobutírico, neuropeptídeo Y, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio corticotrófico, melatonina). Nesse contexto, a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), responsável pelo início da puberdade, é influenciada por uma interação complexa entre fatores genéticos, nutricionais, ambientais e socioeconômicos, que reduzem o tônus inibitório e aumentam o tônus estimulatório sobre a secreção pulsátil do GnRH. No entanto, apesar dos avanços nas pesquisas, o conhecimento sobre os fatores desencadeantes desse processo ainda é limitado.^(7,9)

A leptina, além do controle dos mecanismos de regulação do peso corporal e do balanço energético, tem ações importantes no sistema reprodutor, uma vez que possui receptores no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. No hipotálamo, a leptina acelera a pulsação de liberação do GnRH, mas não sua amplitude, e age também na hipófise, estimulando a produção do LH e do FSH, e nos ovários, regulando a produção de hormônios esteroides.^(10,11)

OBESIDADE E DESENVOLVIMENTO PUBERAL

A puberdade é um período crucial em relação ao desenvolvimento da obesidade. Diversos estudos têm averiguado a relação que existe entre maturação sexual e obesidade. Dessa forma, mudanças hormonais e consequentes mudanças no crescimento físico e na composição corporal durante a puberdade podem ser determinantes para o desenvolvimento da obesidade.⁽¹²⁾

A maturação sexual precoce é definida como o adiantamento de eventos de maturação sexual. A literatura tem usado amplamente estágios de maturação sexual e idade da menarca como indicadores da maturação sexual, sendo a idade o indicador da precocidade. Nas meninas, a literatura tem demonstrado que a maturação sexual precoce está associada com maiores prevalências de sobrepeso e obesidade. A associação entre maturação sexual precoce e obesidade vem sendo tratada na literatura por dois caminhos: obesidade ou altos valores de IMC ou adiposidade, que influenciam no adiantamento de eventos da maturação sexual (maturação sexual precoce); e início da maturação sexual, que está associado com a obesidade ou altos valores de IMC ou adiposidade na idade adulta.^(13,14)

O estoque energético e o *status* metabólico do organismo são considerados reguladores-chave do início da puberdade e da fertilidade. A leptina – produzida no tecido adiposo e diretamente relacionada à quantidade de gordura corporal – atua como um fator permissivo, ou seja, permite que a puberdade prossiga, caso reservas suficientes de energia tenham sido atingidas. Evidências iniciais sugerem que as ações da leptina ocorram de forma direta ou indireta sobre os neurônios produtores de kisspeptina, os quais são sensíveis a diferentes formas de estresse metabólico. Por outro lado, dados recentes concluíram que a obesidade está associada a maior avanço da idade óssea e a maior frequência de desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares, sem secreção de LH, sugerindo que a obesidade acelera a adrenarca, mas não a maturação do eixo HHG. Nesse contexto, a incidência cada vez mais elevada de desordens do peso em mulheres jovens pode estar associada às alterações do padrão de início da puberdade observadas atualmente. Os dados atuais disponíveis apontam para a influência da obesidade sobre o desenvolvimento tanto da adrenarca quanto da gonadarca precoce.^(7,9,15,16)

Diversos estudos têm demonstrado a associação positiva entre indicadores de maturação sexual e obesidade em meninas. Todos os estudos utilizaram o IMC para diagnóstico de sobrepeso e obesidade. Dessa forma, meninas com maturação sexual precoce têm maior chance de terem sobrepeso ou obesidade do que meninas com maturação normal.⁽¹⁷⁾ Wyshak e Frisch, em 1982, documentaram uma tendência de queda na idade da menarca.⁽¹⁸⁾ Na última década, tem havido crescentes evidências de maturação mais precoce nos Estados Unidos e na Europa. Parece haver uma ligeira diminuição na idade média da menarca, aproximadamente de um mês por década.⁽¹⁹⁾ Existem muitas explicações para a maturação mais precoce. Discute-se sobre a melhoria geral das condições socioeconômicas e da saúde geral, sobre a exposição a disruptores como exposição a pesticidas organoclorados ou hormônios exógenos em produtos para os cabelos, no entanto o principal fator para a maturação precoce em meninas pode estar associado com maior IMC.⁽¹⁹⁾

Um estudo transversal brasileiro com 1.671 meninas com idades entre 7 e 18 anos relatou que meninas com excesso de peso apresentaram menarca mais cedo que meninas sem excesso de peso.⁽²⁰⁾ Outros estudos também apresentaram resultados semelhantes.⁽²¹⁻²⁴⁾ O IMC é o maior associado à maturação sexual precoce, mas marcadores de adiposidade também estão associados. Em um estudo de coorte que acompanhou, por 10 anos, 1.141 meninas de 9 anos mostrou que aquelas que apresentaram maturação sexual precoce apresentavam maior massa gorda e maior proporção entre massa gorda e massa livre de gordura.⁽²⁵⁾

O momento da maturação sexual é considerado um marcador de saúde pública em geral. Nas últimas décadas, a idade de início puberal parece ter declinado acentuadamente em meninas e, em menor grau, em meninos. O aumento da adiposidade infantil nas últimas décadas recebeu atenção especial como possível fator etiológico para as tendências seculares da queda do início da puberdade. Está bem estabelecido que a baixa adiposidade observada na anorexia nervosa ou em meninas com extrema atividade física está associada ao desenvolvimento puberal tardio. Por outro lado, a definição sobre até que ponto sobrepeso e obesidade estão associados com o início puberal precoce ainda é controversa.⁽²⁶⁾

Uma revisão sistemática que avaliou a associação entre obesidade e tempo de puberdade analisando 11 estudos com 4.841 indivíduos observou um maior número de meninas obesas com menarca em relação a meninas com peso adequado da mesma idade [risco relativo (RR): 1,87, intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,59 a 2,19]. O número de meninas com puberdade precoce foi significativamente maior no grupo de obesas do que no grupo de peso normal (RR: 2,44, IC de 95%: 1,32 a 4,52). No entanto, não foram detectadas diferenças na idade da menarca entre os dois grupos. Dessa forma, esse estudo concluiu que a obesidade contribui para o início precoce da puberdade em meninas, contudo refere que, devido ao número limitado de estudos de coorte incluídos nessa metanálise, seriam necessárias outras coortes prospectivas com maior tamanho amostral, bem como critérios unificados para diagnosticar a obesidade para poder validar a existência de uma relação causal entre obesidade e desenvolvimento puberal precoce.⁽²⁷⁾

OBESIDADE E DESORDENS MENSTRUAIS

É comum as adolescentes apresentarem irregularidade menstrual nos primeiros dois anos após a menarca. Isso é causado principalmente pela imaturidade relativa do eixo HHG e pelo fato de que a maioria dos ciclos menstruais são anovulatórios nesse período.⁽²⁸⁾ Mulheres obesas têm duas vezes mais chances de apresentar ciclos menstruais irregulares que mulheres com peso adequado.⁽²⁹⁾ Isso também parece ocorrer com adolescentes obesas.⁽³⁰⁾

Independentemente da presença de síndrome dos ovários policísticos, a obesidade é um fator de risco para aumento das concentrações de testosterona e insulina, e concentrações reduzidas de SHBG. Além disso, há um aumento dos níveis de estrogênios por meio da conversão periférica de andrógenos pela aromatase no tecido adiposo excessivo de adolescentes obesas que também está envolvido em

ciclos menstruais irregulares. Um aumento dos pulsos de LH também foi observado em meninas obesas que relatam oligomenorreia. Essas alterações causam uma interrupção da ovulação normal e distúrbios menstruais como oligomenorreia, sangramento menstrual irregular e amenorreia. Eles também podem estar associados a sangramento menstrual aumentado. Mulheres devem ser orientadas de que a perda de peso pode melhorar o sangramento menstrual aumentado, porque restaura regularmente a função menstrual, diminuindo o tecido adiposo periférico e, portanto, a aromatização de andrógenos para estrógenos, bem como a normalização de SHBG, insulina, testosterona e outras alterações hormonais.^(24,30,31)

A dismenorreia é muito comum em adolescentes, com prevalências variando de 47% a 93%. A dismenorreia primária é responsável por 90% dos casos de dismenorreia. O efeito da obesidade na adolescência sobre a dismenorreia ainda é controverso.⁽²⁴⁾

Uma revisão que avaliou 15 estudos determinou que fatores como alto estresse, estresse familiar e história de dismenorreia aumentaram fortemente o risco de meninas apresentarem dismenorreia, mas foi inconclusiva quanto a outros fatores como obesidade, dieta e tabagismo.⁽³²⁾ No entanto, alguns estudos relataram maior prevalência de dismenorreia em mulheres obesas.^(33,34) Um estudo com 9.688 mulheres mostrou um risco maior de dismenorreia para mulheres de baixo peso e também para obesas.⁽³⁵⁾

CONCLUSÃO

A obesidade está associada a diversas alterações endócrinas, como aumento da produção de cortisol, resistência à insulina e diminuição da SHBG, dos níveis de progesterona e da produção do hormônio de crescimento. A obesidade pode estar associada a maturação sexual precoce e, dessa forma, a um adiantamento do desenvolvimento puberal. A obesidade pode causar distúrbios no ciclo menstrual, como quadros de amenorreia ou sangramento menstrual aumentado. Ainda é controverso o papel da obesidade no aparecimento de dismenorreia.

REFERÊNCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based

measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.

2. 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.

3. World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2013. p. 103.

4. Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2017: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2018. [citado 2019 Set 2]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf.

5. Halpern A, Matos AFG, Suplicy HL, Mancini MC, Zanella MT. *Obesidade*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998.

6. Lordelo RA, Mancini MC, Cercato C, Halpern A. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(1):34-41.

7. Tena-Sempere M. Deciphering puberty: novel partners, novel mechanisms. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(6):733-47.

8. Kulik-Rechberger B, Tarkowski R, Magoffin DA, Osemlak P, Rechberger T, Jakimiuk AJ. Leptin gene expression in subcutaneous adipose tissue in girls before and during puberty. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(2):210-4.

9. Vazquez MJ, Velasco I, Tena-Sempere M. Novel mechanisms for the metabolic control of puberty: implications for pubertal alterations in early-onset obesity and malnutrition. *J Endocrinol*. 2019. pii: JOE-19-0223.R1.

10. Moschos S, Chan JL, Mantzoros MD. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*. 2002;77(3):433-44.

11. Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK. Leptin: a potential biomarker for childhood obesity? *Clin Biochemistry*. 2006;39(11):1047-56.

12. Pierce MB, Leon DA. Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen Children of the 1950s cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):733-9.

- 13.** Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
- 14.** Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T, Wilson DM, Rochon J, Mcclanahan BS. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res.* 2004;12 Suppl:64S-72S.
- 15.** Toppari J, Juul A. Trends in puberty timing in humans and environmental modifiers. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;324(1-2):39-44.
- 16.** Shalitin S, Kiess W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(1):101-10.
- 17.** Takahashi LA, Dos Santos Figueiredo FW, Benedet J, de Vasconcelos FA, Adami F. Influence of sexual maturation status on the relationship between body adiposity indicators and age: a cross-sectional study. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):61.
- 18.** Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarch. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1033-5.
- 19.** Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl.* 2006;29(1):272-7.
- 20.** Castilho S, Nucci L. Age at menarche in schoolgirls with and without excess weight. *J Pediatr.* 2015;91(1):75-80.
- 21.** Kaplowitz P. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* 2008;121(Suppl 3):S208-17.
- 22.** Biro FM, Greenspan LC, Galvez MP. Puberty in girls of the 21st century. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(5):289-94.
- 23.** Buyken AE, Karaolis-Danckert N, Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):221-30.
- 24.** Elizondo-Montemayor L, Hernández-Escobar C, Lara-Torre E, Nieblas B, Gómez-Carmona M. Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(2):156-68.

- 25.** Biro F, Huang B, Morrison J, Horn PS, Daniels SR. Body mass index and waist-to-height changes during teen years in girls are influenced by childhood body mass index. *J Adolesc Health*. 2010;46(3):245-50.
- 26.** Sorensen K, Juul A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):227-35.
- 27.** Li W, Liu Q, Deng X, Chen Y, Liu S, Story M. Association between obesity and puberty timing: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(10). pii: E1266.
- 28.** Michala L, Creighton S. Adolescent gynaecology. *Obstetr Gynaecol Reprod Med*. 2014;24:74.
- 29.** Wei S, Schmidt MD, Dwyer T, Norman RJ, Venn AJ. Obesity and menstrual irregularity: associations with SHBG, testosterone, and insulin. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(5):1070-6.
- 30.** Seif M, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):516-27.
- 31.** Yoo R, Dewan A, Basu R, Newfield R, Gottschalk M, Chang RJ. Increased luteinizing hormone pulse frequency in obese oligomenorrhic girls with no evidence of hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 2006;85(4):1049-56.
- 32.** Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev*. 2014;36:104-13.
- 33.** Hillman J, Miller R, Inge T. Menstrual concerns and intrauterine contraception among adolescent bariatric surgery patients. *J Womens Health*. 2011;20(4):533-8.
- 34.** Ju H, Jones M, Mishra GD. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea: symptom trajectories over 13 years in young adults. *Maturitas*. 2014;78(2):99-105.
- 35.** Ju H, Jones M, Mishra GD. A U-shaped relationship between body mass index and dysmenorrhea: a longitudinal study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134187.

CAPÍTULO 4

CONTRACEPÇÃO EM MULHERES OBESAS: EFICÁCIA E SEGURANÇA NA HORA DE PRESCREVER

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7025-344X>)

Camila Tofolli Ribeiro² (<https://orcid.org/0000-0001-6457-4685>)

¹Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

Como citar:

Rosa e Silva AC, Ribeiro CT. Contracepção em mulheres obesas: eficácia e segurança na hora de prescrever. In: *Obesidade na mulher*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 4, p.27-44. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

Estatísticas recentes demonstram que mais de metade da população brasileira apresenta excesso de peso, sendo cerca de 20% dela de obesos. Para mulheres em idade reprodutiva, esse fato impacta tanto sobre os riscos gestacionais, maternos e fetais quanto sobre os cuidados e riscos a que elas podem vir a se submeter ao buscar a contracepção. Sendo assim, o planejamento familiar adequado tem grande relevância, não somente pela questão social, mas também para assegurar a minimização de riscos e de complicações clínicas nessas pacientes. Uma das preocupações relativas à prescrição de métodos contraceptivos hormonais se refere à eficácia deles considerando-se potenciais limitações devido à dose por superfície corporal ou mesmo à influência do tecido adiposo sobre a farmacocinética das drogas, sugerindo que alguns desses métodos não teriam a mesma eficácia em pacientes com maiores graus de obesidade. Outro aspecto bastante relevante nesta discussão é que a obesidade por si só já aumenta o risco de uma série de complicações cardiovasculares, tais como hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio, dislipidemia, trombozes arteriais e venosas e acidente vascular cerebral, e muitas dessas condições são sabidamente agravadas pelo uso de alguns métodos contraceptivos hormonais, por isso o aconselhamento dessas pacientes deve ser pautado em evidências de boa qualidade que assegurem a segurança do uso para elas em curto, médio e longo

prazo. Este capítulo pretende abordar aspectos gerais da eficácia e segurança do uso da contracepção hormonal em mulheres obesas.

Descritores

Contracepção; Obesidade; Prescrições; Segurança do paciente

INTRODUÇÃO

Segundo pesquisa telefônica realizada pelo Ministério da Saúde (Vigitel) referente a 2018, mais da metade da população brasileira (55,7%) tem excesso de peso, e 20,7% das mulheres apresentaram obesidade.⁽¹⁾ Mulheres obesas têm maior probabilidade de desenvolver complicações gestacionais, como diabetes e macrosomia, assim como eventos adversos relacionados ao parto (maiores taxas de partos operatórios e infecção de ferida operatória). Além disso, os fetos de mães obesas têm menos chance de ser amamentados e apresentam risco mais elevado de obesidade infantil.⁽²⁾ A combinação da elevada prevalência de obesidade entre as mulheres em idade reprodutiva com as complicações observadas em uma gestação nessa situação torna essencial o amplo acesso das mulheres obesas a métodos contraceptivos seguros.⁽³⁾

Apesar de clara a necessidade de oferecer contracepção às pacientes obesas, devemos lembrar de que essa condição se associa a maior risco de hipertensão arterial sistêmica (HAS),⁽⁴⁾ infarto agudo do miocárdio (IAM),^(5,6) dislipidemia,⁽⁷⁾ trombozes arteriais e venosas e acidente vascular cerebral (AVC);^(8,9) sendo assim, é de extrema importância a observação de riscos associados para a adequada prescrição de métodos contraceptivos para pacientes obesas, bem como de eventuais restrições nos casos de obesidade mórbida, por potencial redução de eficácia dos métodos contraceptivos nessas pacientes.⁽¹⁰⁾

Nesse sentido, este capítulo pretende abordar o uso dos métodos contraceptivos em pacientes obesas: sua eficácia, fatores de risco, métodos mais recomendados e efeitos colaterais a serem considerados.

EFICÁCIA DOS CONTRACEPTIVOS EM MULHERES OBESAS

A referência mundial para a escolha dos métodos contraceptivos para mulheres é norteada pelo documento dos Critérios de Elegibilidade Médica para o Uso de Con-

traceptivos produzido pela Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽¹¹⁾ De acordo com esse documento, os diversos métodos contraceptivos são classificados com notas de 1 a 4 para cada condição clínica específica, sendo 1 = não há restrição de uso nessa condição; 2 = as vantagens de uso suplantam os riscos teóricos ou provados; 3 = os riscos teóricos ou provados suplantam os benefícios e 4 = risco inaceitável para o uso do método em dada condição. Desse modo, são recomendados para uso os métodos classificados como 1 e 2 e, excepcionalmente, 3, quando não houver outras opções disponíveis e desde que haja esclarecimento da paciente quanto ao risco. Considerando-se então esses critérios, a obesidade por si só não contraindica o uso de nenhum dos métodos atualmente disponíveis no mercado (Quadro 1).⁽¹¹⁾

Quadro 1. Critérios de elegibilidade médica para o uso de contraceptivos da OMS na condição clínica obesidade

OBESITY	COC/P/ CVR	CIC	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG/ IMPLANTS	CU-IUD	LNG-IUD
a) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI	2	2	1	1	1	1	1
b) Menarche to < 18 years and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI	2	2	1	2 ^a	1	1	1

Fonte: World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Genève: WHO; 2015.⁽¹¹⁾

Apesar da liberação dos métodos para o uso em pacientes obesas, alguns autores apontam para uma possibilidade na redução de eficácia quando do uso de pílula contraceptiva de emergência em mulheres com índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, quando comparadas a mulheres com IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$.^(12,13) Além disso, estudos de farmacocinética dos contraceptivos combinados orais demonstrou que mulheres obesas levam até cinco dias mais para alcançar os níveis séricos terapêuticos (contraceptivos) em comparação com controles não obesas;⁽¹⁴⁾ sendo assim, se houver algum risco de redução na eficácia do método, este se dará na primeira semana de uso. De maneira geral, não há evidência contundente de eficácia reduzida dos contraceptivos hormonais combinados (CHC), independentemente da via de administração. No estudo CHOICE, que acompanhou prospectivamente mais de 9 mil mulheres, que puderam optar livremente pelos diferentes métodos contraceptivos disponíveis, não houve diferença nas taxas de falhas dos métodos combinados relacionados aos diferentes IMCs.⁽¹⁵⁾

Uma revisão da Cochrane referente à eficácia dos contraceptivos combinados em mulheres obesas concluiu que não há evidência de associação entre IMC e eficácia reduzida dos contraceptivos orais.⁽¹⁶⁾ Entretanto, o excesso de peso em mulheres com mais de 90 kg associou-se com maiores taxas de gestação nas usuárias de adesivos transdérmicos⁽¹⁷⁾ – na bula do produto há um alerta para a possível

redução de eficácia nessa população de mulheres. Já em relação aos anéis vaginais, não há estudos específicos.⁽¹⁸⁾

Já com relação aos contraceptivos hormonais de progestagênios isolados, a literatura é robusta e tranquilizadora, no sentido de que não há impacto do efeito desses medicamentos em termos de eventos tromboembólicos, podendo eles ser usados inclusive em pacientes com história pregressa de trombose arterial ou venosa, uma vez passada a fase aguda do evento.⁽³⁾

Apesar de não haver evidência conclusiva quanto a uma potencial redução de eficácia dos métodos associados à obesidade, por conta de fatores de risco cardiovascular intrínsecos a essa condição clínica, que funcionam como fatores confundidores, acreditamos que algumas considerações devem ser destacadas.

OBESIDADE, DOENÇA CARDIOVASCULAR E CONTRACEPÇÃO

DOENÇA TROMBOEMBÓLICA

A obesidade associa-se a inatividade, elevação da pressão intra-abdominal e menor velocidade do fluxo sanguíneo nos membros inferiores, assim como eleva estados pró-inflamatórios e pró-trombóticos.⁽¹⁹⁾ Portanto, embora fatores como eficácia, disponibilidade e preferências pessoais sejam importantes, um dos principais desafios ao prescrever contracepção para mulheres obesas é garantir a segurança do método. Especificamente, ao se optar por métodos CHC, há aumento do risco de trombose venosa profunda (TVP), incluindo tromboembolismo pulmonar (TEP) e, em menor extensão, trombose arterial.^(20,21)

A incidência de TVP em mulheres não usuárias de CHC e em não obesas está entre 5-10/10.000 mulheres/ano.⁽²²⁾ Há variação entre diferentes estudos quanto ao impacto da obesidade na elevação do risco basal de TVP em usuárias de CHC. Nos parágrafos a seguir, serão comentados, de forma resumida, os resultados de literatura mais relevantes com respeito a esse tema. Em 2015, foi publicado um estudo dinamarquês que acompanhou 87.574 pessoas por até 35 anos, com 2.158 casos de TVP, complicada por TEP em 299 participantes. Esse estudo constatou que, entre as mulheres, as obesas, não usuárias de CHC tinham risco elevado em 2,6 vezes [intervalo de confiança (IC): 2,0 a 3,4] para TVP. Já as obesas que usavam CHC tiveram esse risco quatro vezes maior (1,1 a 15,0) quando comparadas a usuárias não obesas. O risco elevou-se gradativamente com valores crescentes de IMC.⁽²³⁾

Outro grande estudo nessa área, realizado com dados do estudo holandês MEGA, refere-se a 3.834 pacientes com um primeiro episódio de TVP, comparados a 4.683 controles. Foi demonstrado que, mesmo entre as não usuárias de CHC, as mulheres com sobrepeso e obesas apresentaram risco de TVP 2,5 e 3,0 vezes maior, respectivamente, do que pacientes controles não obesas e não usuárias de CHC. Esse risco foi potencializado pelo uso dos CHCs, elevando o risco para 11,6 vezes no grupo de mulheres com sobrepeso e para 23,8 vezes no grupo de mulheres obesas.⁽²⁴⁾

A OMS fez um estudo multicêntrico, incluindo países da Europa e países em desenvolvimento (Ásia, África, América Latina e Caribe), cujos resultados podem ser mais semelhantes à realidade brasileira. Foram incluídos 1.143 casos e 2.998 controles, pareados por idade. Foi constatado que o uso de CHC elevou o risco de TVP/TEP de forma diferente entre os países desenvolvidos [risco relativo (RR): 4,15; IC 95%: 3,09 a 5,57] e os países em desenvolvimento (RR: 3,25; IC 95%: 2,59 a 4,08). Contudo, em ambos os grupos de países, o IMC foi o fator independente que mais influenciou no risco de TVP.⁽²⁵⁾

Entre a população norte-americana, foi realizado um estudo no qual 196 casos de TVP foram comparados a 746 controles pareados por idade. O sobrepeso elevou o risco de apresentar TVP em 1,78 vez (IC de 95%: 1,14 a 2,77), enquanto para a obesidade o RR foi de 3,47 (IC de 95%: 2,35 a 5,10), mesmo sem o uso de métodos hormonais. Posteriormente, os autores verificaram que, para as mulheres que usavam CHC e apresentavam $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$, o RR foi de 3,34 (IC 95%: 2,04 a 5,46), enquanto entre as usuárias com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ele foi de 6,04 (IC 95%: 3,11 a 11,72),⁽²⁶⁾ reforçando o efeito potencializador dos CHC sobre o risco de tromboembolismo em mulheres com excesso de peso.

O estudo *RATIO (Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptives)*, um estudo caso-controle, desenvolvido em uma população holandesa, avaliou três desfechos primários em usuárias de CHC: IAM, AVC e doença vascular periférica. Os resultados relativos à doença vascular periférica foram semelhantes, com avaliação dos efeitos combinados de CHC e IMC quanto ao risco de TVP. O RR observado entre as usuárias de CHC foi de 10,2 (IC de 95%: 3,8 a 27,3) para mulheres com sobrepeso, semelhante ao risco de 9,8 (IC de 95%: 3,0 de 31,8) para as obesas.⁽²⁷⁾ Também de base populacional foi o estudo de *Nightingale et al.*, que realizaram metanálise utilizando os resultados de dois estudos caso-controle agrupados. Os dados foram obtidos de dois bancos de dados referentes a variáveis clínicas e de prescrição de médicos generalistas britânicos.⁽²⁸⁾ Os autores separa-

ram os resultados conforme cinco categorias de IMC: < 20 kg/m² (baixo peso); 20 a 24,9 kg/m² (peso normal); 25 a 29,9 kg/m² (sobrepeso); 30 a 34,9 kg/m² (obesidade grau 1); e ≥ 35 kg/m² (obesidade grau 2 ou mais). A amostra foi constituída por 384 casos de TVP/TEP. Em oposição aos outros estudos anteriormente citados, não houve grupo controle de mulheres não usuárias de CHC: todas faziam uso da medicação, tendo sido controlados os fatores de risco para TVP/TEP. Os RRs foram de 1,4 (IC 95%: 1,0 a 2,0) para mulheres com sobrepeso, de 1,8 (IC 95%: 1,1 a 2,9) para obesas grau 1 e de 3,1 (IC: 1,6 a 5,8) para obesas grau 2 ou mais, comparadas aos controles. Outro fator que se correlacionou fortemente ao risco de TVP/TEP foi a idade > 39 anos.⁽²⁸⁾

Há algumas dificuldades em analisar em conjunto os resultados disponíveis na literatura sobre a interação entre IMC, TVP e contracepção, posto que não há homogeneidade quanto às formulações observadas. Além disso, os critérios diagnósticos adotados variam desde a inclusão de casos com quadro clínico de elevada suspeita à inclusão somente de casos confirmados por *duplex scan* venoso. Embora esses aspectos possam ser fonte de viés, há um amplo conjunto de evidências científicas disponíveis que sugerem fortemente uma relação entre IMC e TVP, e a interação sinérgica desses fatores com o uso de CHC.⁽²⁹⁾ O quadro 2 é um resumo dos estudos apresentados.

Quadro 2. Resumo dos resultados de estudos que avaliaram a interação entre obesidade, contracepção hormonal combinada e IMC

AUTORES	ANO	LOCAL	AMOSTRA	DESENHO DO ESTUDO	RR DE TVP/EP EM OBESAS – SEM CHC	RR DE TVP/EP EM OBESAS + CHC
Klovaite <i>et al.</i>	2015	Dinamarca	87.574 pessoas 52% mulheres	Coorte de base populacional	IMC ≥ 30, RR = 2,6 (2,0-3,4)	IMC ≥ 30, RR = 4,0 (1,1-15,0)
Pomp <i>et al.</i>	2007	Holanda	676 casos 538 controles	Caso-controle	IMC ≥ 25, RR = 2,52 (1,38-4,57) IMC ≥ 30, RR = 3,04 (1,66-5,57)	IMC ≥ 25-30, RR = 11,63 (7,46-18,14) IMC ≥ 30, RR = 23,78 (13,35-42,34)
OMS	1995	Países europeus + países em desenvolvimento*	474 casos 1.276 controles	Caso-controle	IMC > 25, RR = 1,63 (1,21-2,19)	IMC > 25, RR = 9,44 (5,30-16,82)

Continua...

Continuação.

AUTORES	ANO	LOCAL	AMOSTRA	DESENHO DO ESTUDO	RR DE TVP/EP EM OBESAS – SEM CHC	RR DE TVP/EP EM OBESAS + CHC
Sidney <i>et al.</i>	2004	EUA (Califórnia)	196 casos 746 controles	Caso-controle	IMC \geq 25-30, RR = 1,78 (1,14-2,77) IMC \geq 30, RR = 3,47 (2,35-5,10)	BMI > 30, RR = 6,04 (3,11-11,72)
Abdollahi <i>et al.</i>	2003	Holanda	340 ou 382 (pouco claro) casos Relação caso:controle = 1:1	Caso-controle	IMC \geq 25-30, RR = 0,9 (0,4-2,0) IMC \geq 30, RR = 1,5 (0,6-3,7)	IMC \geq 25-30, RR = 10,2 (3,8-27,3) IMC \geq 30, RR = 9,8 (3,0-31,8)
Nightindale <i>et al.</i>	2000	Reino Unido	384 casos 1.464 controles	Caso-controle agrupado	x	IMC 25-29,9, RR = 1,4 (1,0-2,0) IMC 30-34,9, RR = 1,8 (1,1-2,9) IMC \geq 35, RR = 3,1 (1,6-5,8)

Fonte: Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):590-604.⁽²⁹⁾

RR - risco relativo; TVP - trombose venosa profunda; EP - embolia pulmonar; CHC - contraceptivo hormonal combinado; IMC - índice de massa corporal; OMS - Organização Mundial da Saúde

* Ásia, África, América Latina e Caribe.

INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Como mencionado previamente, a presença de excesso de peso por si só já aumenta o risco de IAM. Entre os métodos considerados de “risco potencial”, estão aqueles compostos da combinação entre etinilestradiol e diferentes progestagênios, principalmente os ministrados por via oral, dada sua reconhecida associação com eventos tromboembólicos de maneira geral.⁽¹¹⁾ Em outro estudo observacional de coorte, o risco de IAM na vigência de CHC foi de 1/10.000 mulheres/ano, com aumento em 1,5 a 2,0 vezes desses eventos na vigência desses métodos; a idade aumentou consideravelmente o risco após os 35 anos,⁽³⁰⁾ porém não houve relação específica com o IMC. Não há na literatura também comprovada evidência da superioridade de uma combinação em relação a outra para minimizar esse risco independentemente do IMC.⁽¹⁸⁾

O estudo RATIO, descrito anteriormente e feito na população holandesa, também avaliou como desfecho a ocorrência de IAM. Nesse braço foram incluídas

248 pacientes com histórico prévio de IAM não fatal, com e sem excesso de peso (sendo o IMC de corte em $27,3 \text{ kg/m}^2$), em comparação a mulheres controle de mesma idade e área demográfica, demonstrando que só a obesidade já elevava o risco de IAM em mais de três vezes [odds ratio (OR: 3,4; IC de 95%: 2,2 a 5,3) e que o uso de CHC associado ao excesso de peso (IMC $\geq 27,3 \text{ kg/m}^2$) aumentou esse risco em cerca de cinco vezes (OR: 5,1; IC de 95%: 2,7 a 9,6).⁽³¹⁾ Não podemos desconsiderar algumas limitações do estudo, sendo esse um estudo retrospectivo e caso-controle.

Apesar da reconhecida associação entre episódios trombóticos arteriais com obesidade diretamente e com o uso de contraceptivos combinados, não há evidências conclusivas de que a obesidade aumente ainda mais o risco de IAM nas usuárias desses métodos,⁽³²⁾ pois deve-se levar em consideração a frequente associação de outras comorbidades nessas pacientes. Segundo Sidney *et al.*, em estudo de desenho semelhante ao do estudo holandês, porém em uma população americana, não foi possível encontrar uma associação entre o uso de contraceptivos combinados e IAM, independentemente do IMC.⁽³³⁾ Dessa maneira, identifica-se uma falta de evidências concretas que contraindiquem o uso desse método por pacientes com excesso de peso, porém não se deve desconsiderar completamente a suspeita de risco já descrita na literatura sobre o tema.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Assim como o IAM, a incidência de AVC em usuárias de métodos contraceptivos está aumentada. De acordo com Lidegaard *et al.*,⁽³⁰⁾ a prevalência de AVC nessas mulheres é de 2,1/10.000 mulheres/ano, com aumento progressivo com a idade. Mas nesse caso também não se consegue comprovar que a obesidade por si só aumenta essa incidência, uma vez que a presença de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares é comum nessas pacientes, especialmente naquelas com mais de 35 anos de idade.

O AVC também foi um dos desfechos avaliados no estudo RATIO.⁽³¹⁾ Para essa análise, foram incluídas 203 mulheres com antecedente de AVC isquêmico não fatal, as quais foram comparadas a controles pareados por idade e local de residência e estratificadas por IMC (maior igual a ou menor de $27,3 \text{ kg/m}^2$). Verificou-se que em pacientes obesas, mesmo sem o uso associado de CHC, houve maior risco de AVC (OR: 1,2; IC de 95%: 0,7 a 2,2). O uso de CHC oral em pacientes de menor IMC teve aumento semelhante ao das não usuárias com excesso de peso (OR: 2,2; IC de 95%: 1,5 a 3,0), porém as usuárias de CHC oral com IMC mais elevado tive-

ram esse risco aumentado em quase cinco vezes (OR: 4,6; IC de 95%: 2,4 a 8,9), sempre comparado às não usuárias de menor peso.⁽³²⁾

Diferentemente dos resultados no estudo holandês, o estudo americano de mesmo desenho,⁽³³⁾ que incluiu 171 pacientes com histórico de AVC isquêmico e 193 casos de pacientes com histórico de AVC hemorrágico (ambos não fatais), não encontrou aumento no risco de AVC em usuárias de CHCs orais, independentemente do excesso de peso ou não. Nesse estudo, as análises foram ajustadas para idade, presença de hipertensão, diabetes, migrânea, tabagismo, raça e presença ou não de menopausa.

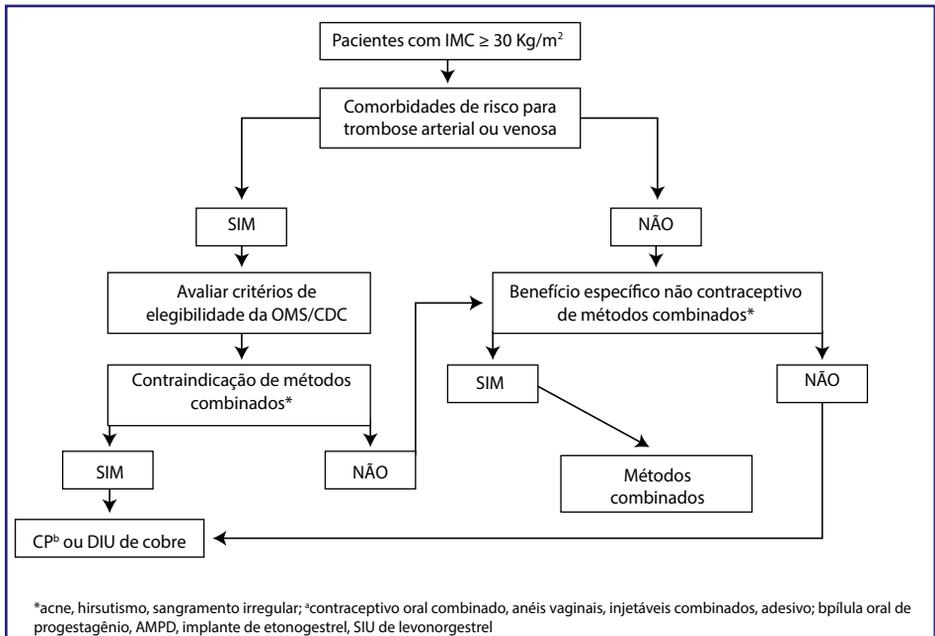
Percebe-se que a evidência atualmente disponível sobre o tema não é robusta, devido à escassez de estudos que incluam pacientes com excesso de peso, principalmente as com obesidades graus II e III. Além disso, quando há inclusão de pacientes obesas, é limitada a capacidade de excluir o impacto das doenças associadas que elas já possuem e, portanto, de atribuir risco específico à presença de obesidade.

COMO PRESCREVER COM SEGURANÇA PARA PACIENTES OBESAS?

Em acordo com as considerações citadas anteriormente, observamos que, embora a obesidade isoladamente não seja contraindicação para métodos CHCs, esses medicamentos elevam o risco de eventos tromboembólicos em um grupo cujo risco basal já é mais elevado. Portanto, conforme recomendações de consenso da Sociedade Europeia de Contraceção^(3,9,18) e de outros especialistas,^(3,9) ao discutir métodos contraceptivos com mulheres obesas, o médico prescritor deve oferecer preferencialmente CP. Os efeitos dessas recomendações já têm modificado o perfil de prescrição dos contraceptivos hormonais. Na Suécia, em estudo que analisou o uso de métodos contraceptivos por 371 mulheres obesas comparadas a 744 mulheres de peso normal, a pílula de progestagênio foi o método mais prescrito para as obesas, contrastando com a prescrição mais frequente de CHC para as de peso normal.⁽³⁴⁾ Por outro lado, as obesas que iniciaram métodos contraceptivos os descontinuaram com maior frequência. Em consonância com essa tendência, em uma coorte de mulheres americanas, as obesas e as com sobrepeso tiveram maior tendência em usar métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARCs), possivelmente refletindo mudanças na prescrição médica também naquele país.⁽³⁵⁾

Em síntese, ao abordar uma paciente para a escolha de método contraceptivo, sendo ela obesa, sugere-se que inicialmente sejam apresentados os CPs, abordando sua eficácia e eventos adversos em potencial. Caso não haja aceitação dos CPs, ou na presença de demanda pela obtenção de benefícios não contraceptivos (melhora de acne, hirsutismo, controle de sangramento), os CHCs poderão ser prescritos (Figura 1), desde que observados os critérios médicos de elegibilidade da OMS.⁽¹¹⁾

A avaliação individualizada de risco *versus* benefício é extremamente importante nesse cenário, pois ainda que as pacientes obesas apresentem risco aumentado de eventos tromboembólicos com CHC, esse risco é menor do que os verificados durante a gestação (RR: 4,29; IC 95%: 3,49-5,22) e, principalmente, o puerpério (incidência cinco vezes maior do que os da própria gestação).⁽³⁶⁾



Fonte: Adaptada de Rocha AL, Campos RR, Miranda MM, Raspante LB, Carneiro MM, Vieira CS, et al. Safety of hormonal contraception for obese women. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(12):1387-93.⁽⁹⁾
 IMC - índice de massa corporal; OMS - Organização Mundial da Saúde; CDC - Centro de Controle e Prevenção de Doenças; CP - contraceptivos de progestagênio; DIU - dispositivo intrauterino; AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito

Figura 1. Algoritmo de prescrição de métodos contraceptivos para pacientes obesas

QUAL A RELAÇÃO ENTRE O USO DA CONTRACEPÇÃO HORMONAL E O GANHO DE PESO?

O receio em ganhar peso ao iniciar o uso de métodos contraceptivos hormonais (CH) é demonstrado em mulheres de diferentes culturas^(37,38) e está entre as principais causas de descontinuidade desses métodos.⁽³⁹⁾ Contudo, a relação causal entre o uso dos CHs e o ganho de peso não está bem estabelecida. Retenção de líquido devida à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁽⁴⁰⁾ e aumento de tecido gorduroso⁽⁴¹⁾ são alguns dos mecanismos que têm sido aventados como responsáveis por ganho de peso. Porém, é um desafio construir evidências sólidas nesse sentido, em função da grande heterogeneidade entre as formulações hormonais disponíveis. Ao mesmo tempo, diferenças nas respostas individuais e raciais ao uso dos hormônios e dificuldades em seguir as pacientes por longo prazo são frequentes.⁽⁴²⁾

De acordo com a literatura atual, os CHCs não parecem exercer alterações consistentes no peso corporal.^(41,43,44) As maiores dúvidas referem-se aos contraceptivos de progestagênio (CP), especificamente o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD).⁽⁴⁵⁾ Um subestudo do projeto CHOICE com 427 mulheres comparou o ganho de peso com três diferentes CPs ao dispositivo intrauterino (DIU) de cobre ao final de um ano. O aumento médio de peso foi de 2,1 kg para o implante de etonogestrel (ENG), 1,0 kg para o sistema intrauterino de levonorgestrel e 2,2 kg para o AMPD. Já para o DIU de cobre, considerado o grupo controle, a variação foi de 0,2 kg.⁽⁴⁶⁾ Ao controlarem as variáveis de confusão, os autores concluíram que não houve diferença entre os três métodos, mas pertencer à raça negra associou-se a ganho de peso significativo durante o uso de CP.⁽⁴⁶⁾ Mais recentemente, um estudo retrospectivo com 197 adolescentes americanas, com idade média de 17 anos, seguidas por mais de dois anos, não detectou ganho de peso com o ENG.⁽⁴⁷⁾ Quanto ao AMPD, embora estudos anteriores tivessem apontado para aumento de massa gorda e ganho de peso de até 5 kg em três anos,⁽⁴¹⁾ evidências mais recentes demonstraram ausência de variação de peso em mulheres que o utilizaram,⁽⁴⁸⁾ somando-se aos achados de Vickery *et al.*, descritos anteriormente.⁽⁴⁶⁾ Além disso, alterações dietéticas, antes tidas como contribuintes para ganho de peso em usuárias de AMPD,⁽⁴⁹⁾ não foram comprovadas em estudos mais recentes.^(50,51) Em resumo, é possível afirmar que as evidências são limitadas quanto ao ganho de peso e à alteração da composição corporal com uso de CP.⁽⁵²⁾

O médico prescritor tem papel fundamental em desmistificar a relação entre os CHs e o ganho de peso. Oferecer orientações precisas e adequadas, como qual

ganho de peso esperar (de nenhum a cerca de 2 kg no máximo) com métodos hormonais, tem impacto positivo, reduzindo a ansiedade e a chance de descontinuidade do método prescrito.^(38,52)

CONCLUSÃO

- A obesidade isoladamente é fator de risco para várias comorbidades, entretanto, de acordo com os Critérios Médicos de Elegibilidade para o Uso de Métodos Contraceptivos, não há restrição do uso a nenhum dos métodos disponíveis se a paciente obesa não tiver outros fatores de risco associados.
- Discute-se uma potencial redução de eficácia para os CHCs orais em pacientes obesas, com indícios de atraso, em até cinco dias do início do uso, para atingir níveis séricos terapêuticos, porém o nível de evidência é fraco.
- Com relação à eficácia dos adesivos transdérmicos, há maior taxa de gestação em pacientes com mais de 90 kg, sendo recomendado optar por outra alternativa como primeira escolha.
- Não há comprometimento de eficácia dos métodos contraceptivos hormonais de progestagênio isolado em mulheres obesas, independentemente do IMC.
- Apesar da relação estreita entre excesso de peso e doenças cardiovasculares, não há evidência suficiente para contraindicar o uso de métodos CHCs para pacientes obesas sem comorbidades. Entretanto, sempre que possível, recomenda-se preferencialmente iniciar a orientação pelos CPs, desde que a paciente esteja de acordo. O uso dos CHCs deve limitar-se a pacientes que não se adaptarem aos CPs ou que tenham indicação do uso dos combinados devida aos benefícios não contraceptivos (acne e hirsutismo).
- Contraceptivos hormonais, de forma geral, não estão associados a ganho de peso, e esse receio não deve influenciar na prescrição de contracepção segura.
- Estudos observacionais de caso-controle sugerem um potencial aumento de risco de eventos tromboembólicos venosos e arteriais (IAM e AVC) em mulheres obesas usuárias de CHC, porém com grau de evidência limitado.
- Independentemente desse risco potencial, qualquer método contraceptivo hormonal impõe menor risco de evento tromboembólico do que o próprio ciclo gravídico-puerperal, em especial o puerpério.

- Os CPs não interferem no risco de eventos tromboembólicos, sendo inclusive liberados para pacientes com histórico de evento trombótico prévio resolvido.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2018: 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 2018. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.
2. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j1.
3. Edelman AB, Jensen JT. Obesity and hormonal contraception: safety and efficacy. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):479–85.
4. Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(4):907–19.
5. Yandrapalli S, Nabors C, Goyal A, Aronow WS, Frishman WH. Modifiable risk factors in young adults with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(5):573–84.
6. Borgeraas H, Hertel JK, Svingen GF, Seifert R, Pedersen EK, Schartum-Hansen H, et al. Association of body mass index with risk of acute myocardial infarction and mortality in Norwegian male and female patients with suspected stable angina pectoris: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(1):68.
7. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med*. 1985;103(6 (Pt 2):983-8.
8. Strazzullo P, D’Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):e418–26.
9. Rocha AL, Campos RR, Miranda MM, Raspante LB, Carneiro MM, Vieira CS, et al. Safety of hormonal contraception for obese women. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(12):1387–93.

10. Murthy AS. Obesity and contraception: emerging issues. *Semin Reprod Med.* 2010;28(2):156–63.
11. World Health Organization (WHO). Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Genève: WHO; 2015.
12. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception.* 2011;84(4):363–7.
13. Moreau C, Trussell J. Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception.* 2012;86(6):673–80.
14. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, Munar MY, Stouffer RL, Cameron JL, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception.* 2009;80(2):119–27.
15. McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):585–92.
16. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril.* 2002;77(2 Suppl 2):S13–8.
17. Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr;(4):CD008452.
18. Merki-Feld GS, Skouby S, Serfaty D, Lech M, Bitzer J, Crosignani PG, et al. European society of contraception statement on contraception in obese women. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2015;20(1):19–28.
19. Lorenzet R, Napoleone E, Cutrone A, Donati MB. Thrombosis and obesity: cellular bases. *Thromb Res.* 2012;129(3):285–9.
20. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.

- 21.** Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
- 22.** Heinemann LA, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75(5):328–36.
- 23.** Klovaite J, Benn M, Nordestgaard BG. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. *J Intern Med*. 2015;277(5):573–84.
- 24.** Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol*. 2007;139(2):289–96.
- 25.** World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*. 1995;346(8990):1575–82.
- 26.** Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception*. 2004;70(1):3–10.
- 27.** Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):493–8.
- 28.** Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(4):265–74.
- 29.** Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):590–604.
- 30.** Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257–66.

- 31.** Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;345(25):1787–93.
- 32.** Shaw KA, Edelman AB. Obesity and oral contraceptives: a clinician's guide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(1):55–65.
- 33.** Sidney S, Siscovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM, et al. Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation.* 1998;98(11):1058–63.
- 34.** Sundell M, Ginstman C, Månsson A, Forslund I, Brynhildsen J. Patterns of prescription and discontinuation of contraceptives for Swedish women with obesity and normal-weight women. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2019;24(3):192–7.
- 35.** Bhuva K, Kraschnewski JL, Lehman EB, Chuang CH. Does body mass index or weight perception affect contraceptive use? *Contraception.* 2017;95(1):59–64.
- 36.** Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697–706.
- 37.** Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception.* 1999;59(5):277–86.
- 38.** Gaudet LM, Kives S, Hahn PM, Reid RL. What women believe about oral contraceptives and the effect of counseling. *Contraception.* 2004;69(1):31–6.
- 39.** Fruzzetti F, Perini D, Fornaciari L, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Discontinuation of modern hormonal contraceptives: an Italian survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(6):449–54.
- 40.** Corvol P, Elkik F, Feneant M, Oblin ME, Michaud A, Claire M, et al. Effect of progesterone and progestins on water and salt metabolism. In: Bardin CW, Milgrom E, Mauvais-Jarvis P, editors. *Progesterone and progestins.* New York: Raven Press; 1983. p. 179–86.

- 41.** Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):329.e1–8.
- 42.** Mody SK, Han M. Obesity and contraception. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Sep;57(3):501–7.
- 43.** Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle. Results of daily measurements. *Contraception.* 1998;58(6):345–9.
- 44.** Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003987.
- 45.** Bonny AE, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM, Secic M, Cromer BA. Weight gain in obese and nonobese adolescent girls initiating depot medroxyprogesterone, oral contraceptive pills, or no hormonal contraceptive method. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(1):40–5.
- 46.** Vickery Z, Madden T, Zhao Q, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception.* 2013;88(4):503–8.
- 47.** Romano ME, Braun-Courville DK. Assessing weight status in adolescent and young adult users of the etonogestrel contraceptive implant. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(4):409–14.
- 48.** Jirakittidul P, Somyaprasert C, Angsuwathana S. Prevalence of documented excessive weight gain among adolescent girls and young women using depot medroxyprogesterone acetate. *J Clin Med Res.* 2019;11(5):326–31.
- 49.** Lange HL, Belury MA, Secic M, Thomas A, Bonny AE. Dietary intake and weight gain among adolescents on depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(3):139–43.
- 50.** Silva Dos Santos PN, de Souza AL, Batista GA, Melhado-Kimura V, de Lima GA, Bahamondes L, et al. Binge eating and biochemical markers of appetite in new users of the contraceptive depot medroxyprogesterone acetate. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(6):1331–6.

- 51.** Silva P, Qadir S, Fernandes A, Bahamondes L, Peipert JF. Dietary intake and eating behavior in depot medroxyprogesterone acetate users: a systematic review. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(6):e7575.
- 52.** Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug;(8):CD008815.

CAPÍTULO 5

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE DURANTE A MENACME – NA INFERTILIDADE: HÁ ALTERAÇÃO NAS ESCOLHAS TERAPÊUTICAS E NOS RESULTADOS OBTIDOS?

Bruno Ramalho de Carvalho¹ (<https://orcid.org/0000-0002-1554-9499>)

¹Clínica Saúde da Mulher Bruno Ramalho – Reprodução Humana, Brasília, DF, Brasil.

Como citar:

Carvalho BR. Influência da obesidade durante a menacme – Na infertilidade: há alteração nas escolhas terapêuticas e nos resultados obtidos? In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 5, p.45-54. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A infertilidade é um problema comum entre pessoas obesas, nas quais se observam com frequência irregularidade menstrual e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. A fecundidade de mulheres obesas parece estar diminuída mesmo em eumenorreicas, tanto para a concepção natural quanto para tratamentos reprodutivos. Em tese, a perda de peso pode restabelecer a função reprodutiva em boa parte dos casos, mas não há diretrizes práticas para a escolha da melhor forma de abordagem. As mudanças do estilo de vida são consideradas intervenções de primeira linha no tratamento de mulheres anovuladoras com sobrepeso ou obesidade, mas parecem beneficiar apenas a concepção natural e não ter impacto para candidatas à reprodução assistida. Pouco se conhece sobre os reais benefícios de medicamentos antiobesidade ou da cirurgia bariátrica no que diz respeito aos resultados reprodutivos. Este capítulo pretende condensar os dados da literatura acerca da eficácia da abordagem da obesidade para a obtenção de melhores resultados reprodutivos.

Descritores

Obesidade; Anovulação; Infertilidade; Lipotoxicidade; Inflamação

OBESIDADE E INFERTILIDADE

A infertilidade é um problema comum entre pessoas obesas. A fecundidade de mulheres obesas parece estar diminuída mesmo em eumenorreicas, mas se obser-

vam com frequência irregularidade menstrual e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, essa caracterizada, entre outros aspectos, pela hipersecreção do hormônio luteinizante (LH), que seria desfavorável à foliculogênese. A interferência central da obesidade na função reprodutiva pode estar ligada a alterações metabólicas, hormonais e imunológicas (Quadro 1), dentre as quais se destacam hiperandrogenemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hiperleptinemia e inflamação crônica.^(1,2)

Também a concentração sérica da globulina carreadora de esteroides sexuais (SHBG) é menor em mulheres obesas, como consequência do excesso de androgênios e insulina circulantes.⁽³⁾ Tais alterações são especialmente pronunciadas naquelas com obesidade central e visceral,^(4,5) para quem o hiperandrogenismo funcional relativo pode ter um efeito fisiopatológico adicional na disfunção ovulatória.⁽¹⁾

Também parecem estar prejudicados os resultados reprodutivos das mulheres obesas que recorrem à fertilização *in vitro* (Quadro 2), já que a obesidade pode estar relacionada a distúrbios da formação do fuso meiótico, da dinâmica mitocondrial e da esteroidogênese, e, dessa forma, interferir negativamente na saúde do oócito e do embrião, e na receptividade endometrial.⁽⁶⁾ Tal relação negativa traduz-se por menores taxas cumulativas de gravidez clínica e de nascidos vivos no primeiro ciclo completo de estimulação ovariana para fertilização *in vitro* entre mulheres com sobrepeso ou obesas, com ou sem a síndrome dos ovários policísticos, quando comparadas àquelas com peso normal. Da mesma forma, observa-se maior risco de perda gestacional associado à obesidade.⁽⁷⁾

A diminuição do potencial reprodutivo de mulheres obesas, por fim, também pode estar relacionada a questões biopsicossociais, como a diminuição do desejo sexual e da frequência de coitos, e a conversão do desejo sexual em compulsão alimentar.⁽⁸⁾

Em tese, a perda de peso pode restabelecer a função reprodutiva em boa parte dos casos, mas não há diretrizes práticas para a escolha da melhor forma de abordagem, podendo-se recorrer a atividade física, dieta, medicamentos e até mesmo à cirurgia bariátrica.⁽⁹⁾ Este capítulo pretende condensar os dados da literatura acerca da eficácia dessas formas de abordagem na obtenção de melhores resultados reprodutivos.

Quadro 1. Alterações metabólicas na obesidade e potenciais efeitos sobre a função reprodutiva

MEDIADOR	MECANISMO	POTENCIAIS EFEITOS
SHBG	Diminuição dos níveis circulantes	Aumento dos níveis circulantes de esteroides sexuais livres e desequilíbrio da ação em órgãos-alvo; comprometimento da esteroidogênese ovariana; comprometimento da foliculogênese.
LH	Aumento dos níveis circulantes	Aumento da razão LH: FSH; hiperandrogenemia; comprometimento da foliculogênese.
Insulina	Aumento da resistência à ação; aumento dos níveis circulantes	Interrupção da inibição da síntese hepática de SHBG; interrupção da síntese hepática e ovariana da IGFBP; comprometimento da esteroidogênese ovariana; comprometimento da foliculogênese; diminuição da glicodelina endometrial, aumento do risco de perda gestacional.
Leptina	Aumento dos níveis circulantes	Desregulação da secreção de GnRH; alterações do fluxo sanguíneo perifollicular; comprometimento da esteroidogênese ovariana; comprometimento da foliculogênese.
Adiponectina	Diminuição dos níveis circulantes	Aumento da resistência à ação da insulina; interferência na secreção de esteroides sexuais; comprometimento da esteroidogênese ovariana; comprometimento da foliculogênese.
Interleucina-6	Aumento dos níveis circulantes	Aumento da resistência à ação da insulina; comprometimento da secreção de LH e da resposta a ele; comprometimento da esteroidogênese ovariana; comprometimento da receptividade endometrial; comprometimento do desenvolvimento embrionário inicial.
PAI-1	Aumento dos níveis circulantes	Predisposição à síndrome metabólica; aumento do risco de perda gestacional; comprometimento da receptividade endometrial; comprometimento do desenvolvimento embrionário inicial.
TNF- α	Aumento dos níveis circulantes	Aumento da resistência à ação da insulina; inibição da secreção de gonadotrofinas; comprometimento da esteroidogênese ovariana; comprometimento do corpo lúteo; comprometimento da receptividade endometrial; aumento dos níveis circulantes da leptina e do PAI-1; diminuição dos níveis circulantes da adiponectina.
Estrógeno	Aumento dos níveis circulantes	Comprometimento da receptividade endometrial.

Fonte: Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347-64.⁽¹⁾
 SHBG: globulina carreadora dos esteroides sexuais; LH: hormônio luteinizante; FSH: hormônio foliculo-estimulante; IGFBP: proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa.

Quadro 2. Efeitos potenciais da obesidade sobre os resultados da fertilização *in vitro*

Aumento da duração e da dose total de gonadotrofina necessária para a estimulação ovariana
Menor sincronidade entre os folículos dominantes
Aumento do risco de cancelamento do ciclo de tratamento
Resposta ovariana à estimulação abaixo da desejável
Diminuição do número total de oócitos e de oócitos maduros recuperados pela punção folicular
Diminuição do número de embriões excedentes de boa qualidade disponíveis para criopreservação
Menor incidência de gravidez
Maior incidência de perda gestacional

Fonte: Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347-64.⁽¹⁾

MUDANÇAS DO ESTILO DE VIDA E CONCEPÇÃO NATURAL

As mudanças do estilo de vida são consideradas intervenções de primeira linha no tratamento de mulheres anovuladoras com sobrepeso ou obesidade, com a síndrome dos ovários policísticos ou não, pois a perda de peso resultante pode favorecer o aumento das chances de concepção natural.⁽¹⁰⁻¹³⁾

O racional para a recomendação pressupõe que a perda de peso seja capaz de restabelecer o equilíbrio hormonal e, conseqüentemente, a ovulação;^(14,15) há indícios de que reduzir o peso em 5% a 7% seja suficiente para o retorno dos ciclos menstruais e da fertilidade, assim como para favorecer a resposta aos indutores de ovulação.^(16,17)

Embora a perda de peso seja fortemente recomendada à população de mulheres com excesso de peso, especialmente associado à síndrome dos ovários policísticos, não há evidências que sustentem a padronização das intervenções, que devem, dessa forma, ser personalizadas. A escassez de evidências não permite, por exemplo, definições sobre a intensidade, o tipo e a frequência de exercícios físicos ideais,⁽¹⁷⁾ mas sabe-se que a atividade física supervisionada deve ser recomendada, pela possibilidade de diminuição da resistência à insulina, ainda que não se observe a desejada perda de peso.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ O mesmo ocorre com as dietas hipocalóricas ou com baixo índice glicêmico, que, sozinhas ou combinadas aos exercícios físicos, são consideradas eficazes para melhoria da sensibilidade à insulina⁽²¹⁻²³⁾ e, por analogia, podem otimizar resultados reprodutivos.

MUDANÇAS DO ESTILO DE VIDA ANTES DO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

Não se pode afirmar categoricamente que a obesidade sozinha seja uma causa de diminuição das chances de gravidez, mas mulheres obesas parecem responder menos aos medicamentos usados para a estimulação ovariana, mesmo em tratamentos de reprodução assistida,⁽²⁴⁾ o que pode estar relacionado não apenas às alterações metabólicas já mencionadas neste texto, mas à absorção diminuída das gonadotrofinas administradas pela via subcutânea. Há indícios de que diminuição do peso em 5% a 7% possa ser suficiente para restaurar regularidade menstrual, melhorar a resposta aos indutores de ovulação e restituir a fertilidade de mulheres acima do peso ^(16,17). Um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, contudo, não foi capaz de associar as intervenções nos hábitos de vida de mulheres obesas inférteis a mudanças significativas das doses de gonadotrofinas usadas para estimulação ovariana em ciclos de fertilização *in vitro*.⁽¹¹⁾

Os estudos disponíveis acerca dos benefícios da perda de peso na fertilidade são conflitantes, principalmente nos resultados das técnicas de reprodução assistida.

Estudos envolvendo mulheres inférteis com excesso de peso candidatas à reprodução assistida não foram suficientes para esclarecer os benefícios reais da modificação do estilo de vida nos resultados terapêuticos.^(11,25-28) No estudo LIFEstyle, envolvendo mulheres obesas inférteis com idades entre 18 e 39 anos foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: um submetido a um programa com duração de seis meses destinado à

perda de 5% a 10% do peso original antes do tratamento da infertilidade; outro encaminhado imediatamente para o tratamento. Após o seguimento de 24 meses, as mudanças no estilo de vida antes do tratamento não pareceram custo-efetivas quanto às taxas de nascidos vivos quando comparadas ao tratamento imediato da infertilidade.⁽²⁵⁾

Na visão de Lan e colaboradores, intervenções como restrição calórica, medicação, aconselhamento psicológico e comportamental, e aumento da atividade física para a promoção da perda de peso favoreceram a ocorrência de gravidez natural na população de mulheres inférteis acima do peso, mas não tiveram impacto nas taxas gerais de gravidez clínica, ou seja, quando incluídas as gestações por reprodução assistida. Apesar dos resultados, os autores reconhecem que maus hábitos de vida podem prejudicar a saúde da mulher, da gravidez e da criança em longo prazo, e que as intervenções pré-concepcionais no estilo de vida destinam-se a melhorar a função reprodutiva e os resultados obstétricos.⁽¹²⁾

Em contrapartida ao exposto, há dados que apontam expressiva melhora nas taxas de gravidez em mulheres obesas submetidas a programas multidisciplinares de intervenções para perda de peso quando comparadas às que apenas recebem orientações.⁽²⁹⁾ A metanálise de 40 estudos, dos quais 14 eram ensaios clínicos randomizados, observou que dietas com baixas calorias e intervenções com exercícios físicos foram favoráveis à ocorrência de ovulação e gravidez em mulheres acima do peso, embora não tenham observado benefício sobre as taxas de perda gestacional espontânea.⁽³⁰⁾

DROGAS ANTI-OBESIDADE E RESULTADOS REPRODUTIVOS

Pode-se dizer que, em termos gerais, os efeitos dos medicamentos para o tratamento da obesidade sobre ciclos menstruais, ovulação e fecundidade feminina são pouco conhecidos.⁽³¹⁾ Entre as drogas antiobesidade mais frequentemente utilizadas atualmente, apenas o orlistate e a liraglutida têm sido contemplados em estudos interessantes, de alguma forma, a função ovariana de mulheres obesas com a síndrome dos ovários policísticos,^(32,33) sem que existam evidências suficientemente claras de melhorias da resistência à insulina, tampouco dos desfechos reprodutivos.

Há cerca de uma década, um estudo pequeno avaliando o uso do orlistate em mulheres obesas anovuladoras mostrou resultados semelhantes aos observados com a metformina, com reduções significativas do índice de massa corporal (IMC) e das concentrações de testosterona e androstenediona, e associando a ocorrência de ovulação, principalmente, a concentrações sanguíneas mais baixas do LH basal induzidas por qualquer dos dois medicamentos independentemente.⁽³⁴⁾

Em um estudo com 72 mulheres com excesso de peso e síndrome dos ovários policísticos, a liraglutida foi associada à melhoria de marcadores da função ovariana, padrão de sangramento, níveis de SHBG e testosterona livre, e volume ovariano, mas não houve uma avaliação específica dos resultados reprodutivos.⁽³⁵⁾ Outro pequeno estudo, prospectivo e randomizado, identificou aumento das taxas de gravidez em ciclos de fertilização *in vitro* de mulheres obesas inférteis com a síndrome dos ovários policísticos que utilizaram a liraglutida em baixa dose (de 1,2 mg/dia) associada à metformina, independentemente da redução de peso.⁽³⁶⁾

CIRURGIA BARIÁTRICA E RESULTADOS REPRODUTIVOS

É crescente a literatura sugerindo a cirurgia bariátrica como opção terapêutica para as mulheres com IMC ≥ 35 kg/m² e que não conseguem perder peso por outras intervenções por um período mínimo de 6 a 12 meses.⁽²⁴⁾ Embora a cirurgia bariátrica possa melhorar marcadores da síndrome dos ovários policísticos como anovulação, hirsutismo, alterações hormonais, resistência à insulina e desejo sexual,⁽³⁷⁾ a decisão por sua indicação deve passar pela avaliação das complicações possíveis (estados disabsortivos, problemas emocionais e transtornos alimentares) e suas repercussões sobre a saúde materno-fetal em gravidez posterior.⁽¹⁷⁾

Pouco se sabe sobre o impacto da cirurgia bariátrica em mulheres obesas inférteis, tanto para concepção natural quanto para as candidatas à fertilização *in vitro*. Um pequeno estudo apontou redução significativa da dose de gonadotrofinas utilizadas para a estimulação ovariana e do tempo de estimulação em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica antes do tratamento. Da mesma forma, notou-se aumento significativo do número de folículos dominantes e oócitos maduros recuperados, da taxa de fertilização e do número de embriões de alta qualidade, das taxas de gravidez e de nascidos vivos no grupo pós-cirurgia.⁽³⁸⁾

CONCLUSÃO

A literatura atual não oferece clareza suficiente no que diz respeito ao impacto das mudanças do estilo de vida em mulheres inférteis com sobrepeso ou obesidade. Sabe-se que a perda de peso pode estar associada ao aumento da ocorrência de gestações naturais entre as mulheres com sobrepeso ou obesidade, mas não se pode garantir que tal aumento não seja devido apenas ao maior tempo que as populações estudadas tiveram para engravidar naturalmente. Também não é possível pelas evidências disponíveis garantir as vantagens das mudanças de hábito de vida

e da perda de peso no que diz respeito a outros desfechos reprodutivos, como os da indução medicamentosa da ovulação para tratamentos de baixa complexidade, os das técnicas de reprodução assistida, os obstétricos ou os relativos à saúde da prole.

Entretanto, a maior parte dos estudos existentes concentra-se na perda de peso como resultado das intervenções, deixando de lado os outros benefícios possivelmente associados a hábitos de vida saudáveis e ao tratamento da obesidade. Dessa forma, estando a obesidade e seu tratamento relacionados aos desfechos dos tratamentos reprodutivos ou não, é senso comum que, sob um olhar mais amplo e holístico, seu impacto sobre a saúde seja suficientemente grande para uma conduta médica combativa contundente.

É preciso, por outro lado, lembrar que, embora as mudanças no estilo de vida e, principalmente, a perda de peso sejam importantes pré-requisitos para saúde gestacional, o tempo necessário para atingir as melhorias desejadas não deve impor grande adiamento das intervenções terapêuticas no campo da infertilidade, para que o envelhecimento ovariano não comprometa as chances de concepção. Em outras palavras, o excesso de peso não deve ser determinante das escolhas terapêuticas, tampouco um fator de adiamento da abordagem da infertilidade, em que pese a relação inversa entre o potencial reprodutivo e o tempo.

REFERÊNCIAS

1. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347–64.
2. Lainez NM, Coss D. Obesity, neuroinflammation and reproductive function. *Endocrinology*. 2019. pii: en.2019-00487. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>.
3. von Schoultz B, Carlström K. On the regulation of sex-hormone-binding globulin—a challenge of an old dogma and outlines of an alternative mechanism. *J Steroid Biochem*. 1989;32(2):327–34.
4. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschaar HP. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1515–20.
5. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(5):542–51.
6. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–7.

7. Ding W, Zhang FL, Liu XC, Hu LL, Dai SJ, Li G, et al. Impact of female obesity on cumulative live birth rates in the first complete ovarian stimulation cycle. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:516.
8. Brody S. Slimness is associated with greater intercourse and lesser masturbation frequency. *J Sex Marital Ther*. 2004;30(4):251–61.
9. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S; Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65–72.
10. van Oers AM, Groen H, Mutsaerts MA, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al.; LIFEstyle study group. Effectiveness of lifestyle intervention in subgroups of obese infertile women: a subgroup analysis of a RCT. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2704–13.
11. Einarsson S, Bergh C, Friberg B, Pinborg A, Klajnbard A, Karlström PO, et al. Weight reduction intervention for obese infertile women prior to IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1621–30.
12. Lan L, Harrison CL, Misso M, Hill B, Teede HJ, Mol BW, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of preconception lifestyle interventions on fertility, obstetric, fetal, anthropometric and metabolic outcomes in men and women. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1925–40.
13. Costello MF, Misso ML, Balen A, Boyle J, Devoto L, Garad RM, et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Sep 12. doi: 10.1111/ajo.13051.
14. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2003;9(5):429–49.
15. Baghdadi LR, Abu Hashim H, Amer SA, Palomba S, Falbo A, Al-Ojaimi E, et al. Impact of obesity on reproductive outcomes after ovarian ablative therapy in PCOS: a collaborative meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):227–41.
16. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415–26.

- 17.** Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687–708.
- 18.** Hutchison SK, Stepto NK, Harrison CL, Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E48–56.
- 19.** Harrison CL, Stepto NK, Hutchison SK, Teede HJ. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):351–7.
- 20.** Scott D, Harrison CL, Hutchison S, de Courten B, Stepto NK. Exploring factors related to changes in body composition, insulin sensitivity and aerobic capacity in response to a 12-week exercise intervention in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182412.
- 21.** Nybacka Å, Carlström K, Ståhle A, Nyrén S, Hellström PM, Hirschberg AL. Randomized comparison of the influence of dietary management and/or physical exercise on ovarian function and metabolic parameters in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1508–13.
- 22.** Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(2):117–25.
- 23.** Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1081–8.
- 24.** Carvalho BR. Particularidades no manejo da infertilidade. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Síndrome dos Ovários Policísticos. São Paulo: Febrasgo. 2018. Cap. 8, p. 87-102. (Série Orientações e Recomendações Febrasgo, nº 4, Comissão Nacional Especializada de Ginecologia Endócrina).
- 25.** van Oers AM, Mutsaerts MA, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, Koks CA, et al.; LIFEstyle study group. Cost-effectiveness analysis of lifestyle intervention in obese infertile women. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1418–26.
- 26.** Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1942–53.

- 27.** Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(5):455–9.
- 28.** Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4048–58.
- 29.** Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2):61–8.
- 30.** Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):681–705.
- 31.** Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;104(5):1116–26.
- 32.** Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine.* 2013;44(3):583–90.
- 33.** Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Mar;293(3):509–15.
- 34.** Metwally M, Amer S, Li TC, Ledger WL. An RCT of metformin versus orlistat for the management of obese anovulatory women. *Hum Reprod.* 2009;24(4):966–75.
- 35.** Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(1):121–7.
- 36.** Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):1–11.
- 37.** Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J Diabetes.* 2012;3(4):71–9.
- 38.** Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Manigrasso M, Elmore U, De Palma GD, et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? *Obes Surg.* 2017;27(8):2106–12.

CAPÍTULO 6

RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E SOP: IMPLICAÇÕES NO DIAGNÓSTICO, NO METABOLISMO E NO TRATAMENTO

Cristina Laguna Benetti Pinto¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6198-5593>)

¹Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Pinto CL. Relação entre obesidade e SOP: implicações no diagnóstico, no metabolismo e no tratamento. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 6, p.55-68. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é condição comum em mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por irregularidade do ciclo menstrual, hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia ou elevação dos níveis séricos de androgênios) e/ou alteração na morfologia dos ovários à visão ecográfica. A SOP está associada ainda a distúrbios metabólicos, com maior manifestação de fatores de risco cardiovascular, tais como aumento da resistência insulínica, dislipidemia, diabetes e hipertensão. Múltiplos fatores parecem contribuir para que a SOP se manifeste, havendo uma relação entre exacerbação das manifestações clínicas da SOP e a obesidade. Embora a obesidade não faça parte das manifestações fenotípicas características do diagnóstico da SOP, há uma estreita relação entre ambas, com impactos no diagnóstico, no metabolismo, na fertilidade, bem como no tratamento. Este capítulo se propõe a analisar algumas dessas associações.

Descritores

Síndrome dos ovários policísticos; Obesidade; Síndrome metabólica; Peso; Resistência insulínica

HIGHLIGHTS

- A SOP é uma doença complexa e heterogênea que envolve múltiplas alterações metabólicas.

- Toda mulher com SOP deve ser investigada para desordens metabólicas associadas e para fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial.
- Há uma estreita relação entre SOP e obesidade. Pode-se dizer que obesidade e SOP, embora possam ser independentes, são aditivas.
- Modificação no estilo de vida, dieta e exercícios são a primeira linha de tratamento para as alterações metabólicas e para o combate à obesidade.
- Na falha deles, as opções terapêuticas para o tratamento da obesidade incluem o uso de medicações e, em casos individualizados, da cirurgia bariátrica.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das disfunções endócrinas mais prevalentes nas mulheres em idade reprodutiva, sendo causa importante de irregularidade menstrual com anovulação, hiperandrogenismo e distúrbios metabólicos, especialmente intolerância à glicose e dislipidemia, podendo haver aumento de risco cardiovascular. Há uma estreita relação entre SOP e obesidade, de forma que mulheres com SOP têm maior risco de serem obesas, e a obesidade exacerba as manifestações da SOP.⁽¹⁾

Dados populacionais sugerem uma epidemia de obesidade. Também são impressionantes as taxas de prevalência da SOP, estimadas em diferentes estudos como diagnosticada entre 5% e 10% da população feminina durante a menarca, variáveis de acordo com os critérios diagnósticos utilizados.⁽²⁾

Questionam-se os mecanismos que associam SOP e obesidade. A SOP apresenta-se com etiopatogenia multifatorial e não completamente conhecida, e algumas condições parecem estar associadas com o aumento de sua prevalência: história de adrenarca prematura, parentes em primeiro grau com diagnóstico de SOP, alguns grupos étnicos (prevalência maior entre mexicanas que vivem nos Estados Unidos, aborígenes australianas do que entre caucasianas), diagnóstico de *diabetes mellitus* tipos 1 e 2 ou gestacional, além da obesidade. Em que pese essa estreita relação e as diferenças étnicas entre populações com SOP (Quadro 1), a obesidade não está entre as características fenotípicas que caracterizam e aparecem no diagnóstico da SOP, independentemente do critério utilizado para essa descrição.

Quadro 1. Variações étnicas na apresentação da SOP⁽³⁾

- Fenótipo relativamente leve em caucasianas
- Maior índice de massa corporal (IMC) em mulheres caucasianas, especialmente na América do Norte e Austrália
- Hirsutismo mais grave em mulheres do Oriente Médio, hispânicas e mediterrâneas
- Aumento da adiposidade central, resistência à insulina, diabetes, riscos metabólicos e *acanthosis nigricans* no Sudeste Asiático e em indígenas australianas
- IMC mais baixo e hirsutismo mais suave nas asiáticas orientais
- Maior IMC e características metabólicas em africanas

Fonte: Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018;33(9):1602-18.⁽³⁾

A obesidade relaciona-se com comorbidades associadas à disfunção cardio-metabólica, incluindo *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e outras manifestações da síndrome metabólica (SM). A SOP associa-se à resistência à insulina (RI), distúrbio que está na gênese de doenças metabólicas com manifestações amplificadas pela obesidade. Pode-se dizer que a SOP é uma condição frequentemente relacionada à obesidade, e esta dá condições a manifestações semelhantes às da SOP. Assim, como entender as razões e os mecanismos por meio dos quais a SOP e a obesidade influenciam uma a outra? Este capítulo avaliará evidências dessa associação no que se refere a reflexos sobre o diagnóstico, manifestações metabólicas e tratamento da SOP.

OBESIDADE E SOP: REFLEXOS NO DIAGNÓSTICO

Descrita em 1935, a SOP é, ainda hoje, vista como uma condição endócrina complexa, em que os critérios diagnósticos frequentemente são revistos e apresentados em novas publicações de consenso de sociedades médicas mundiais. Entre esses, o mais utilizado por anos foi o Consenso de Rotterdam, recentemente revisito em reunião de *experts* coordenada pelo grupo australiano *Australian National Health and Medical Research Council* (NHMRC) e com a participação de várias sociedades mundiais. Esse consenso, em linhas gerais, manteve como condições para o diagnóstico de SOP a presença de dois dos três critérios: irregularidade menstrual (oligo ou anovulação), manifestações clínicas ou bioquímicas de hiperandrogenismo e presença de ovários policísticos detectados a partir de critérios ecográficos bem definidos. Ele prevê ainda que sejam excluídas outras causas de anovulação e hiperandrogenismo.⁽³⁻⁵⁾

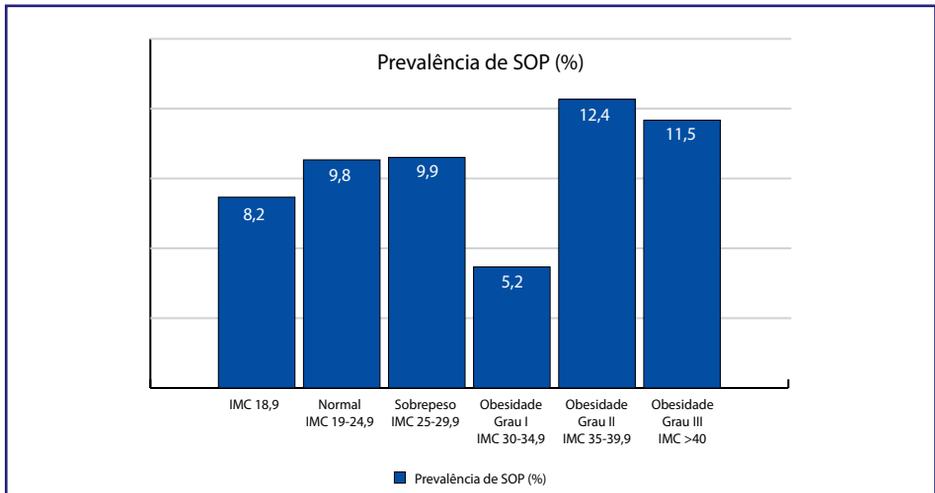
Embora inicialmente se tenha acreditado que o problema da SOP era primariamente ovariano, hoje se sabe que vários mecanismos endócrinos desordenados estão envolvidos no desenvolvimento da SOP, entre eles a hipersecreção do

hormônio luteinizante (LH), que estimula a produção aumentada de androgênios ovarianos, contribuindo para alterar o desenvolvimento folicular e para a morfologia policística dos ovários. A aromatização periférica dos androgênios contribui para a elevação de níveis séricos de estrona. O hiperandrogenismo também está associado à desregulação no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO), ocorrendo secreção atípica de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que determina a secreção de pulsos anárquicos de gonadotrofinas, caracterizado pela hipersecreção de LH, fazendo um círculo que culmina com as manifestações que caracterizam o diagnóstico e são usadas para determiná-lo : anovulação com irregularidade menstrual, sinais de hiperandrogenismo clínico (acne, hirsutismo, queda de cabelo, oleosidade da pele) ou laboratorial, além de alteração da morfologia dos ovários, que se tornam policísticos em decorrência do processo de estimulação de folículos com desenvolvimento inadequado.⁽⁶⁻⁸⁾

A obesidade também está associada ao funcionamento anormal do eixo HHO por meio de múltiplos mecanismos que contribuem para manifestações da SOP. Assim, a obesidade associa-se com RI e hiperinsulinismo compensatório, que atuam no eixo HHO resultando na secreção desordenada de gonadotrofinas. Ambos os mecanismos atuam nos ovários alterando o desenvolvimento folicular normal e aumentando a produção androgênica. Além disso, mulheres obesas têm redução dos níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), proteína carreadora dos androgênios, aumentando a biodisponibilidade desses hormônios. Também a metabolização periférica dos androgênios está alterada, com maior aromatização e produção de estrogênios. Essas alterações no metabolismo dos hormônios sexuais contribuem para manifestações semelhantes às da SOP, isto é, para a anovulação com irregularidade menstrual e para sinais e sintomas hiperandrogênicos.⁽⁹⁾

Porém, apesar dessas ações da obesidade sobre o eixo HHO e, por vezes, da sobreposição das duas condições, nem toda mulher obesa desenvolve SOP. Embora a prevalência de obesidade esteja aumentando exponencialmente na população, não há referências de aumento no mesmo grau de diagnóstico de SOP. Além disso, não é bem conhecida a prevalência de SOP em mulheres obesas. Em um estudo com mulheres obesas [índice de massa corporal (IMC) médio de 47,2] submetidas a cirurgia bariátrica, o diagnóstico de SOP prévio à cirurgia foi feito em 13% delas, e 41% reportaram infertilidade em algum momento, embora 73% tivessem filhos. Outro estudo com uma população de mulheres não selecionadas mostrou prevalência ligeiramente superior de SOP em obesidade graus II e III (Figura 1). Ainda que essas prevalências sejam pouco superiores à relatada para a população feminina geral,

indicando que o risco de SOP aumenta com a obesidade, elas parecem indicar a necessidade de outros fatores, além da obesidade, para o desenvolvimento da SOP.⁽¹⁰⁾



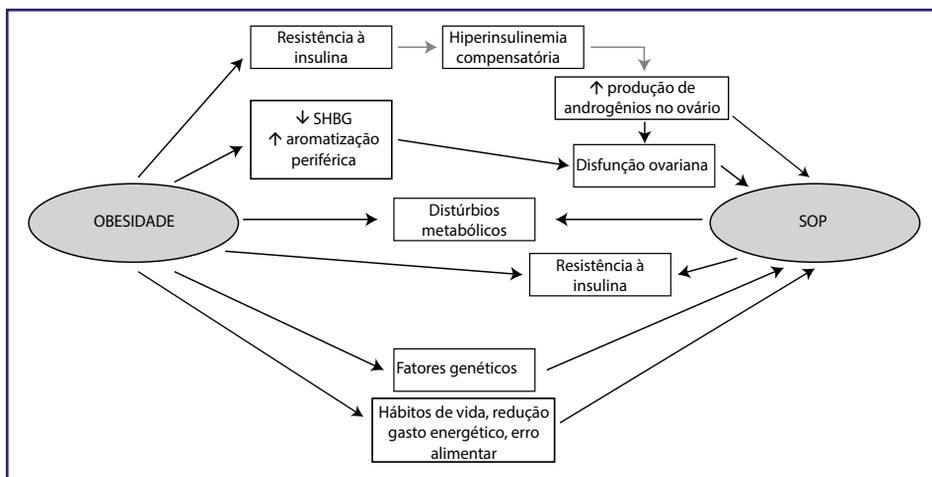
Fonte: Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azzis R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):162-8.⁽¹¹⁾

Figura 1. Prevalência de SOP de acordo com o IMC de uma população de mulheres não selecionadas, nos Estados Unidos

Em resumo, a obesidade predispõe à anovulação crônica por meio de pelo menos três mecanismos principais e distintos:

1. Aumento na aromatização periférica de androgênios, elevando cronicamente as concentrações de estrogênios séricos;
2. Redução dos níveis de produção de SHBG pelo fígado, resultando em elevação de estradiol e testosterona livres circulantes;
3. RI, com aumento compensatório dos níveis de insulina, o que estimula a produção androgênica no estroma ovariano, prejudicando o desenvolvimento folicular.

Embora esses mecanismos possam causar manifestações comuns à SOP, nem toda mulher obesa desenvolve SOP, porém mulheres com SOP muito mais frequentemente desenvolvem obesidade, em uma prevalência relatada entre 35% e 60%. Segundo alguns autores, em mulheres que seriam geneticamente predispostas ao desenvolvimento da síndrome, o ganho de peso e a obesidade frequentemente resultariam em manifestações clínicas e bioquímicas da SOP (Figura 2).⁽¹¹⁾



Fonte: Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. Clin Med Insights Reprod Health. 2019; 13:1179558119874042.⁽¹⁾

Figura 2. Alguns mecanismos comuns na associação entre SOP e obesidade

OBESIDADE E SOP: REFLEXOS METABÓLICOS

A maioria das mulheres com SOP tem RI (50% a 90% delas). Embora a origem da RI na SOP não seja completamente entendida, ela está na base da associação entre SOP e distúrbios metabólicos, que incluem dislipidemia, intolerância à glicose, *diabetes mellitus* tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), apneia do sono, aterosclerose subclínica, disfunção vascular, com incremento do risco para doença cardiovascular (DCV). Embora a obesidade por si só também piore a RI e esteja associada aos mesmos distúrbios, a presença da SOP parece tornar mais precoces as alterações metabólicas predisponentes à DCV, em comparação a mulheres de mesma idade e IMC sem a síndrome.⁽¹²⁾

A **resistência à insulina** pode ser definida como uma resposta biológica subnormal à concentração normal de insulina, resultando em aumento compensatório na secreção insulínica pelas células do pâncreas para manter a homeostase da glicose. Fígado, músculos e tecido adiposo apresentam RI, porém os ovários não. Assim, nos ovários, a hiperinsulinemia estimula as células da teca, contribuindo para a elevação da produção androgênica.

O grau de obesidade está positivamente associado com o aumento da RI, porém esta parece se manifestar, pelo menos parcialmente, independentemente da

obesidade, observando-se RI em mulheres magras (30%) e obesas (70%) com SOP.⁽¹²⁾ Quanto aos distúrbios metabólicos, embora presentes em mulheres magras com SOP, quando a obesidade está presente, em especial com centralização da gordura, há piora das manifestações. Os androgênios podem influenciar nessa distribuição, como se houvesse uma “masculinização” na distribuição do tecido adiposo,⁽¹³⁾ o que se associa à deposição de gordura visceral, que tem atividade lipolítica aumentada, com aumento de ácidos graxos livres, que induzem maior RI. Por todos esses dados, pode-se dizer que obesidade e SOP, embora possam ser independentes, são aditivas. Em ambas as situações se verificam alterações metabólicas que se manifestam como dislipidemias, SM, DHGNA, apneia do sono e diabetes, todos considerados fatores de risco para DCVs.

A **dislipidemias**, representadas principalmente por elevações nos níveis séricos de triglicérides e LDL-colesterol e por redução de HDL-colesterol, são consideradas um fator de risco altamente modificável para DCVs, devido principalmente à influência na aterosclerose. Segundo a Sociedade de Excesso Androgênico e SOP (2009), até 70% das mulheres com SOP podem manifestar dislipidemia, provavelmente mediada pela RI, pelo excesso androgênico, mas também por fatores ambientais.^(6,7,8,14)

A **síndrome metabólica** representa um conjunto de fatores de risco (obesidade central, redução do HDL-colesterol e triglicérides séricos aumentados, alteração nos índices glicêmicos e na pressão arterial) que também são fortemente ligados com o desenvolvimento de DCVs (doença coronariana, acidente vascular cerebral, diabetes tipo 2), além de se correlacionarem com a DHGNA e a apneia do sono. A obesidade central é considerada o principal fator causal na SM. Na presença da SOP, os componentes da SM têm prevalência elevada. Um estudo realizado em nosso país mostrou que mulheres jovens com SOP apresentam maior centralização de gordura e geram tromбина mais rapidamente que mulheres com a mesma idade e IMC sem o diagnóstico de SOP, sugerindo que possa haver maior risco de hipercoagulabilidade na população com SOP.⁽¹⁵⁾

A **doença hepática gordurosa** não alcoólica (DHGNA ou NAFLD, do inglês *nonalcoholic fatty liver disease*) é o acúmulo de gordura no fígado (esteatose) não relacionado ao uso de álcool. Estudos sugerem que mulheres com SOP têm risco aumentado de desenvolver DHGNA. Embora as enzimas hepáticas possam ser normais, em mulheres obesas ou com sobrepeso frequentemente há elevação dessas enzimas, que se correlacionam com os níveis de testosterona.⁽¹⁶⁾

A **apneia obstrutiva do sono** apresenta-se com episódios de completa ou parcial obstrução do fluxo de ar, levando à hipóxia intermitente e à alteração crônica do sono. É mais comum em obesas, porém 2,2 vezes mais prevalente na presença de SOP do que em mulheres com o mesmo IMC e idade sem a síndrome. Embora maior concentração de insulina de jejum e hiperandrogenismo sejam sugeridos como preditores da apneia do sono, a triagem para apneia obstrutiva deve ser considerada na SOP para identificar e aliviar os sintomas relacionados, como ronco, despertar não renovado do sono, sonolência diurna e o potencial risco de fadiga, que pode contribuir para os transtornos do humor, uma vez que não há evidências fortes o suficiente para inferir a possibilidade de benefícios metabólicos com o tratamento da apneia.^(3,17)

A DCV inclui infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso: as DCVs são a maior causa isolada de óbito entre as mulheres, respondendo por um terço das mortes. Mulheres com SOP frequentemente apresentam vários fatores de risco para DCV. Embora tais fatores (obesidade, RI, intolerância à glicose ou diabetes tipo 2 e dislipidemia) possam predispor mulheres com SOP à doença cardíaca coronariana, os dados sobre a presença de disfunção endotelial são conflitantes, com provável correlação com RI, concentração sérica de testosterona, proteína C reativa, colesterol total ou baixa concentração de adiponectina. Os resultados conflitantes podem estar relacionados a diferenças metodológicas entre os estudos, porém uma recente metanálise encontrou aumento da incidência de eventos cardiovasculares na presença de SOP, sem distinguir entre doença coronariana ou infarto.^(18,19)

Assim, pode-se concluir que a influência da obesidade e da SOP sobre as alterações metabólicas são independentes e aditivas, sugerindo que a obesidade pode ser maior determinante de distúrbios metabólicos que a SOP.⁽²⁰⁾

OBESIDADE E SOP: REFLEXOS NO TRATAMENTO

O impacto da SOP, da SM e da obesidade é cada vez mais evidente na prática diária, com reflexos no processo reprodutivo, na qualidade de vida, na saúde sexual e profissional e até mesmo na expectativa de vida. Há vários métodos de tratamento da obesidade associada à SOP. Considerando que a redução do peso pode melhorar a sensibilidade à insulina, a perda de peso constitui a primeira linha de tratamento para mulheres com SOP e obesas, recomendando-se alteração no estilo de vida,

com mudança na dieta e na atividade física, tratamentos medicamentosos e, finalmente, cirurgia bariátrica (Figura 3).

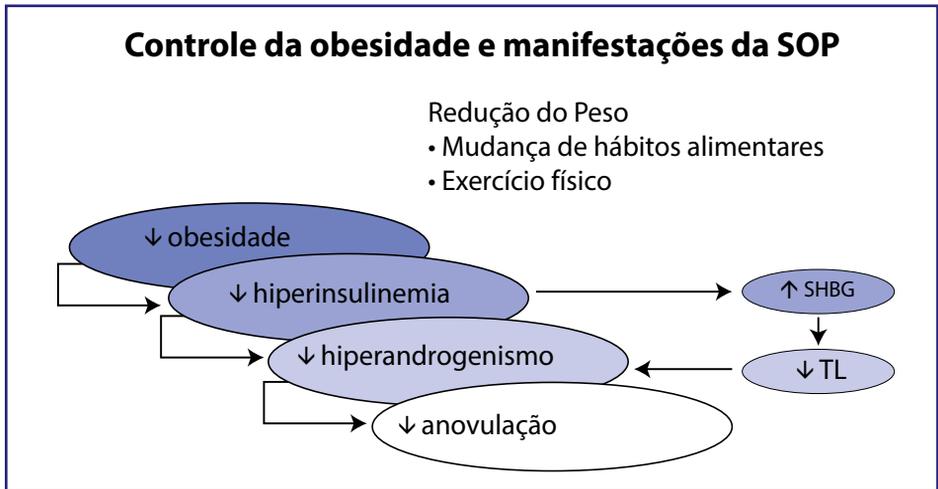


Figura 3. Repercussões da redução na obesidade sobre o hiperandrogenismo e a anovulação

Adequação do estilo de vida: comportamentos no estilo de vida saudável incluem alimentação saudável e atividade física regular, devendo ser recomendados para atingir e/ou manter um peso saudável, e otimizar os resultados hormonais, a saúde geral e a qualidade de vida. A intervenção, preferencialmente por meio de múltiplos componentes, dieta, exercício e estratégias comportamentais, deve ser recomendada sempre que houver excesso de peso, para reduções no peso, na obesidade central e na RI. Há recomendações de que fixar objetivos alcançáveis, como 5% a 10% de perda de peso ao longo de seis meses, produz melhorias clínicas significativas. Fatores psicológicos, como ansiedade e sintomas depressivos, preocupações com a imagem corporal e alimentação desordenada, precisam ser considerados e geridos para otimizar o envolvimento e a adesão às intervenções no estilo de vida, muitas vezes com intervenção de profissionais especializados. Embora faltem evidências para qual a melhor dieta, há subsídios indicando que alimentação e atividade física adequados reduzem a gordura visceral, a sensibilidade à insulina, os níveis de glicose, a pressão arterial e os níveis de triglicérides, além de favorecer a elevação dos níveis de HDL-colesterol, fatores ligados à SM. Também, com a redução da obesidade e da hiperinsulinemia, há redução do hiperandrogenismo tanto por queda na produção ovariana como pela elevação da SHBG, diminuindo manifestações clínicas do hiperandrogenismo e melhorando o padrão ovulatório (Figura

3). Infelizmente, o sucesso dessas medidas não é alto, exigindo outras medidas terapêuticas que incluem agentes sensibilizadores da insulina, medicações para controle da obesidade e, mais recentemente, cirurgia bariátrica, indicados de acordo com as comorbidades.⁽²¹⁻²³⁾

Agentes sensibilizadores de insulina: a metformina, uma biguanida, é o sensibilizador de insulina mais utilizado como ferramenta contra a RI, porém com efeito sobre o peso variável em diferentes estudos da literatura. O mais recente *guideline* de SOP inclui as seguintes recomendações com relação ao uso da metformina:

- Mulheres adultas com SOP, para o tratamento de peso, resultados hormonais e metabólicos;
- Mulheres adultas com SOP com IMC ≥ 25 kg/m², para controle do peso e resultados metabólicos;
- Adolescentes com um diagnóstico claro de SOP ou com sintomas de SOP antes do diagnóstico.

A metformina pode oferecer maior benefício em grupos de alto risco metabólico, incluindo aqueles com fatores de risco para diabetes, tolerância à glicose diminuída ou grupos étnicos de alto risco. A posologia recomendada é extremamente variável, com dose diária de 1.500 a 2.550 mg por dia, divididos em duas a três tomadas. Recomenda-se iniciar com dose baixa e aumentar gradativamente até atingir a dose desejada, com o objetivo de minimizar efeitos colaterais (enjoo, cólica, diarreia), que podem ser motivo de abandono do tratamento. O uso de metformina parece ser seguro a longo prazo, no entanto é necessário considerar que pode associar-se a baixos níveis de vitamina B12.⁽³⁾ Outras medicações do mesmo grupo são menos indicadas (tioglitazonas) ou ainda não há evidências (inositol) para a sua prescrição.⁽³⁾

Drogas antiobesidade: ainda que muitos autores refiram que a perda de peso é a mais efetiva e promissora medida para o tratamento da SOP em mulheres com sobrepeso e obesidade, há poucos agentes disponíveis com indicação específica para promover a redução de peso. Dadas as lacunas em evidências em algumas áreas da SOP, a literatura relevante sobre agentes antiobesidade em outras populações é utilizada para fornecer recomendações. Há diversos agentes classificados como medicamentos antiobesidade em adultos, embora o *status* da aprovação varie entre os países. Esses medicamentos estão sendo cada vez mais utilizados e reco-

mendados em adultos para assistência com perda de peso e manutenção de peso no controle da obesidade em outras populações. Baseado nessas evidências para a população geral, o *guideline* mais recente em SOP recomenda que medicamentos antiobesidade, podem ser considerados para o tratamento da obesidade em adultos com SOP após a intervenção no estilo de vida e que devem seguir as recomendações gerais da população. Para a escolha desses medicamentos, orientam que custo, contraindicações, efeitos colaterais e disponibilidade precisam ser considerados e que a gravidez precisa ser evitada durante o uso desses medicamentos.⁽³⁾

Cirurgia bariátrica: embora a cirurgia bariátrica represente uma excelente alternativa para a perda de peso, sua indicação deve ser preferencialmente para mulheres com obesidade mórbida associada a outros distúrbios metabólicos e não responsiva a tratamentos não cirúrgicos, especialmente em mulheres com desejo de gestação. Há estudos indicando resultados promissores em SOP, com redução de anormalidades metabólicas, melhora do ciclo menstrual, do hirsutismo e até mesmo da fertilidade após a cirurgia.

CONCLUSÃO

A fisiopatologia complexa e a heterogeneidade clínica da SOP contribuíram para a falta de um entendimento claro das interações entre SOP, excesso de peso corporal e distribuição de gordura corporal, porém todos os profissionais de saúde devem estar cientes do aumento da prevalência de distúrbios alimentares na população em geral e de distúrbios alimentares associados à SOP. As taxas de ganho de peso parecem ser mais altas na SOP, sendo referido que o aumento no IMC está associado à prevalência maior de SOP. Mulheres com SOP também parecem ter maior suscetibilidade genética à obesidade. As tendências temporais da prevalência de obesidade na SOP mostram um aumento de 51% nos anos 1990 para 74% nas décadas seguintes. O ganho de peso vem aumentando desde a adolescência, assim como vem aumentando a obesidade central. A obesidade influencia a expressão fenotípica da SOP, exacerbando as características metabólicas, reprodutivas e psicológicas. As anormalidades lipídicas aumentam independentemente na SOP e são exacerbadas pelo excesso de peso. A obesidade central está associada a distúrbios metabólicos mais graves. Por outro lado, a perda de peso reduz a gordura abdominal e a RI e melhora as características clínicas da SOP. Assim, o combate à obesidade deve constituir um objetivo no manejo dessa condição. Futuros estudos são necessários para avaliar tratamentos para a obesidade especificamente na presença de SOP.

REFERÊNCIAS

1. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep;13:1179558119874042.
2. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2841–55.
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602–18.
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29(2):181–91.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–7.
6. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(2):95–109.
7. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012;77(4):295–9.
8. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1073-9.e1-11.
9. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):496–506.
10. Gosman GG, King WC, Schrope B, Steffen KJ, Strain GW, Courcoulas AP, et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1426–31.
11. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):162–8.

- 12.** Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2012;33(5):812–41.
- 13.** Borrueal S, Fernández-Durán E, Alpañés M, Martí D, Alvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1254–63.
- 14.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456–88.
- 15.** de Mendonça-Louzeiro MR, Annichino-Bizzacchi JM, Magna LA, Quaino SK, Benetti-Pinto CL. Faster thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome compared with healthy controls matched for age and body mass index. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1786–90.
- 16.** Huang G, Coviello A. Clinical update on screening, diagnosis and management of metabolic disorders and cardiovascular risk factors associated with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(6):512–9.
- 17.** Balachandran K, Sumilo D, O'Reilly MW, Toulis KA, Gokhale K, Wijeyaratne C, et al. Increased risk of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2019 Feb 1. pii: EJE-18-0693.R2.
- 18.** Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1357–63.
- 19.** de Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, Dieben SW, Helmerhorst FM. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(4):495–500.
- 20.** Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992;41(10):1257–66.

- 21.** Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(2):77–80.
- 22.** Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6364–9.
- 23.** Teede HJ, Joham AE, Paul E, Moran LJ, Loxton D, Jolley D, et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(8):1526–32.

CAPÍTULO 7

GANHO DE PESO NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL: MITO OU REALIDADE

Maria Celeste Osório Wender¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9085-4605>)

Mona Lúcia Dall'Agno^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0002-5424-8090>)

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.

Como citar:

Wender MC, Dall'Agno ML. Ganho de peso na transição menopausal: mito ou realidade. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2019. Cap. 7, p.69-76. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

Ganho de peso acompanhado de aumento de tecido adiposo na região abdominal (distribuição central) é comum em mulheres de meia-idade. Essas mudanças são resultado de diversos fatores. Alterações hormonais e metabólicas inerentes à transição menopausal, com ênfase no hipoestrogenismo, parecem ter um papel definido nas mudanças da composição corporal feminina e suas consequências. Em contrapartida, o avançar da idade determina fatores importantes capazes de comprometer um estilo de vida mais ativo e saudável, além de determinar mudanças comportamentais, podendo resultar em ganho de peso.

Descritores

Climatério; Menopausa; Obesidade; Ganho de peso

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica. Constitui-se em um problema de saúde pública prevenível e de incidência progressiva. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), sua prevalência triplicou desde 1975 no âmbito global, e aproximadamente 40% da população mundial está classificada na faixa de sobrepeso.⁽¹⁾

Acompanhando a tendência mundial, dados recentes evidenciaram aumento significativo na prevalência de sobrepeso e obesidade na população brasileira. Entre as mulheres, atualmente mais da metade (53,9%) têm sobrepeso e, dessas, 20,7% são obesas.⁽²⁾ Observou-se que o aumento da prevalência foi proporcional ao aumento da idade, até os 64 anos.⁽²⁾

Em geral, sabe-se que a obesidade é mais prevalente em mulheres do que em homens⁽³⁾ – há diferenças na proporção, na distribuição e no metabolismo de gordura corporal entre ambos os sexos.⁽⁴⁾ Esse mecanismo não está totalmente claro,⁽³⁾ embora diferenças possam ser percebidas ainda na vida intrauterina ao se avaliarem o tecido subcutâneo e os níveis séricos de hormônios sexuais de fetos do sexo feminino e masculino.⁽⁵⁾ Ao longo da vida, a quantidade de massa magra na composição corporal de mulheres é menor, determinando menor gasto de energia em repouso (menor metabolismo basal) e propiciando o acúmulo de gordura e ganho de peso.⁽⁴⁾ Outros fatores como hábitos de vida e diferenças culturais também parecem influenciar.⁽⁵⁾

Além disso, mulheres na pós-menopausa são mais obesas do que mulheres pré-menopáusicas.⁽⁶⁾ Em média, o ganho ponderal de mulheres entre os 40 e 50 anos pode atingir de 0,25 a 0,7 kg por ano – conforme a literatura –, independentemente do seu peso inicial e de sua etnia.^(7,8) As alterações hormonais (além das gestações) que ocorrem nos diferentes estágios da vida reprodutiva da mulher – diferente dos homens – parecem ser determinantes nesse aspecto.⁽³⁾ A maior causa desse ganho de peso é o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético.⁽⁹⁾

ALTERAÇÕES HORMONAIS E METABÓLICAS NA TRANSIÇÃO MENOPAUSAL

Com base no sistema de estagiamento STRAW+10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop*, 2011), que classifica as etapas da vida reprodutiva da mulher, a transição menopausal se inicia cinco a dez anos antes do último ciclo menstrual (menopausa) e é caracterizada por irregularidade menstrual e flutuações hormonais.⁽¹⁰⁾

Os níveis de estradiol (E2) estão estáveis até dois anos antes da menopausa, seguidos por um declínio acentuado de quatro anos e se estabilizando em níveis baixos dois anos após a última menstruação.⁽¹⁰⁾ Os níveis de hormônio folículo-estimulante também se estabilizam no mesmo período, porém sua variação se inicia antes: cerca de 10 anos antes da menopausa, seus níveis começam a aumentar,

sendo esse processo intensificado nos dois anos antes da última menstruação.⁽¹¹⁾ Além disso, há comprometimento na produção androgênica ovariana.⁽¹⁰⁾

A diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona associados à menopausa causa desequilíbrios na homeostase corporal, incluindo a diminuição da sensibilidade à insulina, modulação da glicose e metabolismo lipídico.⁽⁹⁾

O impacto dos hormônios sexuais foi demonstrado em modelos animais e em humanos, ao se estudarem mulheres submetidas à menopausa cirúrgica.⁽¹⁰⁾ As mudanças abruptas na produção e níveis séricos de estrogênios e androgênios parecem aumentar o risco de ganho de peso.⁽¹⁰⁾ Dados de uma coorte multicêntrica envolvendo diversas etnias, que acompanhou aproximadamente 3 mil mulheres entre 42 e 52 anos de idade, durante um período de nove anos, a fim de caracterizar mudanças biológicas e psicossociais envolvidas na transição menopausal,⁽¹²⁾ mostram que mulheres após a menopausa cirúrgica têm cinco vezes mais risco de desenvolver obesidade quando comparadas às mulheres que ainda estão no período pré-menopáusico. Além disso, o índice de massa corporal (IMC) parece aumentar mais rapidamente em mulheres após a menopausa cirúrgica do que naquelas após a menopausa natural.⁽¹²⁾

Essas alterações hormonais contribuem para a associação da transição menopausal e alterações na composição corporal. Observa-se que o tecido adiposo subcutâneo diminui após a menopausa, enquanto o depósito de tecido adiposo visceral aumenta, resultando em uma distribuição central de gordura (padrão androide).^(11,13,14) Esse depósito de gordura visceral aumenta conforme a transição para a menopausa ocorre, sendo composto por 5% a 8% da gordura corporal total no período da transição menopausal em si e aumentando para 15% a 20% da gordura corporal total no período pós-menopáusico.⁽¹³⁾ Esse aumento persiste mesmo se ajustes forem feitos para a idade, gordura corporal total e nível de atividade física.⁽⁷⁾ Além disso, há perda de massa muscular.^(11,13,14) Devido ao equilíbrio entre o aumento de gordura e a perda de massa magra, o efeito no peso corporal total parece ser mínimo.⁽⁷⁾

Após a estabilização da flutuação hormonal, no período pós-menopáusico tardio, é observada estabilização também na composição corporal.⁽⁸⁾

Outras moléculas parecem estar envolvidas. A distribuição central de gordura nesse período parece favorecer a ação de adipocinas, que, em conjunto com hormônios sexuais, parecem influenciar no controle central do apetite, na homeostase

de energia, na manutenção da massa gorda e na inflamação.⁽¹⁵⁾ Porém, pouco se sabe de que forma se dá essa interação.⁽¹⁵⁾

A grelina, uma adipocina com ação estimulante de apetite e secretada por células gástricas, tem sua ação regulada negativamente pelo estrogênio circulante. Os níveis de grelina estão aumentados em mulheres pós-menopáusicas, o que resulta em aumento do apetite.⁽¹⁶⁾ Outras variáveis influenciam nos níveis e atividade da grelina, como o IMC.⁽¹⁵⁾

Hipotetiza-se também que os níveis circulantes de leptina são influenciados diretamente pelos níveis de estrogênio.⁽¹⁶⁾ O hipoestrogenismo esperado no período menopausal leva à menor sensibilidade à leptina, reduzindo sua ação anorexígena e inibitória do apetite.⁽¹⁶⁾ Ao mesmo tempo, com o aumento do tecido adiposo com o ganho de peso, espera-se que os níveis de leptina também se elevem devido ao aumento na sua secreção pela gordura, porém com ação comprometida em função dos baixos níveis de estrogênio.⁽¹⁶⁾ Essa relação ainda não foi claramente compreendida e comprovada. Não há consenso na literatura que defina se há aumento, diminuição ou manutenção dos níveis dessa adipocina na pós-menopausa,⁽¹⁶⁾ com estudos evidenciando apenas resultados marginalmente significativos e sem significância estatística até o presente momento.⁽⁹⁾

Em relação à adiponectina, principal adipocina reguladora do metabolismo em geral e com papel importante no desenvolvimento da síndrome metabólica, sabe-se que sua concentração é maior em mulheres do que em homens.⁽¹⁶⁾ Níveis de adiponectina estão mais altos em adultos de meia-idade de ambos os sexos. Esse aumento é determinado pela idade e pela adiposidade presente e não parece ter relação com o *status* menopausal.⁽¹⁶⁾

Outras substâncias, como a kisspeptina, parecem ter algum papel no mecanismo do ganho de peso relacionado a alterações hormonais e metabólicas na menopausa, porém são necessários mais estudos a fim de esclarecer essa relação.⁽⁹⁾

INFLUÊNCIA DO ENVELHECIMENTO NO PESO CORPORAL

O envelhecimento é associado ao ganho de peso em ambos os sexos, tornando difícil individualizar o papel da idade e o papel do *status* menopausal no ganho de peso na população feminina.⁽⁷⁾

Apesar da contribuição das flutuações hormonais na transição menopausal no perfil metabólico e na composição corporal, a literatura atual suporta a teoria

de que o ganho de peso em mulheres de meia-idade é resultado, principalmente, das consequências do envelhecimento e de mudanças no estilo de vida inerentes ao avançar do tempo.^(7,17) Esses achados foram observados em estudos transversais e longitudinais.

O estudo SWAN, que incluiu diferentes grupos étnicos, ajustou dados para a idade e outras variáveis, e não evidenciou diferença entre o IMC pré e pós-menopáusicas.⁽¹²⁾ Também foi considerado o impacto da etnia nos resultados, sendo as mulheres brancas e negras as que apresentaram maior ganho de peso.⁽⁸⁾ As mulheres de outras etnias (japonesas e chinesas) tiveram menor ganho de peso durante a transição menopausal.⁽⁸⁾ A média de ganho de peso em três anos de observação foi de 2,1 kg, e ele não foi relacionado ao *status* menopausal.⁽¹⁸⁾

O processo de envelhecimento leva à diminuição da massa corporal magra, reduzindo a taxa metabólica de repouso, o que resulta na diminuição do gasto energético tanto basal quanto total.⁽³⁾ É necessário que a ingestão calórica e a prática de atividade física estejam adequadas a essas mudanças metabólicas para que o balanço energético não seja positivo, o que leva ao aumento de peso corporal total.⁽⁷⁾ A atividade física parece ser a variável independente mais importante relacionada ao peso corporal em mulheres climatéricas e, com o passar da idade, é comum haver uma diminuição nessa prática.⁽⁷⁾

Os distúrbios do sono também contribuem: despertares noturnos por conta dos sintomas vasomotores, alterações de humor, apneia obstrutiva do sono e hipotestosteronismo levam à privação crônica do sono, o que resulta em fadiga no período diurno e diminuição na prática de atividade física.⁽⁷⁾ Dormir 5 horas ou menos por noite foi relacionado a maior ganho de peso corporal do que dormir 7 horas.⁽⁷⁾ Os distúrbios do sono também estão relacionados com a distribuição de gordura corporal na região abdominal – o perfil da expressão gênica do tecido adiposo é alterado, causando uma disruptura no ciclo sono-vigília, alterando os parâmetros do ritmo circadiano e interferindo na qualidade do sono.⁽¹⁹⁾

As alterações de humor, comuns no climatério, também interferem de forma negativa na escolha de um estilo de vida saudável.⁽⁷⁾ A transição menopausal está relacionada a maior risco de desenvolvimento de depressão do que no período pré-menopáusicas.⁽²⁰⁾ Os quadros depressivos são facilitados não apenas pelas flutuações hormonais, mas também são devidos a mudanças relacionadas à saúde, sociais, nas relações familiares (por exemplo, a “síndrome do ninho vazio”), ao trabalho e financeiras, estresse, entre outros.^(20,21) A ansiedade é outra desordem men-

tal prevalente nessa população.⁽²²⁾ Essas alterações são relacionadas ao aumento da ingestão calórica e a um comportamento alimentar muitas vezes compulsivo, que contribuem para o aumento de peso.⁽²³⁾

CONCLUSÃO

O ganho de peso e o aumento de gordura visceral são eventos reais e comuns em mulheres de meia-idade. A maior parte das evidências disponíveis mostra que o ganho de peso e o aumento do IMC estão relacionados com o envelhecimento e que, após ajustes para a idade, a menopausa, como fator independente, não resulta em ganho de peso significativo. As mudanças hormonais inerentes à transição menopausal parecem ser responsáveis apenas por mudanças na composição corporal.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Genève: WHO; 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2018: 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 2018. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.
3. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al.; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15(5):419–29.
4. Lauretta R, Sansone M, Sansone A, Romanelli F, Appetecchia M. Gender in Endocrine Diseases: Role of Sex Gonadal Hormones. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4847376.
5. Power ML, Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr*. 2008;99(5):931–40.

- 6.** Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas*. 2010;66(3):323–6.
- 7.** Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(10):1552–8.
- 8.** Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4(5):124865.
- 9.** Çelik F, Belviranlı M, Okudan N. Circulating levels of leptin, nesfatin-1 and kisspeptin in postmenopausal obese women. *Arch Physiol Biochem*. 2016;122(4):195–9.
- 10.** Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al.; STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–14.
- 11.** Karvonen-Gutierrez C, Kim C. Association of Mid-Life Changes in Body Size, Body Composition and Obesity Status with the Menopausal Transition. *Healthcare (Basel)*. 2016;4(3):E42.
- 12.** Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, Lasley B, Sowers M, Johnston J, et al. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2010;171(11):1203–13.
- 13.** Douchi T, Yonehara Y, Kawamura Y, Kuwahata A, Kuwahata T, Iwamoto I. Difference in segmental lean and fat mass components between pre- and postmenopausal women. *Menopause*. 2007;14(5):875–8.
- 14.** Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*. 2008;32(6):949–58.
- 15.** Karim R, Stanczyk FZ, Brinton RD, Rettberg J, Hodis HN, Mack WJ. Association of endogenous sex hormones with adipokines and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):508–15.

- 16.** Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(1):8–30.
- 17.** Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Seely EW, Murabito JM, et al. Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):236–44.
- 18.** Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004;160(9):912–22.
- 19.** Gómez-Santos C, Saura CB, Lucas JA, Castell P, Madrid JA, Garaulet M. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. *Menopause.* 2016;23(6):682–90.
- 20.** de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;206:174–80.
- 21.** Schreiber DR, Dautovich ND. Depressive symptoms and weight in midlife women: the role of stress eating and menopause status. *Menopause.* 2017;24(10):1190–9.
- 22.** Association Between Anxiety Level, Eating Behavior, and Nutritional Status in Adult Women. *J Am Coll Nutr.* 2019 Aug 1:1-6.
- 23.** Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas.* 2012;71(3):248–56.

CAPÍTULO 8

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO CLIMATÉRIO: MUDANÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DA MULHER CLIMATÉRICA COM E SEM TERAPIA HORMONAL

Luciano de Melo Pompei¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7084-037X>)

Nilson Roberto de Melo² (autor sem identificação do Orcid ID)

César Eduardo Fernandes¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7796-6386>)

¹Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

²Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Pompei LM, Melo NR, Fernandes CE. Influência da obesidade no climatério: mudanças na composição corporal da mulher climatérica com e sem terapia hormonal. In: *Obesidade na mulher*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 8, p.77-85. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

É bastante comum a preocupação das mulheres de que a terapêutica hormonal da menopausa possa propiciar ganho de peso. Todavia, a maioria dos estudos científicos não comprova esta preocupação, geralmente mostrando neutralidade deste tratamento no peso corpóreo. Por outro lado, o tratamento hormonal favorece a distribuição da gordura corpórea respeitando o padrão feminino, enquanto na falta desta terapêutica, haja tendência à centralização da distribuição gordurosa, que corresponde ao padrão androide.

Descritores

Menopausa; Obesidade; Sobrepeso; Terapêutica de reposição hormonal; Distribuição da gordura corporal

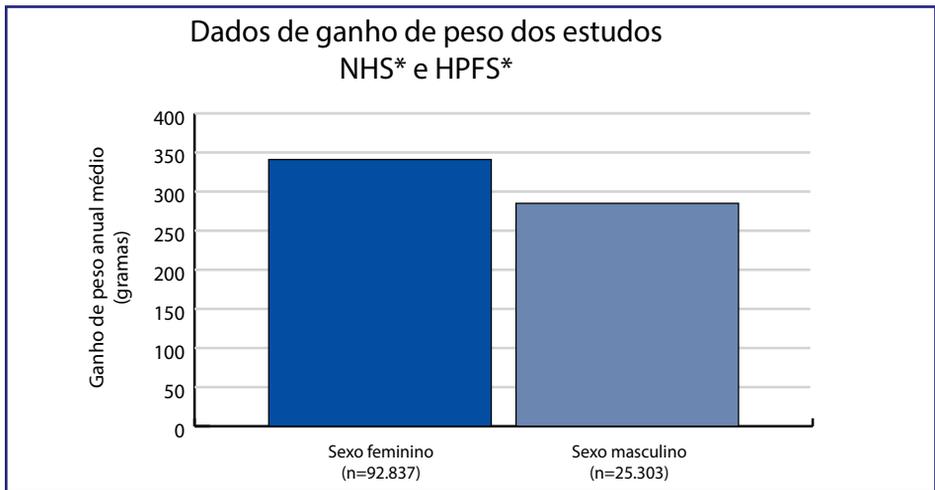
O sobrepeso e a obesidade têm sido encarados como um problema de saúde pública, pois sua prevalência é alta e vem crescendo, e está relacionada a várias doenças crônicas não transmissíveis, como síndrome metabólica, doença cardiovascular, diabetes e até mesmo alguns tipos de câncer, com elevação do custo socioeconômico.⁽¹⁾ No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em 2013 a prevalência de obesidade geral era de 20,7% e a de obesidade abdominal era de 38% na população geral, e ainda maiores para as mulheres, 24,3% e 52%, respectivamente.⁽²⁾

E pior, a obesidade mórbida, ou seja, quando o índice de massa corpórea (IMC) é de 40 kg/m² ou mais, também aumenta, e sua prevalência é maior entre as mulheres, com valores de 1,3% em 2006 em relação a 1,9% em 2017, do que entre os homens, com valores de 0,9% e 1,4%, respectivamente.⁽³⁾

O climatério, em especial a pós-menopausa, são momentos de maior preocupação por parte das mulheres, com percepção de ganho de massa gorda e também porque os riscos de algumas doenças que podem ser agravados pela obesidade naturalmente aumentam com o avançar da idade.

PESO AO LONGO DA VIDA FEMININA E RELAÇÃO COM HORMÔNIOS SEXUAIS

O primeiro ponto de confusão é que, na média, o peso corporal aumenta com o processo de envelhecimento, tanto para mulheres quanto para homens, e naturalmente as mulheres na pós-menopausa tendem, simplesmente por terem mais idade, a pesar mais. Um grande estudo norte-americano, com dados de 92.837 mulheres e de 25.303 homens, mostrou que as mulheres ganharam, em média, 341 g ao ano e os homens, 285 g anuais em suas massas corpóreas (Figura 1).⁽⁴⁾



Fonte: Zheng Y, Manson JE, Yuan C, Liang MH, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Associations of weight gain from early to middle adulthood with major health outcomes later in life. *JAMA*. 2017;318(3):255-69.⁽⁴⁾

* NHS - Nurses' Health Study. ** HPFS - Health Professionals Follow-Up Study.

Figura 1. Ganho médio anual de massa corporal nos sexos feminino e masculino

Um dos mecanismos que se pensa estar envolvido nesse processo e no fato de as mulheres terem tendência mais forte ao ganho de peso seria pelos hormônios sexuais femininos. Nesse caso, a gestação deveria ter papel importante no ganho de peso, em função dos elevados níveis hormonais, e mulheres que gestaram deveriam ter maior massa corporal. Entretanto, um grande estudo norte-americano com mais de 32 mil mulheres que deram à luz duas vezes no período de oito anos do estudo mostrou que, apesar do ganho de peso importante durante a gestação, esse excesso era revertido no primeiro ano após o parto, e o ganho de peso relacionado ao envelhecimento não se modificou pela ocorrência das gestações.⁽⁵⁾

Por outro lado, sabe-se que os esteroides sexuais são importantes moduladores da ingestão alimentar e do balanço energético nos mamíferos. Aparentemente, em modelos animais, o estradiol parece contribuir para a sensação de saciedade. A progesterona, por sua vez, parece não interferir isoladamente, todavia, na presença de estrogênio, estimula o aumento do apetite e a ingestão alimentar.⁽⁶⁾ Na mulher, a ingestão alimentar é menor durante a fase periovulatória, quando os níveis estrogênicos são elevados, e aumenta na fase lútea, especialmente no pré-menstrual, quando os níveis de progesterona são mais altos.^(6,7)

MASSA GORDUROSA VS. DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA

Avaliar apenas o aumento ou não de gordura e sua eventual associação com esteroides sexuais não é suficiente. Parece que muito mais relevante é a questão da distribuição gordurosa. A deposição visceral de gordura, também conhecida como obesidade central, se associa a maiores riscos de doenças, especialmente distúrbios cardiometabólicos.⁽⁸⁾

A marcante diferença de distribuição de gordura entre o sexo feminino e o masculino sugere a presença de efeito dos esteroides sexuais na determinação dessa distribuição. Além disso, o uso de esteroides sexuais em transexuais parece confirmar isso. Transexuais femininos para masculinos tratados com testosterona apresentam mudança progressiva de distribuição de gordura, do padrão ginoide para o androide. Ao contrário, o tratamento com estrogênios em transexuais femininos para masculinos promove deposição de gordura no subcutâneo, com pouco efeito no compartimento visceral.⁽⁸⁾

Mais do que efeito no total de massa gordurosa, a chegada da menopausa parece ter importante efeito na distribuição da gordura corpórea. Um estudo transversal com 1.326 mulheres que tiveram suas composições corpóreas avaliadas por densitometria encontrou que a menopausa tende a aumentar a incidência de obesidade geral e abdominal, em especial, em comparação com as mulheres na menacme.⁽⁹⁾

Outro estudo relevante, com 2.175 mulheres que estavam na menacme, perimenopausa ou pós-menopausa, além de outras 354 na pós-menopausa que recebiam terapia hormonal (TH) de diferentes formas, e que tiveram suas composições corpóreas avaliadas por meio de densitometria, encontrou que a massa gordurosa total e o percentual de tecido gorduroso eram maiores nas mulheres na peri e na pós-menopausa do que naquelas na menacme. Ao se compararem mulheres na mesma faixa etária e com IMC similar, aquelas na peri e pós-menopausa continuaram apresentando maior percentual de gordura do que na menacme. Também havia proporcionalmente mais gordura no tronco e braços na peri e pós-menopausa do que na menacme. Na pós-menopausa, a gordura nos membros inferiores era menor do que na menacme ou perimenopausa, ou seja, a peri e pós-menopausa se associa a uma tendência à centralização da gordura.⁽¹⁰⁾ Dessa forma, parece que os esteroides sexuais apresentam efeito significativo e relevante na distribuição gordurosa.

EFEITO DA TERAPÊUTICA HORMONAL DA MENOPAUSA

Ganho de peso na chegada da menopausa é frequentemente atribuído às alterações hormonais. Entretanto, como se viu anteriormente, o próprio processo de envelhecimento se associa a aumento de peso tanto no sexo feminino quanto no masculino. Tem-se entendido atualmente que a menopausa por si só não seria um desencadeador de ganho de peso.⁽¹¹⁾

Entretanto, parece que o mesmo não se aplica à distribuição do tecido gorduroso. Durante a transição menopausal, parece ocorrer um aumento da deposição visceral de gordura, que propicia a transição do padrão ginoide para o androide de distribuição de gordura.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Quanto ao efeito da terapêutica hormonal da menopausa (TH) no ganho de peso ou na distribuição de gordura, os resultados são bastante variáveis conforme os estudos. Todavia, em termos de efeitos no peso, uma revisão sistematizada da

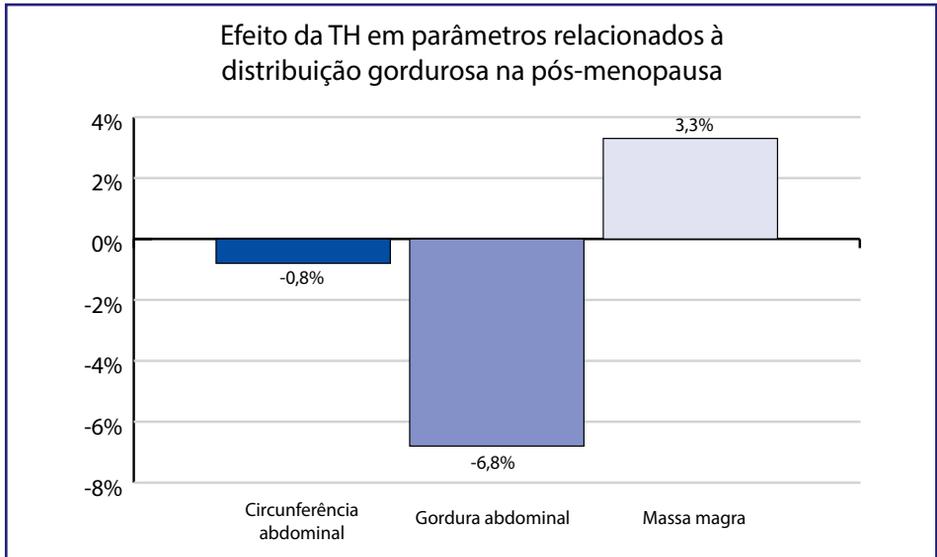
Cochrane Library publicada em 2000 informa não haver evidência de que o uso de estrogênios isolados ou associados a progestagênios tenha efeitos no peso corpóreo em mulheres na pós-menopausa.⁽¹³⁾ Em 2011, os autores declararam ser improvável que algum novo estudo mude sua conclusão publicada em 2000. É interessante notar que, apesar de não evidenciar menor peso em usuárias de TH, o resultado da revisão da Cochrane ajuda a responder à dúvida mais frequente das mulheres antes de iniciar a TH, ou seja, se esse tratamento levaria a ganho de peso; a resposta da Cochrane é “não”.

Por outro lado, um estudo conduzido na região sul do Brasil com 456 mulheres na pós-menopausa encontrou alta prevalência de sobrepeso, 72%, e a obesidade abdominal, definida como circunferência abdominal ≥ 88 cm, ocorreu em 63%. Os autores encontraram na análise multivariada que não usar TH era fator associado a maior prevalência de sobrepeso, portanto, segundo esse estudo brasileiro, a TH seria fator protetor contra o sobrepeso.⁽¹⁴⁾

Apesar de provavelmente não ter efeito em reduzir o peso corpóreo, a TH parece ter, de acordo com a maioria dos estudos, efeito de melhorar a distribuição da gordura corpórea.^(8,11)

Embora relativamente pequeno, um estudo de 1999 avaliou os efeitos da TH em longo prazo, cinco anos, e concluiu que a TH reduziu o acúmulo de massa gordurosa, especialmente no tronco, tendo esse efeito sido mais pronunciado em não obesas do que nas previamente obesas.⁽¹⁵⁾ Na mesma direção, outro estudo pequeno avaliou os efeitos da TH por 36 meses e concluiu que a menopausa se associa a aumento na gordura corporal, especialmente central, com distribuição androide, o que pode ser antagonizado pela TH.⁽¹⁶⁾ Outro estudo de longa duração e com maior amostra concluiu que a TH não se associou a ganho de peso, tampouco a obesidade central.⁽¹⁷⁾

Uma metanálise publicada em 2006 analisou dados agrupados de 107 estudos objetivando verificar os efeitos da TH nos componentes da síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa. Ao todo, foram mais de 33 mil mulheres agrupadas, com tempo médio de seguimento de 1,5 ano. No que concerne à obesidade abdominal, a análise utilizou informação de oito estudos, e o uso de TH se associou à redução da cintura abdominal em 0,8% e de gordura abdominal em 6,8%; paralelamente, observou-se aumento de massa magra em 3,3% (Figura 2). Também ocorreram diminuição da resistência insulínica e melhora de vários parâmetros relacionados à síndrome metabólica.⁽¹⁸⁾



Fonte: Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538-54.⁽¹⁸⁾

Figura 2. Efeito da TH em parâmetros relacionados à distribuição de gordura corporal de acordo com metanálise

Na mesma época, um subestudo do *Women's Health Initiative* (WHI) mostrou que, após três anos de TH estroprogestacional, houve redução da perda de massa magra e da relação entre gordura do tronco e da perna em comparação ao placebo.⁽¹⁹⁾ Entretanto, em publicação posterior, mostrou-se que esse efeito não permaneceu em seis anos de seguimento.⁽²⁰⁾

Um estudo comparando mulheres na menacme, peri e pós-menopausa e com ou sem TH mostrou que aquelas na pós-menopausa com uso de TH apresentam padrão de gordura corporal semelhante ao das mulheres na menacme.⁽¹⁰⁾

Posteriormente, alguns estudos com tamanho amostral relevante mostraram efeitos positivos da TH na distribuição da gordura corpórea. Por exemplo, um estudo coreano com 2.005 mulheres na pós-menopausa, das quais 22% apresentavam síndrome metabólica, concluiu que nesse grupo a TH se associou à diminuição da prevalência da obesidade abdominal.⁽²¹⁾ Outro grande estudo também revelou que mulheres britânicas na pós-menopausa recebendo estrogênio terapia isolada apresentavam menor relação cintura-quadril do que não usuárias de hormônios.⁽²²⁾

Mais recentemente, um estudo com 823 mulheres chinesas na pós-menopausa observou padrão de distribuição de gordura mais favorável em mulheres

usando TH de dose mais elevada do que de doses baixas, o que pode sugerir que o efeito da TH na distribuição de gordura corpórea seja dose-dependente.⁽²³⁾

CONCLUSÃO

As principais evidências indicam que a TH não apresenta efeito significativo na redução de peso corpóreo, tampouco promove ganho de peso ou de massa gordurosa. Entretanto, o hipoestrogenismo da pós-menopausa favorece a redistribuição da gordura corpórea, promovendo mudança de padrão ginoide para androide. A TH, por sua vez, parece favorecer uma distribuição mais favorável, com menor centralização da gordura.

REFERÊNCIAS

1. Lee JW, Choi YE, Kim DW, Lee S, Cho KH. Trends in socioeconomic costs of morbid obesity among Korean adults, 2009-2013: Data from National Health Insurance Service. *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(4):389–93.
2. Martins-Silva T, Vaz JD, Mola CL, Assunção MC, Tovo-Rodrigues L. Prevalências de obesidade em zonas rurais e urbanas no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22:e190049.
3. Malta DC, Silva AG, Tonaco LA, Freitas MI, Velasquez-Melendez G. Tendência temporal da prevalência de obesidade mórbida na população adulta brasileira entre os anos de 2006 e 2017. *Cad Saude Publica.* 2019;35(9):e00223518.
4. Zheng Y, Manson JE, Yuan C, Liang MH, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Associations of weight gain from early to middle adulthood with major health outcomes later in life. *JAMA.* 2017;318(3):255–69.
5. Yakusheva O, Kapinos K, Weiss M. Maternal Weight after Childbirth versus Aging-Related Weight Changes. *Womens Health Issues.* 2017;27(2):174–80.
6. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas.* 2012;71(3):248–56.
7. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav.* 1995;58(6):1067–77.

- 8.** Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359–404.
- 9.** Goh VH, Hart WG. Excess fat in the abdomen but not general obesity is associated with poorer metabolic and cardiovascular health in premenopausal and postmenopausal Asian women. *Maturitas.* 2018;107:33–8.
- 10.** Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(3):145–50.
- 11.** Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–50.
- 12.** Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al.; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012;15(5):419-29.
- 13.** Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001018.
- 14.** Gravena AA, Brischiliari SC, Lopes TC, Agnolo CM, Carvalho MD, Pelloso SM. 4. Gravena AA, Brischiliari SC, Lopes TC, Agnolo CM, Carvalho MD, Pelloso SM. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. *BMC Womens Health.* 2013;13(1):46.
- 15.** Kristensen K, Pedersen SB, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B. Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese postmenopausal women. *J Endocrinol.* 1999;163(1):55–62.
- 16.** Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas.* 2001;39(2):125–32.
- 17.** Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA.* 1996;275(1):46–9.

- 18.** Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538–54.
- 19.** Chen Z, Bassford T, Green SB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition – a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women’s Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(3):651-6.
- 20.** Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, LaCroix AZ, Bassford T, Lewis CE, Jackson RD, Tylavsky FA, Chen Z. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women’s Health Initiative hormone trials. *Menopause.* 2011;18(1):44-52.
- 21.** Kim SM, Kim SH, Lee JR, Jee BC, Ku SY, Suh CS, et al. The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women. *Climacteric.* 2011;14(1):66–74.
- 22.** Kwok S, Canoy D, Soran H, Ashton DW, Lowe GD, Wood D, et al. Body fat distribution in relation to smoking and exogenous hormones in British women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):828–33.
- 23.** Deng Y, Xue W, Wang Y, Zhu S, Ma X, Sun A. Effects of different menopausal hormone replacement regimens on body composition in Chinese women. *Climacteric.* 2018;21(6):607–12.

CAPÍTULO 9

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO CLIMATÉRIO: RISCO CARDIOVASCULAR, CÂNCER E OBESIDADE NA PÓS-MENOPAUSA

Lucia Helena Simões da Costa Paiva¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4796-2429>)

Anna Valéria Gueldini de Moraes¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5886-335X>)

¹ Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Costa Paiva LH, Moraes AV. Influência da obesidade no climatério: risco cardiovascular, câncer e obesidade na pós-menopausa. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 9, p.86-105. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial complexa cuja incidência está aumentando, constituindo-se hoje uma epidemia mundial. Está associada a uma série de desfechos negativos para a saúde feminina, como aumento no risco de doenças cardiovasculares e de alguns tipos de câncer. Além do aumento do índice de massa corporal (IMC), um aumento na gordura visceral (abdominal) está ligado a aumento na resistência à insulina, diabetes e doenças inflamatórias. Mulheres com IMC superior a 29 kg/m² na pós-menopausa apresentam aumento de até quatro vezes nas mortes cardiovasculares. Mesmo com um IMC normal, o aumento da gordura abdominal eleva a ocorrência de distúrbios metabólicos. O tecido adiposo de indivíduos obesos produz ocitocinas inflamatórias e mediadores, criando um ambiente pró-oncogênico que promove a invasão do câncer e metástases. Independentemente do uso de terapia hormonal, a obesidade por si aumenta o risco de câncer de mama. Estudos mostram que a obesidade está associada ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, incluindo o subtipo positivo para receptores de estrogênio. Além disso, o aumento da adiposidade tem sido correlacionado com o maior tamanho do tumor, a positividade do linfonodo tumoral e o mau prognóstico do câncer de mama. Ademais, a obesidade pode interferir com a resposta ao tratamento oncológico. A identificação de mulheres com aumento de gordura abdominal e a orientação de mudanças no estilo de vida, reeducação

alimentar, prática de exercícios físicos e um acompanhamento com equipe multidisciplinar são as melhores formas de prevenir os efeitos da obesidade na saúde feminina, reduzindo o aparecimento de futuras doenças e evitando o desenvolvimento de diversas complicações.

Descritores

Obesidade; Climatério; Sistema cardiovascular; Menopausa; Neoplasias; Pós-Menopausa

HIGHLIGHTS

A obesidade é a epidemia do mundo moderno e se associa a desfechos de saúde desfavoráveis para as mulheres climatéricas, como aumento do risco cardiovascular e aumento do risco de câncer.

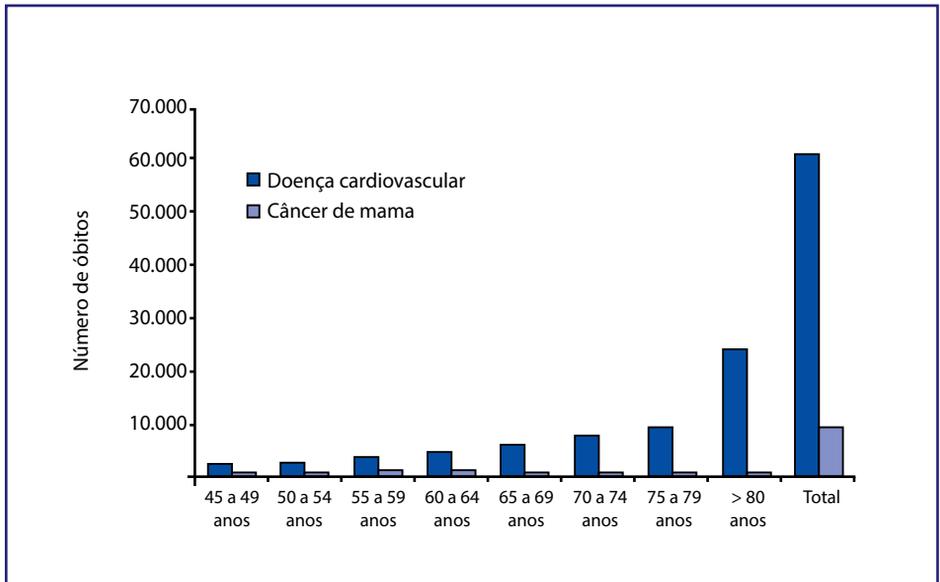
INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, resultado de uma complexa combinação de fatores biológicos, comportamentais, socioculturais, ambientais e econômicos, cujo avanço tem se dado de forma acelerada em todo o mundo nos últimos anos. A epidemia de sobrepeso/obesidade já afeta 39% da população mundial adulta. Algumas estimativas indicam que o excesso de peso é a segunda causa de morte no mundo, perdendo apenas para as doenças associadas ao tabagismo.⁽¹⁾ No Brasil, não é diferente. Dados recentes das pesquisas Vigitel Brasil da Saúde Suplementar mostraram um aumento da prevalência da obesidade no Brasil de 67,8%, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. Ainda de acordo com tais pesquisas, mais da metade da população adulta brasileira está com sobrepeso e a obesidade acomete 20% das pessoas adultas, sendo mais prevalente entre as mulheres.^(2,3)

O estrogênio desempenha um papel vital no armazenamento e na distribuição da gordura corporal. Antes da menopausa, o estrogênio deposita gordura preferencialmente nas coxas, quadris e glúteos. Na perimenopausa e após a menopausa, a queda nos níveis estrogênicos leva a um aumento na gordura corporal total, principalmente de distribuição central.⁽⁴⁾ As mulheres na pós-menopausa têm risco maior de hipertensão, alterações lipídicas pró-aterogênicas,

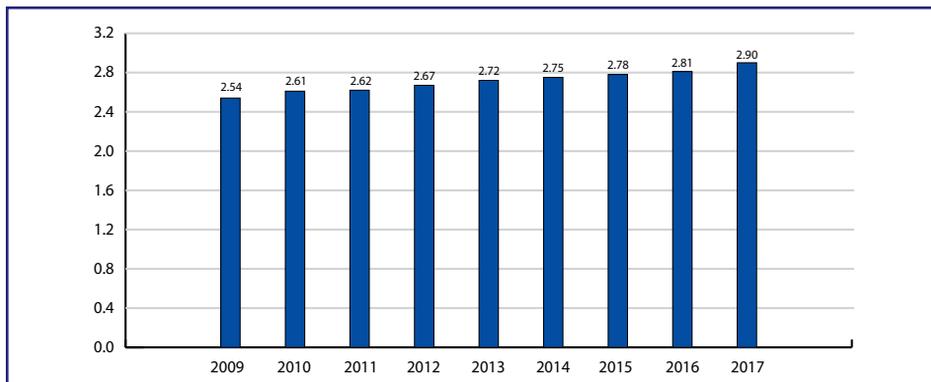
diabetes e doença cardiovascular (DCV) grave em comparação com as mulheres na pré-menopausa. O aumento na gordura visceral (abdominal) está ligado a aumento na resistência à insulina, diabetes e doenças inflamatórias. A obesidade central, em particular, resulta em várias consequências metabólicas adversas. Dado que a DCV é a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa, a importância do controle de peso na meia-idade não pode ser subestimada (Figuras 1 e 2). Além disso, o ganho de peso na meia-idade contribui para outros riscos à saúde, incluindo câncer, artrite, distúrbios de humor e disfunção sexual.^(5,6)

Considerando que a menopausa ocorre em média aos 51 anos de idade^(7,8) e que a expectativa média de vida das mulheres brasileiras, semelhante aos países desenvolvidos, é de aproximadamente 80 anos,⁽⁹⁾ as mulheres vivem hoje quase metade das suas vidas em pós-menopausa. Portanto, é necessário entender melhor se e como a menopausa está relacionada com a obesidade para direcionar melhor as intervenções voltadas a políticas de saúde nessa fase da vida.



Fonte: Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2018: 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 2018. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.⁽³⁾

Figura 1. Mortalidade por doença cardiovascular e por câncer de mama em mulheres no Brasil



Fonte: Adaptada de Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: 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 2018*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.⁽⁸⁾

Figura 2. Mortalidade proporcional não ajustada por câncer de mama em mulheres brasileiras

OBESIDADE E RISCO CARDIOVASCULAR NA MULHER NA PÓS-MENOPAUSA

As mulheres na pós-menopausa são propensas a alterações metabólicas resultantes, em parte, de uma mudança da gordura subcutânea para a gordura visceral intra-abdominal. A obesidade e o aumento da gordura corporal central, particularmente a gordura visceral, estão associados a consequências metabólicas adversas e a um risco aumentado de DCV, que é a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa (Figura 1).⁽¹⁰⁾ As mulheres de meia-idade obesas também apresentam maior probabilidade de relatar sintomas vasomotores mais frequentes e/ou mais severos e sintomas de disfunção sexual.^(11,12)

Mulheres obesas na pós-menopausa têm um risco geral de mortalidade mais alto, com um aumento de até quatro vezes nas mortes cardiovasculares naquelas com índice de massa corporal (IMC) superior a 29 kg/m².⁽¹³⁾ Sabe-se que os efeitos metabólicos adversos do excesso de adiposidade aumentam o risco de doença cardiometabólica. Os mecanismos propostos incluem o desenvolvimento de dislipidemia e resistência à insulina, secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias e superativação do sistema nervoso simpático.⁽¹⁴⁾

O fato de a menopausa contribuir ou não para a deterioração do perfil metabólico independente do envelhecimento cronológico tem sido objeto de muitos

estudos.⁽¹⁵⁾ A transição menopáusica está associada a um ganho de peso significativo (2 a 2,5 kg em média a cada três anos), que não difere do que ocorre em mulheres na pré-menopausa de idade semelhante. Além das mudanças no ambiente hormonal, muitos fatores/mecanismos potenciais foram implicados no acúmulo de massa gorda em mulheres climatéricas. Entre esses estão o próprio processo de envelhecimento,⁽¹⁵⁾ a diminuição dos níveis de atividade física⁽¹⁶⁾ e a sarcopenia (perda de massa muscular magra), o que pode diminuir a taxa metabólica de repouso.⁽¹⁷⁾ A diminuição dos níveis de estrogênio endógeno pode modular a quantidade e a distribuição de gordura e resultar em maior gordura corporal total e no aumento da quantidade de gordura central em mulheres na pós-menopausa.⁽¹⁸⁾ Concomitantemente, há aumento na adiposidade abdominal e diminuição no gasto de energia, fenômenos que podem explicar o maior risco de síndrome metabólica (SM) e aumentos de colesterol e triglicérides, culminando em risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares.

Vários estudos estabeleceram associações entre a menopausa, o envelhecimento e os diferentes tipos de obesidade. Os critérios utilizados para definir mulheres na pré e pós-menopausa e a heterogeneidade de medidas utilizadas entre os estudos para avaliar as alterações da quantidade e distribuição de massa gorda são muito heterogêneos, dificultando a comparação entre os resultados obtidos.⁽¹⁹⁾

Estudos transversais demonstraram que, em comparação com as mulheres na pré-menopausa, as mulheres na pós-menopausa têm significativamente obesidade mais visceral⁽²⁰⁾ e SM.⁽²¹⁾ No entanto, ainda não está claro se esses processos progredem mais rapidamente durante a transição menopausal ou no período pós-menopausa.⁽²²⁾

Estudos longitudinais que acompanharam mulheres na pré-menopausa e compararam alterações na adiposidade visceral entre aquelas que progrediram e não progrediram para menopausa observaram avanços significativos na adiposidade visceral^(10,23) e na prevalência de SM entre aquelas que se tornaram pós-menopáusicas durante o período do estudo. Esses achados sugerem que as mudanças na distribuição de gordura corporal parecem que se iniciam já na transição menopausal.^(10,23,24)

A SM também é frequente em mulheres obesas na pós-menopausa. Essa síndrome é definida como uma associação de fatores de risco cardiovasculares bem estabelecidos, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, entre outros, com a deposição central de gordura e a resistência à insulina. Do ponto de vista epi-

demiológico, é responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular, estimada em 2,5 vezes. Apesar dos diferentes critérios e parâmetros para o diagnóstico da SM [Organização Mundial da Saúde (OMS), *Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) e *International. Diabetes Federation (IDF)*] (Tabela 1), cada componente individual da síndrome constitui um risco independente para DCV. Inclui a presença de obesidade abdominal com aumento da circunferência da cintura, baixos níveis de HDL, triglicérides elevados, pressão sanguínea alta e glicemia elevada.⁽²⁵⁾

Tabela 1. Critérios diagnósticos da síndrome metabólica

CRIITÉRIOS	OMS ALT GLICEMIA + 2 FATORES	NCEP/ATP III 3 OU + FATORES	IDF ↑CINTURA + 2 FATORES
Cintura/Quadril	>0,85	-	-
Cintura	-	>88 cm	>80 cm
Triglicérides	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
HDL-colesterol	<39 mg/dL	<50 mg/dL	<50 mg/dL
Pressão arterial	≥140/90 mmHg	≥135/85 mmHg	≥135/85 mmHg
Glicemia	≥110 mg/dl ou ≥140 TOTG	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL

Fonte: Adaptada de Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2007;88(Supl 1):1-19.⁽²⁶⁾

Devido à perda dos efeitos protetores do estrogênio, a menopausa aumenta significativamente o risco cardiometabólico, promovendo maior incidência de DCV e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), principais causas de morte entre mulheres em idade avançada.⁽²⁷⁾ Pesquisas demonstraram que a perda da sinalização de receptor de estrogênio alfa (ER α), em particular, aumenta a adiposidade,⁽²⁸⁾ a resistência à insulina e a inflamação,⁽²⁹⁾ um meio metabólico que costuma preceder o desenvolvimento da aterosclerose. Esses insultos sobrepostos levam a um círculo vicioso de estresse oxidativo e inflamação na parede vascular que pode modular a sinalização estrogênio-ER, prejudicar a função vascular e iniciar a aterosclerose.⁽³⁰⁾ Esse conjunto de fatores aumenta o risco cardiovascular em mulheres obesas.

OBESIDADE E RISCO DE CÂNCER

OBESIDADE E CÂNCER DE MAMA NO CLIMATÉRIO

O tecido adiposo de indivíduos obesos produz citocinas inflamatórias e mediadores, criando um ambiente pró-oncogênico que promove a invasão do câncer e metástases.⁽³¹⁾ A obesidade está associada ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, incluindo o subtipo positivo para ER. Independentemente do uso de terapia hormonal (TH), a obesidade por si aumenta o risco de câncer

de mama.⁽³²⁾ Com base no acompanhamento pós-julgamento dos ensaios clínicos da *Women's Health Initiative* (WHI), Neuhouser *et al.* relataram que a associação positiva entre obesidade, medida por meio do IMC, e risco de câncer de mama na pós-menopausa não variou com o uso de TH.⁽³³⁾ Uma metanálise de 34 estudos, incluindo 23.909 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, mostrou que cada aumento de 5 kg/m² no IMC eleva o risco de câncer de mama em 12% [risco relativo (RR): 1,12; IC de 95%: 1,08 a 1,16] ($p < 0,0001$).⁽³⁴⁾

A forte associação entre obesidade e câncer de mama RE-positivo na pós-menopausa, comparado ao risco de câncer de mama RE-negativo, aponta para a importância do meio estrogênico da obesidade.⁽³⁵⁻³⁷⁾

O risco de câncer de mama pós-menopausa na obesidade está associado ao aumento da circulação de estradiol livre e total, estrona e testosterona. A hiperinsulinemia reduz a ligação aos hormônios sexuais a globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG), aumentando a biodisponibilidade do estrogênio e, conseqüentemente, o risco de câncer de mama. O receptor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1R) é frequentemente superexpresso no câncer de mama e é um potente mitógeno na mama, sendo postulado que o aumento dos níveis de insulina circulante e do IGF-1 na obesidade pode ter uma contribuição importante no aumento do risco de câncer de mama e na mortalidade em obesas. Na mulher obesa, a proporção entre adiponectina e leptina no tecido adiposo está diminuída. Isso pode estar relacionado aos efeitos da leptina para regular positivamente o estrogênio e as vias de sinalização da insulina. Níveis elevados de leptina no soro e nos tumores estão associados ao carcinoma mamário de pior prognóstico, enquanto a adiponectina reduzida na obesidade também constitui um fator de risco adicional.⁽³⁸⁾

Evidências recentes indicam que as mulheres com IMC normal, mas com aumento de gordura corporal apresentam risco elevado de câncer de mama. As mulheres podem ser obesas e não apresentar alterações metabólicas (por exemplo, resistência à insulina e hiperlipidemia). Por outro lado, as mulheres podem ser magras e metabolicamente doentes. Além disso, a capacidade do IMC em prever a saúde metabólica difere entre indivíduos de diferentes raças e etnias. O risco de câncer de mama invasivo para aquelas que se apresentavam nos quartis superiores de gordura corporal total foi de 1,89 (IC de 95%: 1,21 a 2,95).⁽³⁹⁾ Especificamente, o excesso de gordura corporal está associado à hipertrofia dos adipócitos. Em mulheres com IMC normal, a hipertrofia dos adipócitos da mama se correlaciona com a inflamação do tecido adiposo branco, níveis elevados de aromatase e aumento dos níveis cir-

culantes de leptina.⁽⁴⁰⁾ Além disso, a resistência à insulina é uma consequência bem conhecida do excesso de gordura corporal.⁽⁴¹⁾ Em mulheres na pós-menopausa com IMC normal, níveis elevados de insulina têm sido associados a um risco aumentado de câncer de mama.⁽⁴²⁾ Um recente estudo prospectivo de longo prazo de mulheres na pós-menopausa com IMC normal evidenciou associação entre níveis de gordura corporal relativamente altos a um risco elevado de câncer de mama invasivo. Especificamente, houve aumento de 56% no risco de desenvolver câncer de mama ER-positivo por aumento de 5 kg na gordura do tronco, apesar do IMC normal.⁽³⁹⁾

A obesidade também tem se mostrado associada a maior risco de câncer de mama RE-negativo pré-menopáusicas^(22,26-30) e de tumores triplo-negativos na maioria dos estudos.^(22,33-38) A associação entre a obesidade e o risco de tumores de mama triplo-negativos é complexa. Cânceres de mama triplo-negativos não apresentam expressão de RE, receptor de progesterona (PR) e receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e apresentam um curso muito agressivo da doença. Dada a complexidade dos estudos epidemiológicos, é importante incluir medidas biológicas da doença metabólica, em vez de apenas considerar o IMC. A insulina, a inflamação dos tecidos e a sinalização de citocinas parecem ser os fatores determinantes do tumor de mama triplo-negativo agressivo. Para esse fim, biomarcadores que refletem a resistência à insulina (por exemplo, avaliação da hemoglobina glicada), inflamação do tecido [por exemplo, razão leptina/adiponectina, razão interleucina (IL) 6 e 8] ou um microambiente tecidual obeso (por exemplo, macrófagos teciduais) composição de colágeno) podem fornecer maior percepção mecanicista da biologia desse tipo de tumor.⁽⁴³⁾

OBESIDADE E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO NO CLIMATÉRIO

Uma metanálise de 30 estudos prospectivos mostrou um RR geral de 1,54 de câncer de endométrio (IC de 95%: 1,47 a 1,61) para cada aumento de 5 kg/m² no IMC e um RR de 1,27 (IC de 95%: 1,17 a 1,39) para cada 10 cm de aumento na circunferência da cintura.⁽⁴⁴⁾ Ao se analisarem tipos específicos de câncer de endométrio, o peso foi um fator de risco particularmente forte para o câncer de endométrio tipo 1, que é o tipo mais comum e consiste principalmente de adenocarcinomas de endométrio. A partir de uma análise conjunta de 10 estudos de coorte e 14 estudos de caso-controle, Setiawan *et al.*⁽⁴⁵⁾ relataram um RR de 1,45 para câncer endometrial tipo 1 em mulheres com excesso de peso (IC de 95%: 1,37 a 1,53), RR de 2,52 em mulheres com obesidade classe 1 (IC de 95%: 2,35 a 2,69), RR de 4,45 em mulheres

com obesidade classe 2 (IC de 95%: 4,05 a 4,89) e RR de 7,14 em mulheres com obesidade classe 3 (IC de 95%: 6,33 a 8,06) em comparação com mulheres com peso normal.

OBESIDADE E CÂNCER DE OVÁRIO

Evidências de mais de 10 estudos prospectivos e mais de 20 estudos caso-controle indicam uma associação positiva entre o IMC e o risco de câncer epitelial de ovário. Com base em uma análise conjunta de 47 estudos, entre as não usuárias de TH, as mulheres com sobrepeso tiveram um RR de aproximadamente 1,1, enquanto as mulheres obesas tiveram RR de aproximadamente 1,2 em comparação às mulheres com peso normal.⁽⁴⁶⁾ O aumento de peso estaria associado ao aumento de 3% na incidência de câncer de ovário por década. Não houve associação entre usuárias de TH.

OBESIDADE E OUTROS TIPOS DE CÂNCER

O excesso de peso corporal está associado ao desenvolvimento de pelo menos 13 tipos diferentes de câncer, incluindo de mama, cólon e reto, endometrial, esofágico (adenocarcinoma), vesícula biliar, gástrico, rim (célula renal), fígado, mieloma múltiplo, ovário, pâncreas e tireoide.⁽³¹⁾

CÂNCER COLORRETAL

Uma metanálise de 30 estudos prospectivos de Larsson e Wolk⁽⁴⁷⁾ relatou que, para cada aumento de 5 kg/m² no IMC, o risco de câncer colorretal em mulheres aumentava 12% (RR: 1,12; IC de 95%: 1,07 a 1,18). Uma análise conjunta de Matsuo *et al.*⁽⁴⁸⁾ que combinou dados de oito grandes estudos prospectivos de coorte também observou uma tendência significativa no risco de câncer colorretal em mulheres com aumento do IMC (P na tendência 0,032). Para cada aumento de 1 kg/m² no IMC, a taxa de risco ajustada foi de 1,02 (IC de 95%: 1,00 a 1,03).

CÂNCER DE TIREOIDE

Existem evidências de mais de 20 estudos prospectivos e de 10 estudos caso-controle, indicando uma relação causal positiva entre IMC e risco de câncer de tireoide. O RR para cada 5 kg/m² de IMC foi de 1,04 em mulheres, estatisticamente significativa, conforme estimado em uma metanálise de 22 estudos prospectivos.⁽⁴⁹⁾ O risco

aumentou significativamente com o aumento da adiposidade no início da idade adulta (RR 1,13 por 5 kg/m²), e associações foram observadas para carcinomas papilares (o tipo mais comum de câncer de tireoide), foliculares e anaplásicos, mas não para carcinomas medulares e carcinomas de tireoide.⁽⁴⁹⁾ A incidência de câncer de tireoide está aumentando significativamente⁽⁵⁰⁾ e, embora a detecção precoce certamente tenha um papel importante nisso, é possível que o aumento da obesidade também esteja contribuindo para esse aumento.⁽⁵¹⁾

CÂNCER DE ESÔFAGO

Evidências de mais de 20 estudos prospectivos e casos-controle indicam uma associação positiva entre o IMC e o risco no câncer de esôfago.⁽³⁴⁾ Comparado com o IMC abaixo de 25, o RR foi de cerca de 4,6 para mulheres com IMC acima de 40 com base em dados agrupados de 12 estudos.⁽⁵²⁾ A adiposidade abdominal foi avaliada em vários estudos prospectivos, e associações positivas com adenocarcinoma de esôfago foram observadas em várias medidas (incluindo a circunferência da cintura).^(53,54) Uma metanálise de cinco estudos de coortes prospectivos mostrou aumento significativo do risco com o aumento da circunferência da cintura,⁽⁵⁵⁾ consistente com aumento da pressão intra-abdominal e refluxo⁽⁵⁶⁾ como mecanismos para essa associação.

CÂNCER HEPÁTICO

Existem evidências de mais de 50 estudos prospectivos e estudos caso-controle de que o IMC está positivamente associado ao risco de carcinoma hepatocelular (CHC) ou câncer de fígado em geral.⁽³⁸⁾ Essa associação foi relatada em estudos dos Estados Unidos, Europa e Ásia. Em uma metanálise de 26 estudos prospectivos de coorte da população geral,⁽⁵⁷⁾ o RR foi de 1,2 para mulheres com sobrepeso e de 1,8 para mulheres com obesidade, em comparação com mulheres com peso normal. A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a doença hepática mais comum no mundo e está fortemente ligada à obesidade.⁽⁵⁸⁾ O DHGNA pode levar a cirrose e, finalmente, ao CHC. O aumento de sua prevalência pode estar relacionado ao aumento do DM2 e obesidade e, finalmente, ao aumento da incidência de câncer de fígado.⁽⁵⁹⁾ Em pacientes com hepatite viral (B e C), que é fator de risco bem conhecido para CHC, a obesidade pode aumentar ainda mais o risco de câncer de fígado, principalmente associado com hepatite C.⁽⁶⁰⁾

CÂNCER DE VIAS BILIARES

Estudo de metanálise mostra um corpo substancial de evidências de 10 estudos prospectivos e uma metanálise de 12 estudos prospectivos e 8 casos-controle, indicando uma

relação dose-resposta estatisticamente significativa entre IMC e risco de câncer de vias biliares. O RR foi em torno de 1,2 para sobrepeso e de aproximadamente 1,6 para obesidade estimada na metanálise.⁽⁵⁰⁾ Para cânceres do ducto biliar, a evidência é inconsistente, com poucos estudos separando cânceres de ducto biliar intra-hepático e extra-hepático.

CÂNCER GÁSTRICO (CÁRDIA)

Helicobacter pylori é uma causa conhecida de câncer gástrico na cárdia. Estudos demonstraram que *H. pylori* é mais prevalente em indivíduos obesos e que a erradicação com antibióticos está associada ao ganho de peso.⁽⁶¹⁾ Evidências de 20 estudos prospectivos e estudos caso-controle também indicam uma relação dose-resposta positiva estatisticamente significativa entre IMC e tal risco. A partir de metanálise de sete estudos, o RR foi em torno de 1,2 para indivíduos com sobrepeso e foi de aproximadamente 1,8 para obesidade, comparado com o peso normal.⁽⁶²⁾ Por outro lado, nenhuma associação foi observada para câncer não cárdia gástrico.

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA RESPOSTA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO CLÍNICO

As doses de quimioterapia e radiação em pacientes obesos têm sido motivo de controvérsia. As comorbidades em pacientes obesos com câncer de mama historicamente levaram à redução da dose de quimioterapia. Muitos centros limitam rotineiramente a área da superfície corporal para cálculos da dosagem de quimioterapia para reduzir a toxicidade, mas a intensidade reduzida da dose da quimioterapia adjuvante tem sido associada a piores resultados.⁽³⁷⁾ Uma pesquisa de prática oncológica revelou que uma subdosagem quimioterápica consistente em pacientes obesos e as reduções de dose na terapia de radiação limitam a eficácia e o resultado do tratamento.⁽⁶³⁾ Uma análise retrospectiva não identificou excesso de toxicidade em pacientes obesos com câncer de mama que receberam quimioterapia adjuvante em comparação com pacientes não obesos. As mulheres obesas que receberam doses reduzidas de quimioterapia tiveram pior sobrevida.⁽⁶⁴⁾ As diretrizes da *Society of Clinical Oncology* recomendam o uso do peso corporal real no cálculo da dosagem de quimioterapia, independentemente do IMC.⁽⁶⁵⁾

DISCUSSÃO

O crescimento econômico, a urbanização e a mudança nos padrões de consumo são alguns aspectos que explicam o crescente aumento do sobrepeso. Relatórios

nacionais apontam que muitas famílias têm deixado de consumir pratos tradicionais e aumentado a ingestão de alimentos ultraprocessados e de baixa qualidade nutricional.^(2,3)

A obesidade, principalmente na presença de aumento da gordura visceral, mesmo com um IMC normal, aumenta o risco de várias consequências metabólicas adversas à saúde, incluindo DM2, dislipidemia e hipertensão.⁽⁶⁵⁾ Com o hipoestrogenismo da pós-menopausa, as mulheres ficam mais propensas a alterações metabólicas resultantes, em parte, de uma mudança na distribuição de gordura, com maior acúmulo de gordura visceral intra-abdominal. A obesidade e o aumento da gordura corporal central, particularmente a gordura visceral, estão associados a consequências metabólicas adversas e a um risco aumentado de DCV, que é a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa.

A obesidade também aumenta o risco de certos tipos de câncer, incluindo câncer de mama e uterino.⁽⁶⁷⁾ Além disso, de acordo com um grande estudo prospectivo de adultos norte-americanos, o risco de morte por todos os cânceres combinados foi aproximadamente 62% maior em mulheres com IMC maior ou igual a 40 kg/m² em comparação com mulheres com peso normal.⁽⁶⁸⁾

Nos países ocidentais, a incidência de câncer de mama aumentou mais de 30% nos últimos 25 anos. Embora isso seja atribuído em parte às mudanças nos padrões reprodutivos e nos métodos aprimorados de detecção, esse aumento também pode refletir a crescente prevalência de obesidade e inatividade física na população.⁽⁶⁹⁾

A obesidade tem sido considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer de mama na pós-menopausa, como acontece com outros tumores. Uma metanálise de estudos observacionais prospectivos revelou essa relação, concluindo que há um risco aumentado de 12% de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa para cada aumento de 5 kg/m² no IMC.⁽³⁴⁾

O aumento da adiposidade tem sido correlacionado com o maior tamanho do tumor, a positividade do linfonodo tumoral e o mau prognóstico do câncer de mama.⁽⁷⁰⁾ A obesidade afeta muitas características do câncer, incluindo instabilidade genômica, alterações metabólicas teciduais, propriedades alteradas da matriz extracelular, desregulação da morte celular, sistema imunológico e angiogênese.⁽⁷¹⁾

Diante de todas as consequências negativas da obesidade, os médicos que cuidam de mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa devem rastrear rotineiramente a doença e oferecer aconselhamento adequado sobre controle de peso a

todas aquelas que apresentarem IMC aumentado, mesmo quando não procurados especificamente pelo paciente devido a obesidade. Embora os serviços especializados não estejam disponíveis para muitas pacientes, um programa ideal de controle de peso deve ser constituído de uma intervenção comportamental multicomponente, que inclui mudanças nos hábitos alimentares, atividade física e apoio psicológico para ativar essas mudanças comportamentais. As intervenções para perda de peso são mais bem executadas com uma abordagem em equipe, envolvendo médicos, psicólogos comportamentais, nutricionistas e especialistas em exercícios.⁽⁶³⁾

CONCLUSÃO

O ganho de peso e o aumento da gordura visceral são problemas comuns em mulheres climatéricas e estão associados a aumento do risco cardiovascular e maior incidência de alguns tipos de tumores no período pós-menopausa. A obesidade afeta consideravelmente a saúde física, emocional e psicossocial das mulheres. É fundamental a identificação de mulheres com excesso de gordura abdominal, mesmo com IMC normal, a fim de instaurar mudanças de fatores modificáveis do estilo de vida, reeducação alimentar e prática de atividade física. Essas medidas iniciais são as melhores formas de prevenir os efeitos da obesidade na saúde feminina, reduzindo o aparecimento de futuras doenças e evitando o desenvolvimento de diversas complicações.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Genève: WHO; 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2017. 160p.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil

2018: 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 2018. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.

4. Jafari Nasabian P, Inglis JE, Reilly W, Kelly OJ, Ilich JZ. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake. *J Endocrinol.* 2017;234(1):R37-51.

5. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012;15(5):419-29.

6. Park YM, White AJ, Nichols HB, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2017;140(12):2657-66.

7. Lui-Filho JF, Pedro AO, Baccaro LF, Costa-Paiva L. Risk factors associated with intensity of climacteric symptoms in Brazilian middle-aged women: a population-based household survey. *Menopause.* 2018;25(4):415-22.

8. Moraes AV, Costa-Paiva L, Lui-Filho JF, Pedro AO. Medication use and climacteric syndrome: a cross-sectional population-based study. *Menopause.* 2019;26(10):1133-40.

9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Rio de Janeiro; 2016.

10. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause.* 2012;19(7):760-7.

11. Faubion SS, Rullo JE. Sexual dysfunction in women: a practical approach. *Am Fam Physician.* 2015;92(4):281-8.

12. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2009;170(6):766-74.

13. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;333(11):677-85.

14. Zheng Y, Manson JE, Yuan C, Liang MH, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Associations of weight gain from early to middle adulthood with major health outcomes later in life. *JAMA*. 2017;318(3):255-69.
15. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*. 2009;8(4):339-48.
16. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004;160(9):912-22.
17. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol*. 2005;68:123-48.
18. Razmjou S, Abdalnour J, Bastard JP, Fellahi S, Doucet E, Brochu M, et al. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study. *Menopause*. 2018;25(1):89-97.
19. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019. pii: S0002-9378(19)30588-5.
20. Tchernof A, Desmeules A, Richard C, Laberge P, Daris M, Mailloux J, et al. Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3425-30.
21. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427-36.
22. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404-11.
23. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):949-58.

- 24.** Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1568-75.
- 25.** Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med.* 2010;28(5):426-34.
- 26.** Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl 1):1-19.
- 27.** Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1741-53.
- 28.** Rettberg JR, Yao J, Brinton RD. Estrogen: a master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(1):8-30.
- 29.** 29 Murphy WJ, Longo DL. The surprisingly positive association between obesity and cancer immunotherapy efficacy. *JAMA.* 2019;321(13):1247-8.
- 30.** Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and breast cancer: role of leptin. *Front Oncol.* 2019;9:596.
- 31.** Colditz GA, Peterson LL. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *Clin Chem.* 2018;64(1):154-62.
- 32.** Keum N, Giovannucci E. Association between obesity and postmenopausal breast cancer risk: modification by hormone therapy use. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1170-1.
- 33.** Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611-21.
- 34.** Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
- 35.** Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev.* 2014;36:114-36.

- 36.** Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status – a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):698-712.
- 37.** Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):378-97.
- 38.** Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
- 39.** Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: a secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):155-63.
- 40.** Iyengar NM, Brown KA, Zhou XK, Gucalp A, Subbaramaiah K, Giri DD, et al. Metabolic obesity, adipose inflammation and elevated breast aromatase in women with normal body mass index. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(4):235-43.
- 41.** Hocking S, Samocho-Bonet D, Milner KL, Greenfield JR, Chisholm DJ. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev*. 2013;34(4):463-500.
- 42.** Gunter MJ, Xie X, Xue X, Kabat GC, Rohan TE, Wassertheil-Smoller S, et al. Breast cancer risk in metabolically healthy but overweight postmenopausal women. *Cancer Res*. 2015;75(2):270-4.
- 43.** Dietze EC, Chavez TA, Seewaldt VL. Obesity and Triple-Negative Breast Cancer: Disparities, Controversies, and Biology. *Am J Pathol*. 2018;188(2):280-90.
- 44.** Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vingeliene S, Abar L, Vieira AR, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1635-48.
- 45.** Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2607-18.

- 46.** Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med.* 2012;9(4):e1001200.
- 47.** Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):556-65.
- 48.** Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Sugawara Y, Sasazuki S, et al. Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol.* 2012;23(2):479-90.
- 49.** Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, Rinaldi S, Wolk A, Neta G, et al. Anthropometric Factors and Thyroid Cancer Risk by Histological Subtype: Pooled Analysis of 22 Prospective Studies. *Thyroid.* 2016;26(2):306-18.
- 50.** Du L, Wang Y, Sun X, Li H, Geng X, Ge M, et al. Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. *BMC Cancer.* 2018;18(1):291.
- 51.** Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):784-91.
- 52.** Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol.* 2012;41(6):1706-18.
- 53.** Steffen A, Huerta JM, Weiderpass E, Bueno-de-Mesquita HB, May AM, Siersema PD, et al. General and abdominal obesity and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2015;137(3):646-57.
- 54.** O'Doherty MG, Freedman ND, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut.* 2012;61(9):1261-8.
- 55.** Du X, Hidayat K, Shi BM. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep.* 2017;37(3). pii: BSR20160474.

- 56.** Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2340-8.
- 57.** Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2012;48(14):2137-45.
- 58.** Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9330-7.
- 59.** Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer.* 2016;122(9):1312-37.
- 60.** Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(4):459-64.
- 61.** Dhurandhar NV, Bailey D, Thomas D. Interaction of obesity and infections. *Obes Rev.* 2015;16(12):1017-29.
- 62.** Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(8):1395-408.
- 63.** Lyman GH. Weight-based chemotherapy dosing in obese patients with cancer: back to the future. *J Oncol Pract.* 2012;8(4):e62-4.
- 64.** Rosner GL, Hargis JB, Hollis DR, Budman DR, Weiss RB, Henderson IC, et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: results from cancer and leukemia group B study 8541. *J Clin Oncol.* 1996;14(11):3000-8.
- 65.** Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-61.

- 66.** Kapoor E, Collazo-Clavell ML, Faubion SS. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1552-8.
- 67.** Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2). pii: djv088.
- 68.** Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
- 69.** Matthews SB, Thompson HJ. The Obesity-Breast Cancer Conundrum: An Analysis of the Issues. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):989.
- 70.** Widschwendter P, Friedl TW, Schwentner L, DeGregorio N, Jaeger B, Schramm A, et al. The influence of obesity on survival in early, high-risk breast cancer: results from the randomized SUCCESS A trial. *Breast Cancer Res.* 2015;17:129.
- 71.** Reggiani F, Bertolini F. Roles of obesity in the development and progression of breast cancer. *Discov Med.* 2017;24(133):183-90.

CAPÍTULO 10

SÍNDROME METABÓLICA NA MENOPAUSA

César Eduardo Fernandes¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7796-6386>)

Luciano de Melo Pompei¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7084-037X>)

Marcelo Luiz Steiner¹ (autor sem identificação do Orcid ID)

Rodolfo Strufaldi¹ (autor sem identificação do Orcid ID)

¹Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Como citar:

Fernandes CE, Pompei LM, Steiner ML, Strufaldi R. Síndrome metabólica na menopausa. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2019. Cap. 10, p.106-18. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

Durante o período perimenopáusico e pós-menopáusico, observa-se aumento da prevalência da síndrome metabólica (SM), que pode, por seu turno, explicar parcialmente a aceleração aparente das doenças cardiovasculares (DCVs) nessa etapa da vida. A deficiência estrogênica subjacente se mostra associada com muitos dos componentes da SM, incluindo o aumento da adiposidade central (intra-abdominal), a resistência insulínica, uma mudança para um perfil lipídico e lipoproteico mais aterogênico, com aumento dos níveis plasmáticos do LDL, dos triglicérides e redução de HDL. Ocorre também uma redistribuição da gordura corporal, mudando a distribuição ginoide feminina da menacme para um padrão androide com concomitante aumento da gordura visceral abdominal, que se inicia mesmo antes da ocorrência da menopausa. O *status* pós-menopáusico se constitui em fator de risco independente para a SM. As intervenções visando às mudanças do estilo de vida (MEVs) continuam sendo as ferramentas terapêuticas fundamentais para a correção da adiposidade central, da dislipidemia aterogênica, da hipertensão arterial e da resistência à insulina. Quando as MEVs malogram, oferecem resultados parciais ou não podem ser implementadas, as intervenções farmacológicas se impõem. A terapêutica hormonal, quando indicada, não agrava a SM. Ao contrário, mostra efeito benéfico e pode reduzir as mortalidades por DCVs nessa situação.

Descritores

Síndrome metabólica; Menopausa

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) se caracteriza pela associação de dislipidemia, *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) ou intolerância à glicose, hipertensão arterial e excesso de peso ou obesidade central. Interligando essas alterações metabólicas, está a resistência à insulina (hiperinsulinemia), razão pela qual é também conhecida como síndrome de resistência à insulina.⁽¹⁾ É a doença metabólica mais comum da atualidade e também a principal responsável pela ocorrência das doenças cardiovasculares (DCVs).⁽²⁾

Vale ressaltar que a SM está fortemente ligada a um estilo de vida caracterizado por fácil acesso a alimentos altamente calóricos, com baixa densidade de nutrientes e inatividade física.^(3,4) Também, ao que parece, o estresse psicossocial contribui como fator etiopatogênico para o desenvolvimento da SM.⁽⁵⁾ Estima-se que fatores genéticos contribuam com cerca de 30% da variação observada no índice de massa corporal (IMC), e o restante, ao que tudo indica, parece estar mais relacionado ao próprio estilo de vida.⁽⁶⁾ Os fatores de estilo de vida que aumentam a gordura intra-abdominal e os fatores de risco metabólico são ganho de peso, dieta rica em gordura saturada, tabagismo, inatividade e ingestão excessiva de álcool.

O aumento da massa gorda, em particular a adiposidade com acúmulo intra-abdominal de gordura, ocupa um lugar central no determinismo da SM. A obesidade *per si* é um fator de risco independente para a SM e para as doenças cardiometabólicas.⁽⁷⁾ A obesidade aumenta o risco de mortalidade ao influenciar a incidência de algumas comorbidades, incluindo DM2, DCV e câncer.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Parecem existir muitas vias reguladoras mecanicistas comuns, que talvez se cruzem, podendo ser moduladas coletivamente. Na interseção de todas essas doenças, encontra-se o aumento da adiposidade e da inflamação associada ao aumento da obesidade em si.

A epidemia de obesidade e SM que se vê nos dias atuais terá, certamente, grande impacto no risco futuro de DCVs. À medida que a idade da população, a inatividade e o excesso de peso se tornam uma constante em, praticamente, todo o mundo, é provável também que a SM se torne mais frequente nas pessoas idosas.

A sarcopenia, em geral, está presente em indivíduos obesos e inativos. Entretanto, a obesidade sarcopênica ainda precisa ser definida de maneira que possa ser usada para diagnóstico clínico ou mesmo para uma avaliação compartilhada dos dados de pesquisas clínicas a respeito. Contudo, estudos mostraram uma desconexão entre alterações no IMC e na circunferência da cintura em idosos, com cinturas continuando a aumentar mesmo quando o IMC atinge o platô.⁽¹¹⁾ Isso implica perda de músculo, enquanto a gordura ainda aumenta, com nítido risco para a incidência de SM e DCVs.

PREVALÊNCIA

Embora existam poucos dados epidemiológicos revelando a prevalência de SM no Brasil, levantamentos apontam cerca de 30% em sua incidência na nossa população.⁽¹²⁾ Durante o período menopáusico, observa-se um incremento de sua prevalência, que pode, por seu turno, explicar parcialmente a aceleração aparente das DCVs no período pós-menopáusico. A transição menopáusica está associada com o aparecimento de muitos dos componentes da SM, incluindo aumento da adiposidade central (intra-abdominal) e mudança para um perfil lipídico e lipoproteico mais aterogênico, com aumento dos níveis plasmáticos do LDL e dos triglicérides e redução de HDL. Também, observa-se aumento da glicemia e dos níveis de insulina.⁽¹³⁾ O surgimento desses fatores de risco para DCVs pode ser um resultado direto da falência ovariana e do estado de deficiência estrogênica, bem como um resultado indireto das consequências metabólicas resultantes da redistribuição de gordura central em decorrência do hipoestrogenismo subjacente. Apesar dessa incontestável maior prevalência de DCV na peri e na pós-menopausa, muitas mulheres que atravessam essa etapa da vida e mesmo muitos profissionais de saúde sublimam essa realidade. Dados da *American Heart Association* (AHA) demonstram que cerca de 60% das mulheres não têm conhecimento suficiente acerca das DCVs, embora mais de 90% delas reconheçam que atividade física regular, redução de peso, controle do estresse e hábitos alimentares mais saudáveis, com redução de sal e colesterol na dieta, são medidas importantes para a redução do risco cardiovascular.⁽¹⁴⁾

EVOLUÇÃO PONDERAL NO CLIMATÉRIO

As mulheres na pós-menopausa tendem a ganhar peso quando chegam à menopausa. Ao mesmo tempo, experimentam uma redistribuição da gordura corporal,

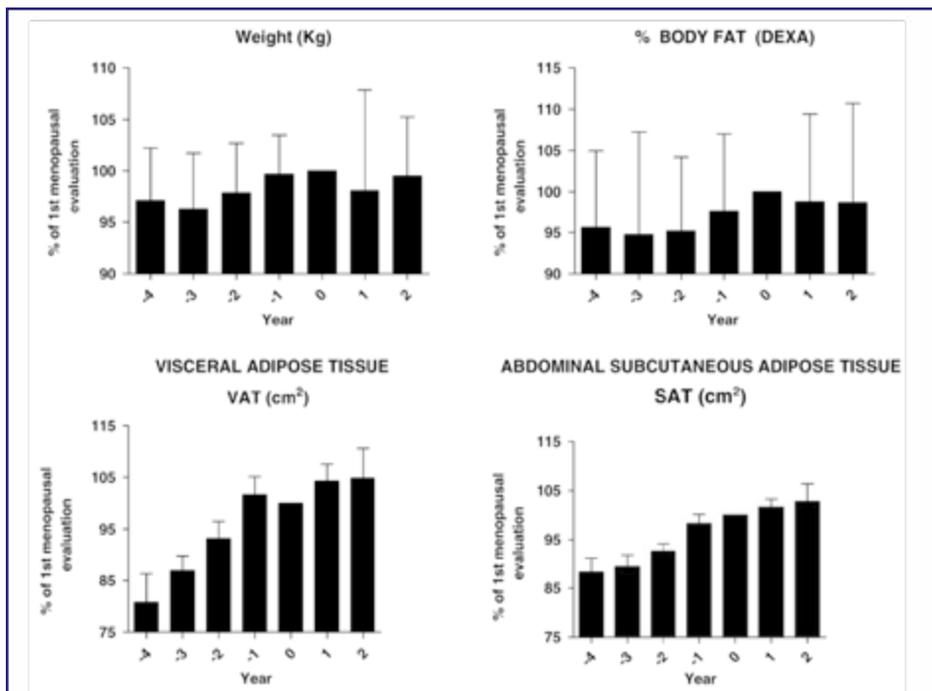
mudando a típica distribuição ginoide feminina da menacme para um padrão androide. Aumentos significativos no peso corporal acima de 5 kg nos 36 primeiros meses após a menopausa foram observados e encontram explicação no aumento de gordura corporal total.⁽¹⁵⁾ Aproximadamente, 70% das mulheres americanas na faixa etária de 40 a 59 anos têm sobrepeso ou obesidade,⁽¹⁶⁾ o que ressalta a importância do entendimento acerca dos fatores que influenciam a gordura corporal e sua distribuição, particularmente durante o período de transição menopáusica e nos primeiros anos da fase pós-menopáusica.

Um interessante estudo observacional,⁽¹⁷⁾ com medições anuais por quatro anos, avaliou as alterações longitudinais na composição corporal e na distribuição da gordura em mulheres na perimenopausa, com a hipótese de que a gordura total e a gordura corporal abdominal aumentariam na menopausa devido à diminuição do gasto energético e ao estrogênio em declínio, respectivamente.

Foram incluídas mulheres saudáveis (103 caucasianas e 53 afro-americanas) inicialmente no período de função ovariana presente e em transição menopáusica. Durante o período de observação, a falta de menstruação por um ano e o hormônio folículo-estimulante (FSH) acima de 30 mUI/mL definiram o estado pós-menopáusico das participantes.⁽¹⁷⁾

Foi observado aumento do peso corporal, pela análise *post hoc* no ano 4 em comparação aos valores iniciais, significativamente maior apenas no grupo de mulheres no período pós-menopáusico ($p < 0,0001$), ainda que também tenha aumentado em mulheres na fase de função ovariana preservada e na perimenopausa.⁽¹⁷⁾

De outra parte, a quantidade de gordura visceral abdominal foi significativamente menor no ano -4 e no ano -3 e aumentou até o início da menopausa ($T = 0$), momento em que houve um platô nos anos pós-menopáusicos +1 e +2. A gordura abdominal subcutânea (compartimentos total, profundo e superficial) mostrou aumento mais linear em toda a linha do tempo em relação à menopausa e foi significativamente menor nos anos 4 a 2 em relação ao ano zero. Os aumentos na gordura abdominal dos anos 4 a 1 foram paralelos às diminuições no estradiol sérico e aos aumentos no FSH sérico ao longo do tempo (Figura 1).⁽¹⁷⁾



Fonte: Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):949-58.⁽¹⁷⁾

Figura 1. Alterações longitudinais do peso e do percentual de gordura corporal aferida por *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) em relação ao início da menopausa (ano 0) em 48 mulheres

Uma conclusão importante desse estudo é que a gordura visceral abdominal aumenta antes do início da menopausa e se mantém relativamente estável nos primeiros um a dois anos após a menopausa. Assim, a noção comum de que ganhos de gordura abdominal ocorrem após o início da menopausa não parecem absolutamente corretos.⁽¹⁷⁾

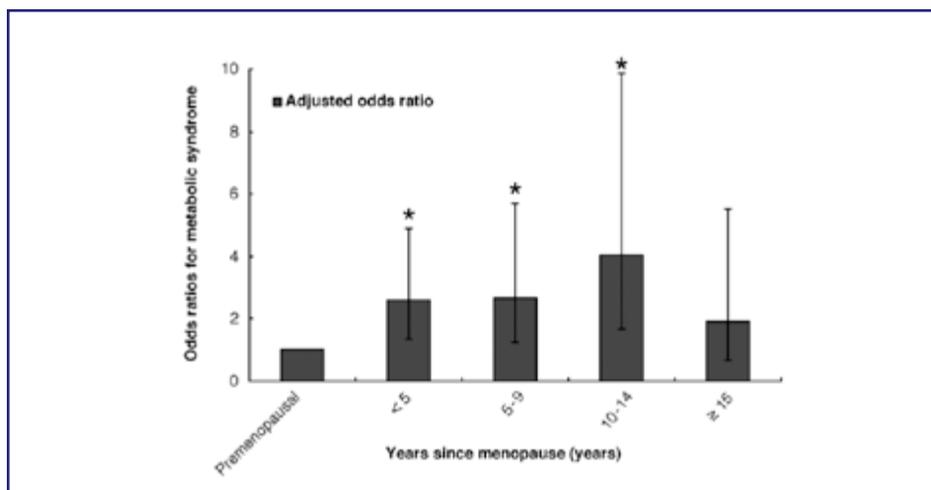
MENOPAUSA E SÍNDROME METABÓLICA

Para analisar os efeitos da menopausa e, particularmente, a sua influência sobre a incidência da SM, foram estudadas 1.002 mulheres – 618 no período reprodutivo e 384 na pós-menopausa –, que participaram de exames anuais de saúde em um hospital de Seul, na Coreia do Sul.⁽¹⁸⁾

Usando análise de regressão logística multivariada, os autores verificaram que as mulheres com menos de cinco anos de tempo de pós-menopausa (TPM)

tiveram risco aumentado de obesidade abdominal [*odds ratio* (OR): 3,03; intervalo de confiança (IC) de 95%: 1,10 a 8,30]. Em linha com esse achado, o risco para a SM em mulheres na pós-menopausa aumentou com o passar dos anos desde a menopausa, atingindo níveis máximos no grupo de 10 a 14 anos de TPM (OR: 4,03; IC de 95%: 1,65 a 9,85) e, depois disso, o risco diminuiu. Ademais, o *status* pós-menopáusico se mostrou como um fator de risco independente para a SM (Figura 2).⁽¹⁸⁾

Outrossim, após o controle da idade e do IMC, as mulheres na pós-menopausa tiveram risco aumentado para SM (OR: 2,93; IC de 95%: 1,62 a 5,33) e anormalidades nos componentes individuais da síndrome. O risco para a SM aumentou até 14 anos após a menopausa e depois diminuiu. As mulheres com TPM entre cinco e nove anos tiveram maior risco de hipertensão arterial; mulheres com TPM inferior há cinco anos tiveram maior risco de obesidade abdominal e hiperglicemia. Mulheres na pós-menopausa com TPM entre 10 e 14 tiveram risco aumentado de triglicerídeos altos.⁽¹⁸⁾



Fonte: Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15(3):524-9.⁽¹⁸⁾

* $p < 0,05$. O grupo de referência foi de mulheres na pré-menopausa.

Figura 2. *Odds ratio* da síndrome metabólica por anos desde a menopausa ajustado para idade e IMC. As barras de erro representam o IC de 95%.

EFEITOS DA TH NA SÍNDROME METABÓLICA

As mulheres na pós-menopausa, conforme mencionado, no mais das vezes, experimentam ganho de peso e redistribuição da gordura corporal para um padrão

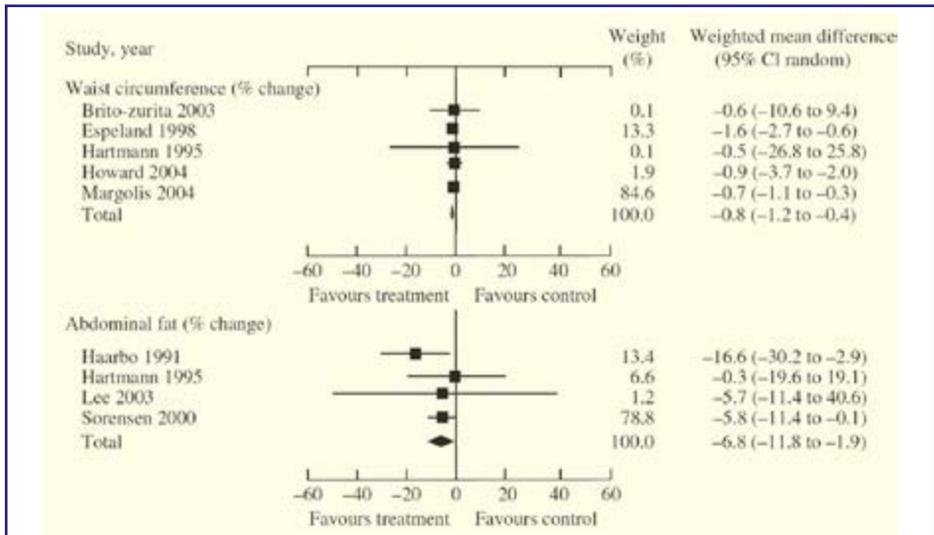
androide. De outra parte, o avançar da idade em si determina uma progressiva diminuição no conteúdo de água corporal total e da massa celular ativa ou massa magra do tecido muscular, seguida de aumento do tecido adiposo e de alterações na sua distribuição. Registra-se, em contrapartida, uma redução de 2% na taxa do metabolismo basal, a cada década de vida, nas pessoas que não praticam atividade física rotineiramente. Em adição, parece que, de forma independente ao processo normal de envelhecimento, o período perimenopáusico oferece contribuição própria à redução da taxa do gasto calórico basal.⁽¹⁹⁾

A TH pode atenuar essa redistribuição de gordura corporal observada no período pós-menopáusico. Um estudo comparou mulheres sob TH por 36 meses com usuárias de placebo por igual período. Mostrou que as usuárias de hormônios não apresentaram aumentos significativos do peso corporal da gordura corporal total, da gordura no tronco e dos braços, enquanto o grupo placebo experimentou aumentos significativos em todos esses parâmetros.⁽¹⁵⁾

Nessa direção apontam alguns estudos que demonstram em usuárias de TH uma atenuação da obesidade visceral e da perda de massa muscular relacionada à menopausa.⁽²⁰⁻²²⁾ Entre eles, um estudo cruzado e controlado envolvendo mulheres saudáveis na pós-menopausa (idade 55 ± 3 anos) mostrou um comportamento no peso corporal durante 12 semanas no grupo de usuárias de TH semelhante ao observado no grupo placebo. No entanto, a massa corporal magra aumentou ($p < 0,01$) e a gordura abdominal diminuiu ($p = 0,04$).⁽²⁰⁾ Em outro estudo envolvendo mulheres com sobrepeso, as usuárias de TH mostraram massa de gordura visceral menor ($p = 0,05$) que as não usuárias.⁽²¹⁾ Ainda que não sejam estudos com grandes casuísticas, os seus resultados não podem ser ignorados.

Em mais uma publicação, incluindo vários bancos de dados para identificar ensaios relevantes publicados entre 1966 e novembro de 2004, foi possível constatar que não houve mudança, em mulheres na pós-menopausa com TH comparadas com grupo controle, na circunferência da cintura abdominal (CA), um bom indicador de obesidade central. Em vez disso, a CA se apresentou melhor em mulheres com TH. Da mesma forma, a gordura abdominal também se mostrou melhor em mulheres que usaram TH (Figura 3). Com base nesses achados e na análise das demais variantes analisadas, os autores puderam concluir que a TH reduz a obesidade abdominal, a resistência à insulina, o diabetes de início recente, os lipídios, a pressão arterial, as moléculas de adesão e os fatores pró-coagulantes em mulheres sem diabetes e resistência reduzida à insulina e glicemia de jejum em mulheres com

diabetes. A TH por via oral, diferente da via transdérmica, afetou negativamente a proteína C reativa (PCR) e a proteína S.⁽²³⁾



Fonte: Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538-54.⁽²³⁾

Figura 3. Efeito da terapia de reposição hormonal na obesidade abdominal em mulheres sem diabetes. Os valores de circunferência da cintura e gordura abdominal (% de alteração) são fornecidos

Pelo exposto e por dúvidas que permeiam essa questão, não é demais enfatizar que as evidências disponíveis sugerem que mulheres pós-menopáusicas que recebem TH, especialmente por via transdérmica, podem estar mais protegidas contra as mudanças na distribuição da gordura corporal associada à SM e suas sequelas, quando comparadas às que não recebem essa modalidade de tratamento.^(24,25)

CONDUTA

Intervenções dirigidas a mudanças do estilo de vida (MEVs) com o objetivo de diminuir a ingestão calórica, aumentar os níveis de atividade física e otimizar a composição da dieta continuam sendo ferramentas fundamentais para a correção da dislipidemia aterogênica e da resistência à insulina presentes em indivíduos com SM.⁽²⁶⁾

Quando as MEVs falham, oferecem resultados parciais ou não podem ser implementadas, as intervenções farmacológicas devem ser iniciadas. No mais

das vezes, são necessárias múltiplas intervenções farmacológicas para a correção adequada dos fatores de risco individuais incluídos na SM. As intervenções farmacológicas compreendem a inclusão de medicações para o tratamento das dislipidemias, da hipertensão arterial e da intolerância à glicose, para as quais os praticantes têm um grande número de opções de drogas embasadas em *guidelines* bem fundamentados.⁽²⁶⁾

O tratamento farmacológico da obesidade tem sido o mais desafiador. Como mencionado, além do risco das DCVs, a obesidade também aumenta o risco de certos tipos de câncer. Como exemplos, a contribuição da obesidade para o câncer é de até 40% para o adenocarcinoma endometrial e esofágico.⁽²⁷⁾ As tendências atuais indicam que, em 2030, haverá mais 500 mil casos de câncer associados à obesidade nos Estados Unidos. Além disso, a prevalência de distúrbios neuropsiquiátricos, particularmente demência, depressão e ansiedade, aumenta na obesidade.⁽²⁸⁾ Essas taxas crescentes de obesidade e distúrbios concomitantes com risco de vida ressaltam a necessidade de estratégias seguras e eficazes para tratar essa complexa condição médica, entre as quais os tratamentos farmacológicos, além de, é claro, múltiplas outras estratégias que incluem as MEVs, com mudanças de hábitos alimentares, aumento das atividades físicas/exercícios e cirurgia bariátrica, quando indicada.

Vários foram os tratamentos farmacológicos testados ao longo do tempo com esse propósito. Nos últimos 20 anos, muitos medicamentos antiobesidade foram descobertos, comercializados e posteriormente retirados do mercado. Apesar de mostrar eficácia durante os estágios iniciais do tratamento, a terapêutica para a obesidade, infelizmente, sempre se mostrou acompanhada de efeitos colaterais adversos após o uso a longo prazo.⁽²⁹⁾ Entretanto, deve-se reconhecer que temos tido avanços com fármacos que atendem mais à fisiopatologia envolvida no ganho de peso e com menos efeitos colaterais. Entre eles, é possível mencionar os análogos do GLP-1, um hormônio peptídico, naturalmente sintetizado pelas células L do intestino delgado distal e liberado em resposta à digestão de carboidratos e gorduras.^(30,31) O GLP-1 medeia o controle do apetite via liberação de insulina, inibição do glucagon, bem como absorção e metabolismo de macronutrientes.^(32,33) Os receptores de GLP-1 são membros da família GPCR e são expressos amplamente em ilhotas pancreáticas, rim, pulmão, coração e numerosas regiões dos sistemas nervoso central e periférico.⁽³⁴⁻³⁶⁾

Um dos análogos do GLP-1 aprovado para o tratamento da obesidade é a liraglutida, que tem mostrado evidências sobre a sua eficácia na redução de eventos cardiovasculares e mortes entre portadores de DM2 e DCV estabelecida.⁽³⁷⁾ Certa-

mente, esse e outros fármacos antiobesidade serão considerados no capítulo específico sobre o tratamento da obesidade.

A TH, quando indicada para o alívio dos sintomas neurovegetativos próprios do período, para tratar a síndrome geniturinária e para a prevenção da osteoporose, não agrava a SM. Todas as evidências de que se dispõe neste momento, ao contrário, mostram efeitos benéficos para reduzir a mortalidade por DCV nessa situação.

REFERÊNCIAS

1. Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;892(892):25–44.
2. Jiamsripong P, Mookadam M, Honda T, Khandheria BK, Mookadam F. The metabolic syndrome and cardiovascular disease: part I. *Prev Cardiol.* 2008;11(3):155–61.
3. Swinburn B, Egger G, Raza F. Dissecting obesogenic environments: the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med.* 1999;29(6 Pt 1):563–70.
4. French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health.* 2001;22(1):309–35.
5. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ.* 1998;317(7154):319–20.
6. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995 May;19 Suppl 1:S52–9.
7. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2016;5:2048004016633371.
8. Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(6):R365–86.
9. Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1311(1):57–76.

- 10.** García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer*. 2016;114(7):716–22.
- 11.** Lahti-Koski M. Body mass index and obesity among adults in Finland [dissertation]. Department of Helsinki, Finland: Public Health, University of Helsinki; 2001.
- 12.** Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(7):1143–52.
- 13.** Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404–11.
- 14.** Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al.; Expert Panel/Writing Group; American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women’s Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women’s Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115(11):1481–501.
- 15.** Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39(2):125–32.
- 16.** Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549–55.
- 17.** Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*. 2008 Jun;32(6):949–58.
- 18.** Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15(3):524–9.

19. Fukagawa NK, Bandini LG, Young JB. Effect of age on body composition and resting metabolic rate. *Am J Physiol.* 1990;259(2 Pt 1):E233–8.
20. Sørensen MB, Rosenfalck AM, Højgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res.* 2001;9(10):622–6.
21. Sites CK, Brochu M, Tchernof A, Poehlman ET. Relationship between hormone replacement therapy use with body fat distribution and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Metabolism.* 2001;50(7):835–40.
22. Arabi A, Garnero P, Porcher R, Pelissier C, Benhamou CL, Roux C. Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study. *Hum Reprod.* 2003;18(8):1747–52.
23. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):538–54.
24. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol.* 1997;11(5):341–55.
25. Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, Bifulco G, Nasti A, Nappi C. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause.* 2004 Jul;11(4):466–73.
26. Rask Larsen J, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(4):397–410.
27. National Cancer institute (NCI). Obesity and Cancer [Internet]. Bethesda: NCI; 2012. [cited 2019 Sep 20]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/obesity>.
28. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* 2008;70(3):288–97.
29. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: current and potential pharmacotherapeutics and targets. *Pharmacol Ther.* 2017;170:116–47.

- 30.** Lavin JH, Wittert GA, Andrews J, Yeap B, Wishart JM, Morris HA, et al. Interaction of insulin, glucagon-like peptide 1, gastric inhibitory polypeptide, and appetite in response to intraduodenal carbohydrate. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(3):591–8.
- 31.** Thomsen C, Rasmussen O, Lousen T, Holst JJ, Fenselau S, Schrezenmeir J, et al. Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(6):1135–43.
- 32.** Näslund E, Bogefors J, Skogar S, Grybäck P, Jacobsson H, Holst JJ, et al. GLP-1 slows solid gastric emptying and inhibits insulin, glucagon, and PYY release in humans. *Am J Physiol.* 1999;277(3):R910–6.
- 33.** Flint A, Raben A, Ersbøll AK, Holst JJ, Astrup A. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(6):781–92.
- 34.** Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology.* 1996 Jul;137(7):2968–78.
- 35.** Gutzwiller JP, Degen L, Heuss L, Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and eating. *Physiol Behav.* 2004;82(1):17–9.
- 36.** Drucker DJ. Enhancing the action of incretin hormones: a new whey forward? *Endocrinology.* 2006;147(7):3171–2.
- 37.** Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.

CAPÍTULO 11

TRATAMENTO DA OBESIDADE: UM OLHAR PRÁTICO SOBRE OS QUATRO PILARES TERAPÊUTICOS

Bruno Halpern¹ (<https://orcid.org/0000-0003-0973-5065>)

Carlos Eduardo Seraphim¹ (<https://orcid.org/0000-0002-4890-9470>)

¹Divisão de Endocrinologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Halpern B, Seraphim CE. Tratamento da obesidade: um olhar prático sobre os quatro pilares terapêuticos. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2019. Cap. 11, p.119-29. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A epidemia de obesidade no mundo e no Brasil é alarmante e gera a necessidade de conhecimento de todos os profissionais de saúde acerca das opções terapêuticas disponíveis. Neste capítulo, discutem-se quais as quatro vias de tratamento – aqui denominadas de quatro pilares – e ao mesmo tempo se faz uma análise crítica baseada nas evidências científicas atuais. Sempre que possível, haverá uma referência para as especificidades da população feminina.

Descritores

Obesidade; Dieta; Atividade física; Terapia comportamental; Tratamento farmacológico

INTRODUÇÃO

Os dados do Vigitel de 2016 apontaram que a prevalência de obesidade no Brasil subiu de forma alarmante em um período de 10 anos: o incremento absoluto de 2006 a 2016 foi de 60%. A prevalência geral de obesidade era de 18,9% em 2016 (19,6% no sexo feminino), já o excesso de peso era presente em 53,8% dos brasileiros (50,5% das mulheres). Nota-se que há uma tendência de aumento de excesso de peso na população menos escolarizada e acima de 25 a 35 anos.⁽¹⁾ A questão torna-se um problema de saúde pública, na medida em que há forte associação entre obesidade e diversas comorbidades, destacadamente doenças cardiovasculares e neoplasias.^(2,3)

Apesar desse incremento dramático na última década, a eficácia terapêutica ainda é uma questão a se resolver. Muitas vezes, a abordagem é centrada apenas em dieta e atividade física, o que se sabe ter eficácia limitada no longo prazo. O estudo Look AHEAD, por exemplo, demonstrou que a intervenção intensiva centrada em atividade física e dieta, embora eficaz para perda de peso no primeiro ano (8,6% vs. 0,7% no grupo controle), tinha resposta limitada no longo prazo (6% vs. 3,5%).⁽⁴⁾

Nesse sentido, felizmente, muitos estudos têm sido conduzidos para o desenvolvimento de tratamentos medicamentosos e para o melhor entendimento da fisiopatologia da obesidade. Sabe-se que há muitos fatores envolvidos além do mero saldo entre consumo e gasto de energia, como os chamados *big two*.⁽⁵⁾ Na realidade, as vias de saciedade e apetite são complexas e têm influências genéticas e ambientais importantes. Diversos hormônios e neurotransmissores sofrem regulação dinâmica, de forma que a resposta natural à perda de peso é o aumento das vias de apetite, visando restabelecer o peso perdido.⁽⁶⁾ Dessa forma, a abordagem terapêutica centrada em apenas restrição calórica e aumento de gasto energético é insuficiente, tendo de ser apoiada também pelo tratamento medicamentoso, quando apropriado. Discutiremos os detalhes de cada pilar de abordagem da obesidade.

DIETA

Embora se saiba, como já apontado, que, no longo prazo, é difícil sustentar a perda de peso somente com orientações nutricionais, isso não compete com o fato de que a restrição calórica é a principal medida para o emagrecimento. O tratamento medicamentoso, em grande parte, visa a atuar sobre os mecanismos compensatórios de saciedade e apetite e facilitar a adesão à dieta hipocalórica.

O debate sobre dieta é muito contaminado na mídia e, em parte, em nichos da comunidade científica, com a busca de uma fórmula dietética superior às demais. Denominam-se dietas da moda aquelas que surgem temporalmente como promessas de maior eficácia, em geral destoando das evidências científicas. As evidências atuais apontam, na realidade, que qualquer restrição calórica é eficaz, independentemente da composição de macronutrientes. Citaremos aqui dois importantes estudos que corroboram essa noção.

O estudo POUNDS LOST avaliou diferentes composições de dieta em termos de intervalos de macronutrientes: de 15% a 25% de proteína com 20% a 40% de gordura e quatro proporções diferentes de carboidratos, entre 35% e 65% do valor

calórico total diário, que era o mesmo em todos os grupos. O resultado observado foi que houve perda de peso semelhante em seis meses em todos os grupos e que a proporção de perda de massa magra ($2,1 \pm 0,3$ kg) e de massa de gordura ($4,2 \pm 0,3$ kg) foi igual em todos os grupos. Além disso, o tipo de gordura perdido em cada composição de dieta (gordura subcutânea vs. visceral) era semelhante em todos os grupos.⁽⁷⁾

Mais recentemente, o estudo DIETFITS avaliou o uso de dietas *low-fat* comparado ao uso de dietas *low-carb*, correlacionando os dados encontrados com o genótipo e polimorfismos de três genes associados ao metabolismo de carboidratos e lipídios (*PPARG*, *ADRB2* e *FABP2*). Novamente, a perda de peso foi proporcional somente ao grau de restrição calórica, e nem a composição da dieta nem o genótipo dos pacientes correlacionaram-se com maior perda de peso em 12 meses. É de se destacar que tampouco houve maior diminuição dos níveis de insulina basal nas dietas *low-carb*.⁽⁸⁾

Dessa forma, não há, em geral, evidência de que alguma dieta específica tenha superioridade. O maior fator de sucesso terapêutico é a restrição calórica em todas as dietas, bem como a capacidade de adesão ao tratamento. Assim, respeitar valores, culturas e preferências é importante para buscar a melhor opção dietética individualmente.

Outro dado interessante é o de que, na média, fornecer orientações motivacionais em dieta de forma isolada é pouco eficaz. Uma metanálise que avaliou milhares de *abstracts* e *trials* concluiu que a intervenção em nível de atenção primária motivando dieta isoladamente gerou perda em média de 3,3 kg (ou 4% do peso absoluto), um resultado obviamente muito aquém do desejável.⁽⁹⁾

No sexo feminino, é possível que haja menor perda de peso com estratégias de emagrecimento. Uma metanálise recente mostrou que, na média, os homens perdiam mais peso que as mulheres quando estimulados a dieta e atividade física. Em termos percentuais, também havia tendência de maior perda no sexo masculino. Há diversas limitações nesses estudos, em parte porque muitos deles não faziam distinção de valor calórico de dietas para homens e mulheres, mas há, de certa forma, a importância do fato de que homens, por terem maior massa corporal e maior massa muscular, tenham maior taxa metabólica basal, facilitando a adequação da dieta e perda de peso.⁽¹⁰⁾ Há também que se pesar o fato de que as mulheres apresentam ganho de peso maior no período pós-menopausa e que há acúmulo de peso durante as gestações.

Entre os indivíduos que perdem mais peso e têm menor recuperação de peso, é possível observar alguns hábitos: pesagens frequentes, pelo menos duas vezes por

semana; prática frequente de atividade física; controle alimentar rigoroso, mesmo em comemorações e datas festivas; pouca ingestão de *fast-foods*; ingesta de café da manhã mais sistemática.⁽¹¹⁾

ATIVIDADE FÍSICA

O sedentarismo e a inatividade física são dois importantes marcadores de risco ao longo da vida e têm algum papel na redução de expectativa de vida média na população.⁽¹²⁾

Apesar disso, na fase ativa de perda de peso, o papel da atividade física parece ser pequeno, se não for aliado à restrição calórica/dieta. Uma revisão sistemática e metanálise Cochrane demonstrou que praticar atividade física isoladamente, sem dieta, embora tivesse benefícios sobre a pressão arterial diastólica e os níveis de triglicérides e glicemia de jejum, era pouco eficaz em promover perda de peso – 2,03 kg apenas quando comparado ao não tratamento. Além disso, quando adicionado à dieta, o exercício físico promoveu perda adicional de apenas mais 0,65 kg em média.⁽¹³⁾

Esse papel relativamente decepcionante sobre a perda de peso se deve, em parte, ao fato de que o aumento de atividade física não gera um aumento proporcional e linear de gasto energético total diário, pois há uma adaptação metabólica ao exercício com diminuição do gasto energético ativo nas demais atividades do dia, de forma possivelmente inconsciente.⁽¹⁴⁾

Embora a atividade física não tenha o papel mais relevante sobre a perda de peso, ela tem benefícios evidentes sobre a saúde cardiovascular e é bastante importante na manutenção do peso perdido.

Destaca-se, no entanto, que a quantidade de atividade física deve ser relativamente vigorosa para a manutenção de peso: estima-se que o gasto de 1.500 a 2.000 kcal a mais por semana em atividade física seja satisfatório para a manutenção de peso perdido.⁽¹⁵⁾

De qualquer forma, o custo da inatividade física sobre o ganho de peso é muito maior: um estudo mais recente demonstrou que indivíduos que mantinham níveis de atividade física acima do recomendado por mais de 30 anos tinham menor ganho de peso que os sedentários. Os homens que realizavam mais atividade física ganharam 5,6 kg em média, comparados a 9,1 kg nos sedentários. Já nas mulheres, o papel protetor da atividade física sobre o ganho de peso foi ainda maior: 3,8 vs. 9,5 kg.⁽¹⁶⁾

Numa análise de indivíduos que perderam mais de 50 kg em um programa de TV (Biggest Loser), após seis anos, a recuperação de peso havia sido superior a 40 kg, embora houvesse diferenças de respostas entre os indivíduos. Aqueles que conseguiram manter mais peso perdido tinham um aumento de 250% dos níveis de exercício, muito superior ao dos que recuperaram mais peso, e não houve diferenças substanciais entre os grupos em relação ao consumo calórico. Da mesma forma, outros estudos mostram que cerca de 90% das pessoas bem-sucedidas em manter peso perdido praticam exercício físico regularmente. Dessa forma, podemos afirmar que, embora o exercício físico tenha um papel limitado na indução da perda de peso, ele é fundamental para a manutenção do peso (que, inclusive, é a parte mais difícil e desafiadora do tratamento da obesidade).⁽¹⁷⁾

TERAPIA COMPORTAMENTAL

As técnicas em psicologia mais aplicadas no tratamento de obesidade são as pertencentes à terapia cognitivo-comportamental (TCC). Essa modalidade de tratamento baseia-se na análise e modificação de comportamentos associados ao estilo de vida do paciente, com o objetivo de criar estratégias que auxiliem no controle de peso, reforçando a motivação com relação ao tratamento.

O automonitoramento de peso e de episódios de “fuga” da dieta serve para identificar gatilhos cognitivos que possam interferir no ganho de peso. A TCC se propõe, também, a reestruturar conceitos e distorções cognitivas dos pacientes, que frequentemente têm um pensamento absolutista “tudo ou nada” com relação ao ganho de peso. Além disso, utiliza-se a entrevista motivacional, técnica que coloca a autonomia do paciente com balizas fornecidas pelo terapeuta como estratégia motivacional.

Embora o resultado para a perda de peso de forma isolada da TCC seja muito variável e na média tenha resultados pouco expressivos, em algumas situações seu papel é mais importante. Uma dessas situações é o transtorno de compulsão alimentar periódico (TCAP), que se caracteriza por episódios de compulsões alimentares com sensação de perda de controle e remorso, sem a presença de mecanismos purgativos concomitantes. Alguns estudos mostram que o resultado é superior ao de outras estratégias de psicoterapia nessa situação, mas não há grandes perdas de peso nem base para substituir as medicações que possam ser indicadas.⁽¹⁸⁾

Destaca-se, portanto, que as terapias comportamentais não são, de fato, linha de tratamento para a grande maioria das situações, mas algumas estratégias de entrevista motivacional e TCC podem ter aplicabilidade na abordagem ao paciente com obesidade.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A indicação de medicação para o tratamento de obesidade tem alguns pressupostos. Ela deve ser individualizada, respeitando as características, comorbidades e contraindicações de cada paciente. Há a necessidade de mudanças de estilo de vida – dieta e atividade física concomitante –, e a mera descontinuação da medicação, na grande maioria das vezes, gera reganho de peso.

É importante destacar que o termo “rebote” é inadequado. Não há evidências de que alguma medicação gere um mecanismo compensatório desproporcional pós-descontinuação. O que ocorre é que em qualquer método de perda de peso há uma tendência de reganho pelos mecanismos compensatórios neuro-humorais das vias de saciedade e apetite. De fato, o efeito talvez seja mais notado com medicamentos que com a dieta isolada, pois a perda de peso é mais notável com a medicação. De toda forma, as evidências apontam para que rápidas perdas de peso sejam, na realidade, desejáveis, pois a taxa de recuperação de peso é relativamente constante, independentemente da velocidade de perda de peso.⁽¹⁸⁾

O tratamento medicamentoso da obesidade pode ser indicado nas seguintes situações:⁽¹⁹⁾

1. $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$;
2. $IMC \geq 25\text{-}27 \text{ kg/m}^2$ na presença de comorbidades (a depender do medicamento);
3. Pode-se considerar tratamento em pacientes com IMC normal e aumento de circunferência abdominal com comorbidades associadas a síndrome metabólica.

O tratamento medicamentoso deve atingir uma perda mínima e mantida de 5% de peso corporal para ser considerado bem-sucedido, pois esse nível de perda de peso já demonstra eficácia em redução de riscos cardiovasculares. Ainda assim, na maioria das situações, é razoável almejar perdas de 5% a 10% de peso em 6 a 12 meses.⁽²⁰⁾

O quadro 1 apresenta um resumo das medicações disponíveis atualmente no Brasil.

Quadro 1. Medicações disponíveis para tratamento de obesidade no Brasil

PRINCÍPIO ATIVO	ON LABEL OU OFF LABEL	MECANISMO DE AÇÃO	DOSES USUAIS	EFICÁCIA MÉDIA	EFEITOS COLATERAIS
Sibutramina	<i>On label</i>	Bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina.	10 a 15 mg 1 vez ao dia (cedo)	Perda de 7,4% do peso em 1 ano (vs, 1,2% com placebo). ⁽²¹⁾	Elevação de 3-5 mmHg na PAD e 2-4 bpm na FC. Estudo SCOUT demonstrou que deve ser usada com cautela em população de alto risco cardiovascular, sendo contraindicada em portadores de DM e doença coronariana estabelecida.
Orlistate	<i>On label</i>	Inibição de lipase intestinal, gera redução de 1/3 da absorção de gordura ingerida.	120 mg nas refeições até 3 vezes ao dia	Perda de 9,5% do peso em 1 ano (vs, 5,6% com placebo). ⁽²²⁾	Diarreia, esteatorreia. Redução de absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K).
Liraglutida	<i>On label</i>	Análogo do GLP-1, tem ação hipotalâmica, estimulando vias anorexígenas (POMC/CART) e inibindo vias orexígenas (NPY e AgRP).	Caneta para aplicação subcutânea: Dose inicial 0,6 mg 1 vez ao dia, podendo incrementar 0,6 mg a cada semana conforme tolerância até dose máxima de 3 mg ao dia	Perda de 8% do peso em 1 ano (vs, 2% com placebo). ⁽²³⁾	Náuseas e vômitos, diarreia. Evitar associação com inibidores da DPP4 por ter mecanismos de ação semelhante para efeitos glicêmicos.
Lorcaserina	<i>On label</i>	Agonista seletivo de receptor de serotonina 5HTc gera ativação da POMC.	10 mg via oral 1 a 2 vezes ao dia	Perda de 5,8% do peso em 1 ano (vs, 2,2% com placebo). ⁽²⁴⁾	Cefaleia, náusea, vertigem. A associação com sibutramina não é estudada e deve ser evitada.
Topiramato	<i>Off label</i>	Mecanismo pouco conhecido de perda de peso.	Tomar 1 vez ao dia, preferencialmente à noite, titular dose a cada 1-2 semanas de acordo com efeitos colaterais, iniciar com 25 mg, incrementos de 25 mg até dose máxima de 200-250 mg	Perda de 9,7% do peso em 1 ano (vs, 1,7% com placebo). ⁽²⁵⁾	Parestesias, alterações de memória. Litíase renal. Contraindicado em casos de glaucoma, na gestação (teratogênico).

Continua...

Continuação.

PRINCÍPIO ATIVO	ON LABEL OU OFF LABEL	MECANISMO DE AÇÃO	DOSES USUAIS	EFICÁCIA MÉDIA	EFEITOS COLATERAIS
Bupropiona + naltrexona	<i>Off label</i> no Brasil (aprovada em outros países).	Bupropiona atua sobre receptores adrenérgicos e dopaminérgicos; naltrexona é antagonista de receptor de opioide e gera sinergismo sob a POMC.	Titulado a cada semana: Semana 1 - 90 mg SR/8mg SR 1xdia Semana 2 - 90 mg SR/8mg SR 2xdia Semana 3 180 mg SR/16 mg SR manhã + 90 mg SR/8mg SR noite Semana 4 - 180 mg SR/16mg SR 2xdia	Perda de 6,1% do peso em 1 ano (vs, 1,3% com placebo). ⁽²⁶⁾	Náusea, cefaleia, vômitos, tontura, constipação. No Brasil não temos formulações adequadas em posologia. Não se deve associar com a sibutramina por risco de síndrome serotoninérgica.
Lisdexanfetamina	<i>Off label</i> (aprovada para TCAP).	Inibe a recaptação de dopamina e norepinefrina e promove a liberação de neurotransmissores de monoaminas.	50 a 70 mg 1 vez ao dia (cedo)	Estudado apenas para TCAP: redução de 2,6 vezes de episódios de compulsão. ⁽²⁷⁾	Agitação psicomotora, taquicardia, ansiedade, sudorese.

PAD: pressão arterial diastólica; bpm: batimentos por minuto; FC: frequência cardíaca; DM: *diabetes mellitus*; GLP-1: peptídeo semelhante ao glucagon 1; POMC/CART: pró-opiomelanocortina e transcrito regulado por cocaína e anfetamina; NPY: neuropeptídeo Y; AgRP: peptídeo relacionado ao agouti; TCAP: transtorno de compulsão alimentar periódica.

CONCLUSÃO

O seguimento e o tratamento de obesidade devem ser vistos como em qualquer doença crônica. As evidências atuais apontam que o ganho de peso é estável e tende a trazer o indivíduo de volta ao seu peso inicial, caso não tratado, devido aos mecanismos compensatórios das vias de saciedade e apetite em resposta à perda de peso. Embora a restrição calórica seja o principal mecanismo de perda de peso, não há evidências de superioridade de nenhum tipo de dieta específico. A atividade física é um importante mecanismo de manutenção de peso perdido, embora não seja tão significativa na fase ativa de perda de peso. Há evidências de que as mulheres tendam a perder menos peso quando em tratamento para obesidade, porém têm melhor resposta à manutenção de peso com atividade física. O tratamento medicamentoso da obesidade não dispensa a necessidade de dieta e atividade física, porém é mais efetivo isoladamente que as duas últimas modalidades. Novas medicações têm sido constantemente pesquisadas. Recentemente, a semaglutida foi aprovada para uso em *diabetes mellitus*, tendo demonstrado perda de peso significativa nesse grupo. Atualmente os estudos STEP estão em curso para aprovação da semaglutida, assim como outros poliagonistas, para obesidade, porém estudos fase III são necessários antes de qualquer recomendação.

REFERÊNCIAS

1. Vigilatel Brasil. 2016. Vigilância de fatores de risco para doenças crônicas por inquérito telefônico [Internet]. [citado 2019 Out 23]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>
2. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007;298(17):2028–37.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625–38.
4. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–54.
5. Chaput JP, Sjödín AM, Astrup A, Després JP, Boucharde C, Tremblay A. Risk factors for adult overweight and obesity: the importance of looking beyond the ‘big two’. *Obes Facts*. 2010 Oct;3(5):320–7.
6. Woods SC, D’Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S37–50.
7. de Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, Hall KD, LeBoff MS, Loria CM, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):614–25.
8. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JP, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(7):667–79.
9. Leblanc ES, O’Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):434–47.
10. Williams RL, Wood LG, Collins CE, Callister R. Effectiveness of weight loss interventions—is there a difference between men and women: a systematic review. *Obes Rev*. 2015;16(2):171–86.

11. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr.* 2001;21(1):323–41.
12. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219–29.
13. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003817.
14. Pontzer H, Durazo-Arvizu R, Dugas LR, Plange-Rhule J, Bovet P, Forrester TE, et al. Constrained Total Energy Expenditure and Metabolic Adaptation to Physical Activity in Adult Humans. *Curr Biol.* 2016;26(3):410–7.
15. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain—a systematic review. *Obes Rev.* 2000;1(2):95–111.
16. Moholdt T, Wisløff U, Lydersen S, Nauman J. Current physical activity guidelines for health are insufficient to mitigate long-term weight gain: more data in the fitness versus fatness debate (The HUNT study, Norway). *Br J Sports Med.* 2014;48(20):1489–96.
17. Ogden LG, Stroebele N, Wyatt HR, Catenacci VA, Peters JC, Stuht J, et al. Cluster analysis of the national weight control registry to identify distinct subgroups maintaining successful weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(10):2039–47.
18. Grilo CM, Masheb RM, Wilson GT, Gueorguieva R, White MA. Cognitive-behavioral therapy, behavioral weight loss, and sequential treatment for obese patients with binge-eating disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2011;79(5):675–85.
19. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(12):954–62.
20. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). *Diretrizes brasileiras de obesidade.* 4a ed. São Paulo: ABESO; 2016.
21. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res.* 1999;7(2):189–98.

- 22.** 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.
- 23.** Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al.; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*. 2012;36(6):843–54.
- 24.** Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al.; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363(3):245–56.
- 25.** Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011;12(5):e338–47.
- 26.** Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al.; COR-I Study Group. 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.
- 27.** Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, Radewonuk J, Gasior M. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(9):903–10.

CAPÍTULO 12

LIRAGLUTIDA NA PRÁTICA DO GINECOLOGISTA

Cristiano Barcellos¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2321-1164>)

¹Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil.

¹Hospital Divina Providência, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar:

Barcelos C. Liraglutida na prática do ginecologista. In: *Obesidade na mulher*. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 12, p.130-42. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/ Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

O tratamento clínico da obesidade inclui mudanças no estilo de vida e o uso de fármacos, como a liraglutida, um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1, que promove redução da ingestão alimentar por meio de sua atuação no núcleo arqueado do hipotálamo. Esse medicamento, em conjunto com uma restrição calórica e exercícios físicos, mostrou-se eficaz na perda e na manutenção do peso. Em mulheres, foi demonstrado que a redução de peso com liraglutida produziu benefícios de ordem metabólica e de risco cardiovascular naquelas portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP). Além disso, o tratamento com liraglutida minimizou as taxas de infertilidade em mulheres com e sem SOP. Os eventos adversos mais comuns associados ao uso do medicamento foram náuseas, as quais costumam ser leves e transitórias na grande maioria dos casos. A incidência de distúrbios da vesícula biliar foi maior em usuários de liraglutida quando comparada ao placebo. Entretanto, esse evento adverso pode ser atribuído à perda de peso rápida e intensa apresentada por esses indivíduos em associação com outros fatores de risco, e não ao efeito do medicamento propriamente dito. O uso de liraglutida não se associou a episódios de pancreatite aguda ou surgimento de doenças malignas. A liraglutida é uma opção segura e eficaz para o tratamento da obesidade e demonstra benefícios específicos para pessoas do sexo feminino.

Descritores

Liraglutida; Obesidade; Ginecologia; Infertilidade; SOP

INTRODUÇÃO

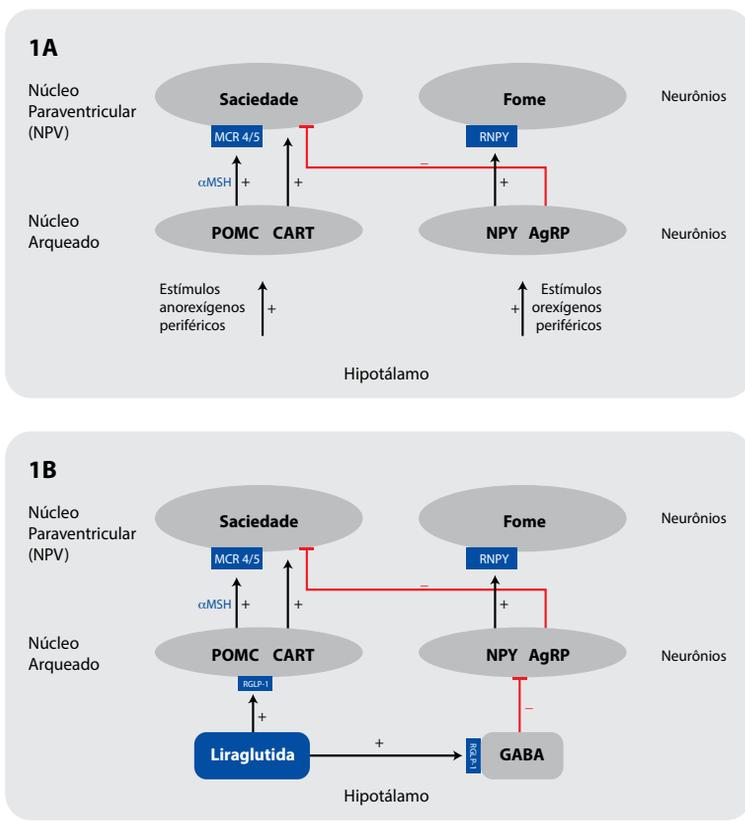
A prevalência de sobrepeso e obesidade tem aumentado de forma epidêmica em todo o mundo.⁽¹⁾ De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de 650 milhões de pessoas são consideradas obesas [índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m²], e esse número sobe para 1,9 bilhão de indivíduos se considerarmos também os portadores de sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²).⁽¹⁾

No Brasil,⁽²⁾ dados recentes apontam que 24% das mulheres e 16% dos homens têm obesidade, e essa prevalência chega a quase 60% se forem incluídas as pessoas com sobrepeso.⁽²⁾

O tratamento clínico da obesidade inclui mudanças no estilo de vida (MEV), que se caracterizam por reeducação alimentar e prática regular de exercícios físicos. Entretanto, quando essas medidas falham em promover perda de peso, recomenda-se o uso de fármacos antiobesidade.⁽³⁾ Um desses fármacos é a liraglutida, um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) que apresenta 97% de homologia com o GLP-1 humano.⁽³⁾ Esse medicamento está indicado para pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² e para aqueles com IMC ≥ 27 kg/m² que tenham comorbidades associadas ao excesso de peso, tais como *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HA), dislipidemia, entre outras.⁽³⁾

MECANISMO DE AÇÃO DA LIRAGLUTIDA NO CONTROLE DA INGESTA ALIMENTAR

A liraglutida promove a redução da ingesta alimentar por meio de sua ação no hipotálamo, principalmente no núcleo arqueado. Nesse local, a liraglutida estimula diretamente neurônios que expressam a pró-opiomelanocortina (POMC) e o *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART), ambos neuropeptídeos que induzem à saciedade. De maneira simultânea, a droga promove a redução do apetite por meio da inibição de neurônios que expressam peptídeos orexígenos, como o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao gene *Agouti* (AgRP). A inibição desses neurônios orexigênicos é indireta e realizada por intermédio de uma via de sinalização dependente do ácido gama-aminobutírico (GABA) (Figura 1).⁽⁴⁾



Fonte: Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sorensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist Liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.⁽⁴⁾

Figura 1A. Em condições fisiológicas. Estímulos periféricos responsáveis pela regulação do apetite atuam no hipotálamo estimulando vias anorexigênicas (lado esquerdo da figura) e orexigênicas (lado direito da figura). Na via anorexigênica, ocorre o aumento da expressão da pró-opiomelanocortina (POMC) e do *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART) nos neurônios do núcleo arqueado. O aumento da expressão da POMC leva à produção e à liberação do hormônio estimulador de melanócitos-alfa (α MSH), o qual se liga e ativa receptores de melanocortina 4 (MCR4) e 5 (MCR5) em neurônios localizados no núcleo paraventricular (NPV), que geram o estímulo à saciedade. É esse estímulo gerado no NPV que, uma vez transmitido para o córtex cerebral, promove a sensação de saciedade. O CART também atua nos neurônios de saciedade do NPV, mas por meio de mecanismos desconhecidos até o momento. Na via orexigênica, verifica-se aumento da expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e do peptídeo relacionado ao gene Agouti (AgRP). O NPY se liga e ativa os receptores de NPY (RNPY) localizados nos neurônios orexígenos responsáveis por gerar a sensação de fome, que será transmitida para o córtex cerebral. O AgRP, por sua vez, atua inibindo a geração de saciedade nos neurônios do NPV. **Figura 1B.** Regulação central do apetite sob a influência de liraglutida. A liraglutida promove a redução da ingestão alimentar por meio de dois mecanismos centrais. Lado esquerdo da figura: a droga se liga e ativa os receptores localizados no núcleo arqueado do hipotálamo, promovendo o estímulo da via anorexigênica, conforme descrito na figura A. Além disso, a liraglutida também causa inibição das vias orexigênicas de maneira indireta, uma vez que depende de uma via "GABAérgica" para esse efeito.

Figura 1. Ação da liraglutida no controle do apetite no sistema nervoso central

Uma hipótese sugerida foi de que a redução da ingestão alimentar associada à liraglutida poderia estar associada à sensação de plenitude gástrica, uma vez que a droga causa redução da velocidade do esvaziamento gástrico. Entretanto, essa

hipótese não se confirmou em estudos experimentais, nos quais houve redução da ingestão alimentar em ratos vagotomizados.⁽⁴⁾

ASPECTOS PRÁTICOS DE USO E RESULTADOS DE ESTUDOS CLÍNICOS AVALIARAM O IMPACTO DA LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

A administração de liraglutida deve ser diária e por via subcutânea. A dose inicial recomendada é de 0,6 mg/dia, a qual deve ser aumentada em intervalos semanais para 1,2 mg/dia, 1,8 mg/dia, 2,4 mg/dia e 3 mg/dia (dose máxima). É importante lembrar que essa titulação de dose deve ser individualizada, respeitando a tolerabilidade de cada paciente.⁽⁵⁾ Além disso, recomenda-se que a liraglutida seja utilizada em caráter crônico, uma vez que a obesidade é uma doença crônica.

O Programa SCALE foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado que fez parte da fase 3 de desenvolvimento da liraglutida. No seu braço principal, cujo título é *SCALE Obesity and Prediabetes*,⁽⁶⁾ foram incluídos 3.731 pacientes com média (\pm desvio-padrão) de IMC de 38 kg/m² (\pm 6 kg/m²) e média etária (\pm desvio-padrão) de 45 anos (\pm 12 anos). Desses pacientes, 78% eram do sexo feminino. Após aproximadamente um ano de acompanhamento, observou-se que a liraglutida foi significativamente superior ao placebo no tratamento da obesidade. O grupo de pacientes que utilizou liraglutida 3 mg/dia teve redução média de 8% do peso e de 8,2 cm de circunferência abdominal (CA), enquanto o grupo que recebeu placebo perdeu apenas 2,6% de peso e teve a CA reduzida em 3,9 cm. Além disso, perdas de peso \geq 5%, \geq 10% e \geq 15% foram observadas em 63%, 33% e 14%, respectivamente, do grupo liraglutida e em apenas 27%, 10% e 3% dos indivíduos do grupo placebo.⁽⁶⁾

A redução de peso observada com a liraglutida 3 mg/dia nos estudos clínicos randomizados foi reproduzida em estudos observacionais que demonstram evidências do mundo real. Suliman et al.⁽⁷⁾ coletaram dados prospectivos de uma população árabe composta por 787 participantes, dos quais 77% eram mulheres. Nessa casuística, as médias de idade, peso e IMC antes do início do tratamento com liraglutida eram de 38 anos, 95 kg e 36,6 kg/m², respectivamente. Após 16 semanas de tratamento, houve redução significativa do peso, em média, da ordem de 6,4%. Além disso, perdas de peso \geq 5% e \geq 10% foram observadas em 60% e 23% da população avaliada, respectivamente.⁽⁷⁾

Capristo et al.⁽⁸⁾ avaliaram o impacto do uso de liraglutida 3 mg/dia em indivíduos com obesidade grau 3 submetidos a MEV, que consistiam em dieta com grande restrição calórica e exercícios aeróbios pelo período de um ano. Nessa casuística, os pacientes que receberam liraglutida 3 mg/dia associada às MEV (grupo Lira/MEV) obtiveram perda de peso de 24%, enquanto o grupo submetido apenas às MEV (grupo MEV) perdeu somente 14%.⁽⁸⁾ Além disso, foi detectada redução de 70% do HOMA-IR no grupo Lira/MEV contra apenas 39% desse índice de resistência à insulina (RI) no grupo MEV.⁽⁸⁾

Além da redução da RI, a liraglutida também promove melhora de várias outras comorbidades associadas ao excesso de peso. Em uma parcela dos participantes do *SCALE Obesity and Prediabetes*, o uso de liraglutida 3 mg/dia demonstrou um risco 79% menor de progressão para o DM2 em comparação ao placebo após três anos de acompanhamento.⁽⁹⁾ Em outro braço do Programa SCALE, a liraglutida 3 mg/dia promoveu melhora significativa do peso corporal, da pressão arterial sistólica e da apneia obstrutiva do sono.⁽¹⁰⁾ E, finalmente, uma metanálise do Programa SCALE demonstrou segurança cardiovascular (CV) associada ao uso de liraglutida 3 mg/dia.⁽¹¹⁾

O tratamento da obesidade engloba, além da fase de perda, a manutenção do peso, uma vez que se trata de uma doença crônica. O estudo *SCALE Maintenance Randomized Study* demonstrou que o grupo que recebeu liraglutida 3 mg/dia apresentou uma chance 4,8 vezes maior de manutenção do peso perdido com MEV do que aquele que recebeu apenas placebo.⁽¹²⁾ Uma possível explicação para a manutenção do peso se deve ao efeito hipotalâmico da liraglutida na redução da ingestão calórica, além de a droga se associar à preservação dos níveis séricos de peptídeos sacietógenos, como a leptina e o peptídeo YY (PYY), os quais normalmente se encontram bastante reduzidos no emagrecimento.⁽¹³⁾

LIRAGLUTIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP)

Entre todos os agonistas do receptor de GLP-1, a liraglutida é o mais estudado em pacientes com SOP. Em linhas gerais, os estudos que avaliaram o impacto da liraglutida na SOP demonstram benefícios na redução do peso, diminuição da gordura visceral, além de melhora da RI, do perfil glicêmico, do perfil lipídico e de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos. Além disso, a liraglutida se mostrou mais eficaz

do que o orlistate e a metformina no tratamento da obesidade. Entretanto, os resultados da maioria desses estudos não apresentam bom grau de evidência, uma vez que foram de curta duração, avaliaram um número restrito de pacientes e usaram doses relativamente baixas de liraglutida (1,2 a 1,8 mg/dia).^(14,15)

O único estudo que avaliou o impacto da liraglutida na dose de 3 mg/dia em pacientes obesas portadoras da SOP teve duração de apenas 12 semanas. Nessa casuística, Jensterle *et al.* demonstraram que a liraglutida 3 mg/dia foi mais eficaz do que a combinação de metformina 2.000 mg/dia e liraglutida 1,2 mg/dia na redução do peso e da gordura visceral. Além disso, quase 60% das pacientes que receberam liraglutida 3 mg/dia neste estudo alcançaram uma perda de peso $\geq 5\%$,⁽¹⁶⁾ a qual se associa com melhora da fertilidade⁽¹⁷⁾ e de fatores de risco CV.⁽¹⁸⁾

OBESIDADE, INFERTILIDADE E LIRAGLUTIDA

O excesso de gordura corporal reduz as chances de gravidez tanto pelo processo natural de fecundação quanto pelas técnicas de reprodução assistida. Isso ocorre porque o excesso de peso atua em vários mecanismos fisiopatológicos que levam à infertilidade, como alterações do eixo gonadotrófico, distúrbios no desenvolvimento dos folículos ovarianos, geração de oócitos e embriões de má qualidade, além de desordens da receptividade endometrial.^(19,20)

Por essa razão, o tratamento da infertilidade deve incluir o emagrecimento para as mulheres com excesso de peso. A dimensão da perda ponderal varia de acordo com cada paciente, mas estima-se que uma redução de 5% a 10% do peso inicial seja suficiente para aumentar as taxas de concepção e de nascidos vivos, em mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida^(21,22) ou não.⁽¹⁷⁾ Além disso, o emagrecimento também reduz o risco de transtornos obstétricos e metabólicos na gestação e no período pós-parto.^(20,23-25)

Há evidências de que a liraglutida, além do seu benefício associado à perda de peso, também pode atuar diretamente na melhora da fertilidade. Outeiriño-Iglesias *et al.*,⁽²⁶⁾ em um estudo experimental, demonstraram uma ação direta de liraglutida na modulação do eixo gonadotrófico de ratas, com consequente regularização dos ciclos menstruais e da maturação folicular ovariana.⁽²⁶⁾

Em um estudo clínico recente, Salamun *et al.*⁽²⁵⁾ compararam as taxas de gravidez em dois grupos de mulheres inférteis portadoras de SOP submetidas à

fertilização *in vitro* (FIV): um deles recebeu metformina (2.000 mg/dia) associada à liraglutida (1,2 mg/dia), enquanto o outro grupo fez uso apenas metformina (2.000 mg/dia). A perda de peso foi semelhante entre os grupos, mas a taxa de gravidez observada nas mulheres que receberam a combinação de metformina com liraglutida foi de 85,7%, contra apenas 28,6% nas que usaram apenas metformina. Os autores desse estudo sugerem que a liraglutida pode desempenhar um papel na qualidade e na receptividade endometrial.⁽²⁵⁾

ASPECTOS DE SEGURANÇA DA LIRAGLUTIDA

Os eventos adversos mais frequentes associados ao uso da liraglutida são náuseas e vômitos. Nos estudos clínicos, sejam observacionais ou de intervenção, as náuseas têm se mostrado leves, transitórias e ocorrido principalmente durante o período de aumento das doses do medicamento, correspondentes às quatro primeiras semanas de uso.^(6,7) Em linhas gerais, as náuseas e vômitos decorrentes do uso da liraglutida são toleráveis e aceitos pelos pacientes como efeitos colaterais do tratamento.⁽²⁷⁾

Eventos relacionados à vesícula biliar, tais como colelitíase e colecistite aguda, foram mais comuns com liraglutida do que com placebo nos estudos clínicos. Entretanto, os pacientes que apresentaram esses eventos tiveram perda de peso acima da média, o que é consistente com um maior risco para a formação de cálculos biliares.⁽⁶⁾ No entanto, além da perda rápida e excessiva de peso, outros fatores de risco podem ter contribuído para a maior incidência de colelitíase nesses pacientes, tais como: sexo feminino, número de gestações e/ou exposição ao estrógeno, idades entre a quarta e a quinta décadas de vida, fatores genéticos e o excesso de peso propriamente dito.⁽²⁸⁾ Em relação à prática clínica do ginecologista, vale ressaltar que as mulheres obesas apresentam quatro vezes mais risco para colelitíase do que homens pareados para o IMC.⁽²⁹⁾

A liraglutida 3 mg/dia se associou a um aumento discreto e reversível das enzimas pancreáticas. No estudo SCALE, observou-se aumento dos níveis séricos de amilase e lipase de 7% e 31%, respectivamente, com o uso da liraglutida 3,0 mg/dia durante um ano. Vale ressaltar que, apesar desse aumento, as médias de lipase e amilase não ultrapassaram os níveis de referência de normalidade dessas enzimas durante todo o estudo. Também se observou que < 0,1% dos participantes apresentaram elevações de amilase e lipase acima de três vezes os valores de referência de normalidade. Outrossim, as enzimas pancreáticas de todos esses pacientes retornaram aos níveis séricos basais após a descontinuação da liraglutida.⁽³⁰⁾

No Programa SCALE, apenas 0,4% dos pacientes que usaram liraglutida e 0,1% dos que receberam placebo apresentaram pancreatite aguda (PA). Além disso, foi observado que a maior parte desses eventos ocorreu devido à presença de litíase biliar. Também foi demonstrado que elevações de amilase e lipase ≥ 3 vezes o limite de normalidade antes do episódio de PA tiveram um valor preditivo positivo muito baixo ($< 1\%$). Por essa razão, não se justifica a dosagem rotineira das enzimas pancreáticas durante o acompanhamento de pacientes que estejam usando liraglutida, exceto quando houver suspeita clínica de PA.⁽³⁰⁾

A incidência de neoplasias malignas adjudicadas e confirmadas no estudo SCALE foi semelhante entre os grupos liraglutida e placebo (1,9 por 100 pacientes/ano em risco e 2,4 eventos por 100 pacientes/ano em risco, respectivamente).⁽⁶⁾

Em todo o Programa SCALE, no qual foram avaliados cerca de 7.000 indivíduos, na sua grande maioria mulheres ($\approx 80\%$), foi observado um desequilíbrio numérico na incidência de neoplasias mamárias malignas e pré-malignas. Foram detectados 10 casos nos grupos que usaram liraglutida 3 mg/dia e três casos entre os que receberam placebo.⁽⁶⁾ A razão pela qual ocorreu esse desequilíbrio numérico não é clara, mas análises de estudos observacionais não sugerem maior risco para câncer de mama nas usuárias de liraglutida.⁽³¹⁾

Nessas análises, verificou-se que a maioria dos casos de câncer de mama foi diagnosticada durante o primeiro ano de seguimento, o que provavelmente levou à inclusão na casuística de doenças malignas pré-clínicas no momento do início do estudo.⁽³¹⁾ Além disso, o período de acompanhamento do Programa SCALE foi de um a três anos, o qual é considerado curto para avaliar o impacto da liraglutida 3 mg/dia sobre desfechos oncológicos. Esse curto período de seguimento associado ao potencial de confusão por fatores não medidos no Programa SCALE provavelmente limitou uma análise adequada do risco para câncer de mama.⁽³¹⁾

É importante lembrar que existem evidências de que a liraglutida pode diminuir o risco de câncer de mama por meio de mecanismos epigenéticos.⁽³²⁾ Zhao et al.⁽³²⁾ demonstraram, *in vitro*, que a liraglutida inibe a proliferação e promove a apoptose de células de câncer de mama humano do tipo MCF-7 por meio da ativação da proteína quinase ativada por AMP alfa-2 (AMPK α 2) e da *downregulation* da expressão do micro-RNA27a.⁽³²⁾

No Programa SCALE, não foram detectados casos de carcinoma medular da tireoide ou hiperplasia das células C, e o tratamento com liraglutida 3 mg/dia não se associou ao aumento das concentrações séricas de calcitonina.⁽⁶⁾

Em relação à segurança neuropsíquica, foram analisados dados de 5.325 indivíduos randomizados nos estudos de fase 2 e de fase 3a de liraglutida 3 mg/dia (n = 3.384 nos grupos liraglutida 3 mg/dia e n = 1.941 nos grupos placebo). As taxas de depressão (2,1 vs. 2,1 eventos/100 pessoas-ano) e ansiedade (1,9 vs. 1,7 eventos/100 pessoas-ano) por meio de notificação de eventos adversos foram igualmente baixas nos grupos de pacientes que receberam liraglutida ou placebo, o que nos permite concluir que a liraglutida 3 mg/dia é segura sob o ponto de vista neuropsiquiátrico.^(6,33)

Sob o ponto de vista CV, além da metanálise do Programa SCALE anteriormente citada,⁽¹¹⁾ a liraglutida também demonstrou segurança em um estudo prospectivo realizado em uma população com DM2 de elevado risco CV, no qual a dose média utilizada foi de 1,78 mg/dia.⁽³⁴⁾

CONCLUSÃO

A liraglutida é uma opção segura e eficaz para o tratamento da obesidade e se associa a benefícios específicos para as mulheres.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight fact sheet [Internet]. Geneva: WHO; 2016. [cited 2019 Jan 6]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Vigitel Brasil 2016. Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>. Acesso em: 6 jan. 2019.
3. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª ed. São Paulo: ABESO; 2016. p. 55-71.
4. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, Hecksher-Sørensen J, Cowley MA, Dalbøge LS, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473-88.

5. Saxenda™ [bula]. Bagsvaerd, Dinamarca: Novo Nordisk A/S; 2016.
6. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
7. Suliman M, Buckley A, Al Tikriti A, Tan T, le Roux CW, Lessan N, et al. Routine clinical use of Liraglutide 3 mg for the treatment of obesity: outcomes in non-surgical and bariatric surgery patients. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1498-501.
8. Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, Raffaelli M, Guidone A, Iaconelli L, et al. Intensive lifestyle modifications with or without Liraglutide 3mg vs. sleeve gastrectomy: a three-arm non-randomised, controlled, pilot study. *Diabetes Metab*. 2018;44(3):225-42.
9. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
10. Blackman A, Foster GD, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(8):1310-9.
11. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID, Thomsen AB, Jacobsen PB, Marso SP; Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):734-9.
12. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswener K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51.
13. Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, Jensen JE, Pedersen O, Hansen T, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(5):834-41.

14. Wang FF, Wu YY, Zhu YH, Ding T, Batterham RL, Qu F, et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19(10):1424-45.
15. Tzotzas T, Karras SN, Katsiki N. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(3):218-29.
16. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, Janez A. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):5.
17. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;24(1):5-10.
18. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16(6):397-415.
19. Kasum M, Orešković S, Čehić E, Lila A, Ejubović E, Soldo D. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(3):184-8.
20. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-7.
21. Moran L, Tsagareli V, Norman R, Noakes M. Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2011;51(5):455-9.
22. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2):61-8.
23. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2016;105(3):663-9.
24. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes

in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1742-50.

25. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):1-11.

26. Outeiriño-Iglesias V, Romaní-Pérez M, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F. GLP-1 increases preovulatory LH source and the number of mature follicles, as well as synchronizing the onset of puberty in female rats. *Endocrinology*. 2015;156(11):4226-37.

27. Lean MEJ, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(5):689-97.

28. Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(2):132-40.

29. Torgerson JS, Lindroos AK, Näslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1032-41.

30. Steinberg WM, Rosenstock, Wadden TA, Donsmark M, Jensen CB, DeVries JH. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care*. 2017;40(7):839-48.

31. Funch D, Mortimer K, Li L, Norman H, Major-Pedersen A, Olsen AH, et al. Is there an association between liraglutide use and female breast cancer in real-world setting? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:791-806.

32. Zhao W, Zhang X, Zhou Z, Sun B, Gu W, Liu J, et al. Liraglutide inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of MCF-7 human breast cancer cells through downregulation of microRNA-27a expression. *Mol Med Rep*. 2018;17(4):5202-12.

33. O'Neil PM, Aroda VR, Astrup A, Kushner R, Lau DCW, Wadden TA, et al. Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Neuropsychiatric safety with liraglutide 3.0 mg for weight

management: results from randomized controlled phase 2 and 3a trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1529-36.

34. 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.

CAPÍTULO 13

MITOS E VERDADES – DIETAS DA MODA: QUAIS AS EVIDÊNCIAS? ADOÇANTES E SUPLEMENTOS: QUAL O SEU PAPEL? COMO ADEQUAR O MELHOR EXERCÍCIO PARA OS DIFERENTES GRAUS DE OBESIDADE OBJETIVANDO RESULTADOS?

Juliana Saldanha¹ (<https://orcid.org/0000-0001-6146-5256>)

¹Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Como citar:

Saldanha J. Mitos e verdades – Dietas da moda: quais as evidências? Adoçantes e suplementos: qual o seu papel? Como adequar o melhor exercício para os diferentes graus de obesidade objetivando resultados? In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2019. Cap. 13, p.143-58. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

Quando pensamos em nutrição e emagrecimento, logo vêm à nossa mente inúmeras dietas da moda que prometem resultados rápidos e mágicos. Mas será que de fato eles são verdadeiros? E o uso de adoçantes é saudável? Posso ou devo usá-los para emagrecer? Suplementos então não faltam na promessa de um resultado mais rápido e sem esforço. Sobre exercícios, qual o melhor tipo e quando fazê-los para ajudar no emagrecimento? O objetivo deste capítulo é abordar mitos e verdades acerca desses temas. Com base em evidências científicas, discursamos um pouco sobre esses instigantes e importantes temas envolvidos na busca do emagrecimento saudável. A conclusão a que chegamos é a de que dieta boa é aquela que o paciente consegue cumprir, assim como exercício bom é aquele que fazemos com regularidade e frequência, nos colocando em movimento o máximo possível. E suplementos e adoçantes podem ter seu papel nesse contexto.

Descritores

Dieta; Adoçantes; Suplementos; Exercícios; Obesidade; Emagrecimento

DIETAS DA MODA: QUAIS AS EVIDÊNCIAS?

A obesidade é reconhecida como uma doença crônica e um dos maiores desafios de saúde da atualidade. A perda de peso pode ser alcançada com: mudanças no estilo de vida, incluindo a mudança de hábitos alimentares; exercício físico; intervenções farmacológicas e/ou cirúrgicas. No entanto, a manutenção do peso perdido permanece um desafio ao longo da vida dos indivíduos obesos.⁽¹⁾

Contra o pano de fundo da epidemia da obesidade e a inabilidade da maioria dos indivíduos em sustentar a perda de peso induzida por dietas de baixa caloria, algumas abordagens alternativas para alcançar o sucesso a curto e longo prazo têm despertado o interesse científico.⁽²⁾

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2016), a dieta-padrão recomendada para a perda de peso deve consistir em uma dieta balanceada, planejada individualmente para criar um déficit de 500 a 1.000 kcal no valor energético total (VET) diário oferecido ao paciente, com o objetivo de promover uma redução de peso de 0,5 a 1,0 kg por semana, estabelecendo metas realistas.⁽³⁾ A distribuição de nutrientes nessa dieta-padrão deve seguir as recomendações descritas no quadro 1.⁽³⁾

Quadro 1. Recomendações diárias de nutrientes de acordo com uma dieta-padrão

NUTRIENTE	RECOMENDAÇÃO DIÁRIA
Carboidratos	55% a 60% do VET (complexos e ricos em fibras)
Lipídios	20% a 30% do VET (8% saturados; 12% monoinsaturados; 10% poli-insaturados; colesterol < 300 mg)
Proteínas	0,8 a 1,0 g/kg de peso atual ou 15% a 20% do VET
Fibras	20 a 30 g
Vitaminas e minerais	De acordo com a DRI e dosagens bioquímicas

VET - valor energético total; DRI - Ingestão Dietética Recomendada

Fonte: Associação Brasileiro para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4a ed. São Paulo: ABESO; 2016.⁽³⁾

De acordo com essas recomendações, que são igualmente propostas nos *guidelines* norte-americanos, os resultados do *U.S. National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mostraram que a ingestão de carboidratos aumentou de 39% do VET diário em 1971 para 51% em 2011. Durante esse mesmo período, aumentou o número de americanos com sobrepeso, de 42% para 66%.⁽⁴⁾

Com base, em parte, nessa tendência de ganho de peso, os criadores de muitas dietas populares sugeriram que dietas em que a ingestão do carboidrato é muito maior que a dos outros macronutrientes não representa uma boa abordagem

para o emagrecimento, podendo contribuir para a recuperação do peso perdido. A maioria dessas dietas é publicada e promovida por um ou mais *experts* em saúde e bem-estar, que asseguram benefícios para a saúde e perda de peso quando do cumprimento de suas propostas alimentares.⁽²⁾

Apesar de sua popularidade entre o público geral, a eficácia de muitas dietas da moda para perda de peso é questionada por pesquisadores, especialistas em nutrição e profissionais de saúde. Em 2014, uma metanálise de grande relevância tentou responder à pergunta de quando uma dieta da moda é efetiva na perda de peso a curto e longo prazos. Esse estudo mostrou que a redução na ingestão calórica era o principal fator promotor da perda de peso e que a diferença entre as dietas distintas em composição de macronutrientes foi relativamente pequena.⁽⁵⁾

Mais recentemente, um estudo de metanálise avaliou sete dietas populares:⁽²⁾

1. Dieta de Atkins

No que consiste: Redução drástica da ingestão de carboidratos, sendo 98% do VET vindo de proteínas e lipídeos.

Eficácia: Os estudos avaliados mostraram eficácia significativa dessa abordagem dietética para a perda de peso de curto (< 6 meses) e longo (> 1 ano) prazos.⁽²⁾

2. Dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*)

No que consiste: Enfatiza os alimentos ricos em proteínas, fibras, potássio, magnésio e cálcio, além de limitar a ingestão de sal, gordura saturada e açúcar com o objetivo de controlar a hipertensão arterial.

Eficácia: Não se mostrou eficaz para a perda de peso.⁽²⁾

3. Dieta do índice glicêmico

No que consiste: Controle do índice glicêmico dos alimentos, preferindo-se os de baixo índice glicêmico, ou seja, aqueles que menos influenciam na glicemia após a sua ingestão.

Eficácia: Parece contribuir para a perda de peso, partindo do princípio de que o controle do índice glicêmico leva a uma dieta igualmente controlada em carboidratos.⁽²⁾

4. Dieta do Mediterrâneo

No que consiste: É baseada nos hábitos alimentares dos países que circundam o mar Mediterrâneo, incluindo um conjunto de conhecimentos, práticas, rituais, tradições e símbolos relacionados com suas culturas. Prioriza alimentos frescos, produzidos localmente. Dieta rica em leguminosas, hortaliças, frutas, frutos secos, oleaginosas, azeite e outros.

Eficácia: Conduz ao emagrecimento, especialmente se for reduzida em carboidratos.⁽²⁾

5. Dieta do Dr. Ornish

No que consiste: Dieta rica em carboidratos, pobre em gordura (10% do VET) e com quantidades moderadas de proteínas. Baseia-se em frutas, hortaliças, grãos integrais, feijão, moderada quantidade de ovos, laticínios pobres em gorduras, produtos de soja e pequenas quantidades de açúcar e de farinha.

Eficácia: Conduz ao emagrecimento em curto ou longo prazo, mesmo quando comparada a outras abordagens dietéticas populares.⁽²⁾

6. Dieta Paleolítica

No que consiste: Alimentação à base de plantas selvagens, carne, peixes e ovos, habitualmente consumidos pelo *Homo sapiens* durante o período Paleolítico.

Eficácia: Contribui para o emagrecimento em mulheres pós-menopausa com sobrepeso ou obesidade.⁽²⁾

7. Dieta da Zona

No que consiste: Dieta que recomenda uma distribuição de macronutrientes com: 30% de proteínas + 30% de lipídeos + 40% de carboidratos.

Eficácia: Mostrou-se eficaz para a perda de peso de homens e mulheres com sobrepeso e obesidade.⁽²⁾

Os resultados dessa metanálise estão em desacordo com as recomendações atuais do Comitê Consultivo para Recomendações Dietéticas, que estabelece que dietas com menos de 45% das calorias vindas dos carboidratos não são mais bem-sucedidas que outras dietas para a perda de peso, em curto ou longo prazo. Essas evidências mostram que uma perda de peso clinicamente significativa pode ser al-

cançada sem a restrição calórica por si, mas também seguindo as recomendações de algumas dietas populares.⁽²⁾

No entanto, essas dietas devem ser sempre prescritas e acompanhadas por um profissional capacitado, para garantir não somente o emagrecimento, mas a manutenção do peso perdido e do bem-estar e da saúde do indivíduo.

Além disso, parece não haver ainda uma dieta melhor que comer menos, exercitar-se mais e comer muitas frutas e hortaliças. As pessoas devem estar mais atentas aos seus hábitos, fazer refeições regulares e comer menos sal, açúcar e gordura.⁽⁶⁾

ADOÇANTES E SUPLEMENTOS: QUAL SEU PAPEL?

ADOÇANTES

Os adoçantes, artificiais ou naturais, foram desenvolvidos com o intento de reduzir a ingestão de açúcar, contribuir para o controle glicêmico de pacientes diabéticos e controlar o ganho de peso. Foi regulamentado no Brasil em 2008 como aditivo alimentar que confere sabor doce em pequenas quantidades (RDC nº 18/2008).⁽⁷⁾

Considerando a importância da obesidade e suas consequências para a saúde pública, o papel da alimentação na sua patogênese e os bilhões de dólares gastos com edulcorantes artificiais, poucos estudos de alta qualidade foram realizados para determinar sua eficácia como estratégia de prevenção, redução ou controle da obesidade.⁽⁸⁾

No entanto, estudos mostram que os efeitos da ingestão de adoçantes não calóricos ou de baixa caloria no peso corporal são irrelevantes. No *San Antonio Heart Study*, quando comparados a indivíduos que não consumiam bebidas adoçadas, os indivíduos que ingeriam mais de 21 bebidas adoçadas artificialmente por semana tiveram aumento de 93% no risco para sobrepeso e obesidade. A substituição de alimentos e bebidas adicionadas de adoçantes calóricos por produtos equivalentes, sem açúcar, deveria, teoricamente, reduzir o peso corporal. No entanto, muitas questões estão em aberto devido a estudos epidemiológicos que mostram associação contrária do uso desses adoçantes artificiais com o peso corporal.⁽⁹⁻¹²⁾

Na figura 1, esquematizamos um possível fluxo para o ganho de peso associado à ingestão de adoçantes de baixa caloria ou não calóricos, de acordo com as referências já citadas.

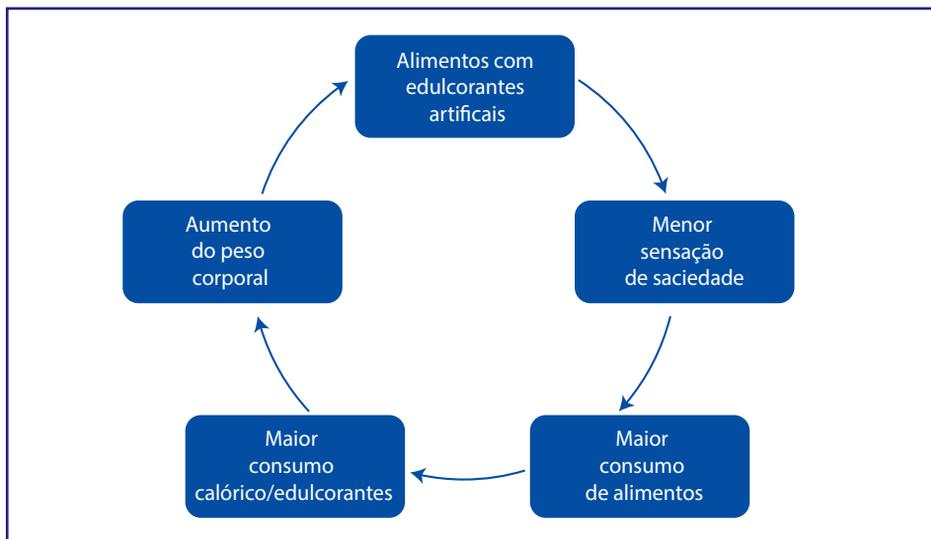


Figura 1. Hipótese de fluxo para o ganho de peso associado ao uso de adoçantes artificiais

No controle do *diabetes mellitus*, um estudo francês que acompanhou mais de 66 mil mulheres por mais de 14 anos comparou o risco para o desenvolvimento de diabetes entre as que consumiam bebidas adoçadas com açúcar, com adoçantes artificiais ou 100% suco de fruta. Os autores observaram o aumento do risco para diabetes tipo 2 tanto com bebidas açucaradas quanto com bebidas adicionadas de adoçantes artificiais.⁽¹¹⁾

No que diz respeito ao comportamento alimentar, o uso de adoçantes não parece mudar a ingestão alimentar e a preferência pelo sabor doce. Uma série de estudos recentes comparou o impacto da ingestão de açúcar e de adoçantes artificiais ou naturais na ingestão energética e na resposta glicêmica de 24 horas. De maneira geral, não houve diferenças no que concerne à ingestão energética total quando os participantes consumiam bebidas açucaradas ou as versões zero caloria adoçadas com estévia ou aspartame.⁽¹²⁾ Além disso, o tipo de adoçante (artificial ou natural) não afetou a glicose e a insulina pós-prandiais, com o mesmo perfil de glicose em 24 horas entre todos os adoçantes, nutritivos ou não.⁽¹²⁾

Parece ainda que a ingestão crônica de adoçantes de baixa caloria ou não calóricos aumenta a resposta glicêmica, leva a um pico na concentração plasmática de glicose, estimula a secreção de insulina e aumenta a concentração plasmática

do peptídeo insulíntrópico dependente de glicose (GIP), que estimula a produção de insulina pelas células betapancreáticas e reduz os níveis de glicose sanguínea.⁽¹³⁾

É importante ressaltar que as recomendações para a ingestão de açúcares da Organização Mundial da Saúde (5% do VET) vêm sendo ultrapassadas; mais importante que pensar em substituir o tipo de adoçante utilizado, é pensar em reduzir a quantidade consumida diariamente.

SUPLEMENTOS

A obesidade e as alterações cardiometabólicas associadas a ela são frequentemente consideradas uma epidemia, por isso seu tratamento é de extrema importância. O pilar para esse tratamento envolve mudanças terapêuticas no estilo de vida, contudo a vasta maioria dos casos falha e/ou mantém o peso perdido apenas por um curto período de tempo.⁽¹⁴⁾

Nesse contexto, os suplementos nutricionais que prometem administração do peso corporal saudável aumentam sua popularidade, e uma grande variedade desses produtos está disponível para a venda sem receita. No entanto, a existência de evidências científicas para recomendar o uso seguro desses suplementos é insuficiente.

Aqui, vamos abordar 13 suplementos conhecidos e supostamente eficazes para o tratamento da obesidade, considerando as evidências científicas acerca deles.

1. Laranja-amarga

Também conhecida como *Citrus aurantium*, a laranja-amarga tem sido utilizada na medicina tradicional chinesa, bem como na medicina popular da América do Sul para uma variedade de condições. Seu extrato vem sendo utilizado como suplemento para tratar a obesidade e melhorar a *performance* física. Ela contém múltiplos fitoquímicos, incluindo a octopamina, alcalóides (em especial a sinefrina) e flavonóides (como a hesperidina, naringina, limoneno e tangaretina). Muitos ensaios clínicos avaliando os efeitos do extrato da laranja-amarga na perda de peso mostraram efeitos significativos, mas esses estudos avaliaram a combinação de diferentes produtos, como a cafeína, por exemplo. Apenas um estudo clínico pequeno avaliou o efeito da sinefrina isoladamente sobre a taxa de metabolismo basal (TMB), observando que ela aumentava significativamente com o uso do produto. No entanto, estudos maiores e mais longos precisam ser realizados para confirmar o efeito isolado da laranja-amarga na TMB e na perda de peso. Quanto à sua segurança,

a administração de até 98 mg de *C. aurantium* por 60 dias não apresentou efeitos adversos, porém, devido à atividade simpatomimética da sinefrina, foi proposto que seu consumo pode exercer efeitos negativos na saúde cardiovascular. De fato, de abril de 2004 a outubro de 2009 o FDA (*US Food and Drugs Administration*) recebeu 22 relatos de efeitos adversos relacionados ao uso de produtos contendo o extrato de *C. aurantium*. Em resumo, a maioria dos estudos não apontou efeitos significativos na perda de peso com o uso de *C. aurantium* e, com isso, sua efetividade permanece duvidosa, não compensando o risco do aparecimento de efeitos adversos associados ao seu uso, especialmente em populações de risco (como hipertensos e arrítmicos).⁽¹⁴⁾

2. *Hoodia gordonii*

É uma planta medicinal nativa da África do Sul, Botswana e Namíbia, que tem sido estudada como um adjuvante na perda de peso devido a seus efeitos supressores do apetite. Embora o composto ativo responsável pelo seu efeito anorexígeno não esteja esclarecido, aceita-se que o P57 (*oxypregnane glycoside* P57AS3) seja esse composto. A maioria dos estudos com o P57 isolado foi conduzida experimentalmente em ratos ou *in vitro*, com administração venosa do composto. Para ingestão oral, parece ser necessária uma grande quantidade do composto ativo devido à alta demanda gástrica para a sua absorção. O único estudo realizado em humanos com a administração do extrato de *H. gordonii* não encontrou qualquer efeito sobre o peso, a gordura corporal ou a ingestão energética, além de ter encontrado inúmeros efeitos adversos. Tendo em vista esses achados, podemos concluir que a administração de *H. gordonii* não é eficaz para o emagrecimento.⁽¹⁴⁾

3. *Irvingia gabonensis*

Também conhecida como manga selvagem africana, essa é uma planta nativa do centro e do oeste da África. Sua semente contém altas quantidades de lipídeos, principalmente ácidos graxos saturados, além de ser rica em polifenóis, em especial os flavonoides. Revisando os estudos clínicos realizados com o extrato de *I. gabonensis*, chegou-se à conclusão de que doses de 200 mg até 3.150 mg por dia, oferecidas por um período de 4 a 10 semanas, apresentam eficácia significativa na perda de peso e de medida de circunferência de cintura. Seus efeitos adversos parecem ser pequenos e irrelevantes.⁽¹⁵⁾ Porém, todos os estudos realizados com esse composto foram conduzidos em pequenas amostras de população negra africana. Nesse sentido, mais e maiores estudos são necessários para a recomendação do uso da *I. gabonensis* como adjuvante no tratamento da obesidade.⁽¹⁴⁾

4. Café verde

O extrato de café verde é derivado do grão de café não torrado, em suas formas cafeinadas e descafeinadas. Entre suas substâncias bioativas, ele contém o polifenol ácido clorogênico, que parece ter efeito lipolítico para contribuir para a perda de peso. Um estudo de metanálise mostrou uma redução significativa de peso (aproximadamente 2,5 kg) após a suplementação com extrato de café verde em doses que variavam de 180 a 200 mg por dia por um período de 4 a 12 semanas. Apesar desses resultados estimulantes, a heterogeneidade dos ensaios clínicos e sua magnitude clínica moderada torna essas evidências insuficientes para a recomendação do uso desse composto para auxiliar no emagrecimento.⁽¹⁴⁾

5. Forscolina

Composto ativo da planta *Coleus forskohlii*, nativa da Índia, e muito utilizado na medicina Ayurveda, a forscolina apresenta resultados muito conflitantes nos pequenos e curtos estudos que o testaram. Enquanto alguns estudos mostraram eficácia no emagrecimento, outros mostraram efeito inibidor do ganho de massa muscular e nenhum efeito sobre a redução de gordura corporal. Por esse motivo, apesar de não apresentar efeitos colaterais relatados, ele não deve ser recomendada para perda de peso até que mais evidências surjam.⁽¹⁴⁾

6. Fucoxantina

Carotenoide largamente distribuído na natureza, esse composto parece melhorar o perfil lipídico plasmático e aumentar a termogênese e o gasto energético. Apesar de robustas evidências pré-clínicas, poucos estudos clínicos foram desenvolvidos com a fucoxantina. De dois ensaios clínicos randomizados, apenas um deles mostrou que a suplementação de 300 mg de algas marinhas contendo 2,4 mg de fucoxantina reduziu significativamente o peso, a gordura corporal e a circunferência de cintura. Esse mesmo estudo mostrou ainda que 8 mg de fucoxantina podem também aumentar o gasto energético de repouso.⁽¹⁶⁾ Com base nesses escassos resultados, nenhuma recomendação de fucoxantina para tratar a obesidade pode ser realizada.⁽¹⁴⁾

7. Glucomanano

É um polissacarídeo hidrocoloide presente natural e abundantemente em diversos produtos de origem vegetal, sendo o mais utilizado aquele extraído do tubérculo konjac. É a fibra solúvel dietética de maior viscosidade, capaz de absorver até

50 vezes o seu peso em água. Não digerível, essa fibra passa intacta para o cólon, onde será fermentada pelas bactérias intestinais. É associado a essa viscosidade seu efeito auxiliar no emagrecimento, já que parece aumentar a saciedade, reduzir o tempo de esvaziamento gástrico e o trânsito intestinal, além de reduzir a absorção de gordura e proteína. Não apresenta efeitos colaterais, mas os resultados de estudos sobre o emagrecimento são conflitantes e heterogêneos, devendo ser avaliados criteriosamente antes de sua recomendação.⁽¹⁴⁾

8. β -glucanas

É um polissacarídeo de glicose presente em grãos de cereais e cogumelos, considerado uma fibra solúvel não digerível fermentada pelas bactérias intestinais. Dessa forma, seu efeito prebiótico é proposto e ela parece auxiliar no emagrecimento por aumentar a saciedade e retardar o esvaziamento gástrico e a absorção de glicose. Apesar disso, seus efeitos no emagrecimento só foram avaliados de forma secundária em poucos estudos que mostraram resultados sem significância estatística, não havendo conclusões que justifiquem sua recomendação para o controle da fome/saciedade.⁽¹⁴⁾

9. Quitosana

Trata-se de uma fibra insolúvel de origem animal, biodegradável, biocompatível e atóxica, geralmente vendida sem receita para o tratamento de obesidade, dislipidemia e hipertensão, que parece agir por acoplamento às moléculas de gordura evitando sua absorção pelo organismo. Estudos de metanálise mais antigos mostraram uma redução significativa de peso corporal com o uso de quitosana por 28 dias. No entanto, metanálises e revisões sistemáticas mais recentes não encontraram os mesmos resultados. Dessa maneira, deve-se ter atenção e cuidado no uso da quitosana para emagrecimento.⁽¹⁴⁾

10. Faseolamina

O extrato de *Phaseolus vulgaris*, extraído do grão de feijão-branco, é um suplemento vendido sem receita que promete a redução de peso corporal por ser chamado de “bloqueador de carboidratos”, devido ao fato de essa substância inibir a ação da amilase pancreática e, assim, inibir a digestão dos amidos alimentares. Contudo, os efeitos de doses que variam de 1,5 a 6 g por dia só foram comprovados em estudos pequenos e realizados em curto período de tempo, não sendo confirmados em metanálises posteriores e não respaldando a indicação desse suplemento antes de mais evidências clínicas robustas e de longo prazo.⁽¹⁴⁾

11. *Garcinia cambogia*

Nativa da Ásia, Austrália, África e Polinésia, a *Garcinia* tem sido associada a variados efeitos na saúde, incluindo a administração de um peso saudável devido a seus efeitos anorexígenos. Os resultados de ensaios clínicos randomizados com esse composto têm sido controversos, com alguns estudos falhando em mostrar diferenças significativas no peso e outros reportando uma perda de peso significativa. Sobre esse composto, o mais importante é falar sobre seus efeitos adversos, já que incluem hepatotoxicidade e atrofia de testículos, entre outros. Além disso, existe pouca evidência que garanta a efetividade da *G. cambogia* na administração do peso. Muito cuidado deve ser tomado, levando em consideração seus importantes efeitos adversos.⁽¹⁴⁾

12. *Lactobacillus rhamnosus*

Considerando a microbiota como um organismo que contribui para o metabolismo e desempenha um papel importante no armazenamento de energia, muitos estudos vêm sendo desenvolvidos no sentido de esclarecer o papel de cada tipo de bactéria na gênese e no tratamento da obesidade. Nesse sentido, a suplementação com *L. rhamnosus* foi testada em um grupo de obesos submetidos a dieta hipocalórica e observou-se que não houve diferença significativa na perda de peso com a suplementação probiótica na dose de $1,6 \times 10^{(8)}$ unidades formadoras de colônias, no entanto, na fase de manutenção do peso perdido, o grupo que utilizou o suplemento de *L. rhamnosus* foi mais bem-sucedido comparado ao grupo não suplementado. Esse tipo de suplementação não apresenta qualquer efeito colateral adverso e, embora precise de mais estudos confirmando sua eficácia e sua associação com outras cepas probióticas, pode ser utilizado com critério como estratégia adjuvante para a manutenção de peso.^(16,17)

13. *Whey Protein* (proteína do soro do leite)

Embora seu uso seja muito estudado e comprovado com o objetivo de ganho e recuperação de massa muscular, alguns estudos recentes mostram o efeito da sua suplementação no aumento da saciedade por estímulo da secreção de hormônios anorexígenos, como a nesfatina. Dessa maneira, a suplementação de 40 g por dia de um *Whey Protein* concentrado, contendo 25 g de proteína, parece reduzir a gordura abdominal, aumentar as concentrações plasmáticas de nesfatina e aumentar a TMB em mulheres, contribuindo para uma mudança positiva na composição corporal (aumento de massa muscular e redução de gordura corporal).⁽¹⁸⁾

Revisados alguns dos suplementos comumente utilizados para o controle da obesidade, podemos observar que todos eles precisam de mais estudos com mais consistência para serem recomendados como prática clínica segura e eficaz na administração de um peso saudável.⁽¹⁴⁾

COMO ADEQUAR O MELHOR EXERCÍCIO PARA OS DIFERENTES GRAUS DE OBESIDADE OBJETIVANDO RESULTADOS?

Criar um balanço energético negativo a partir da redução da ingestão calórica, do aumento do gasto energético ou de ambos é estratégia comum para a perda de peso.⁽¹⁹⁾

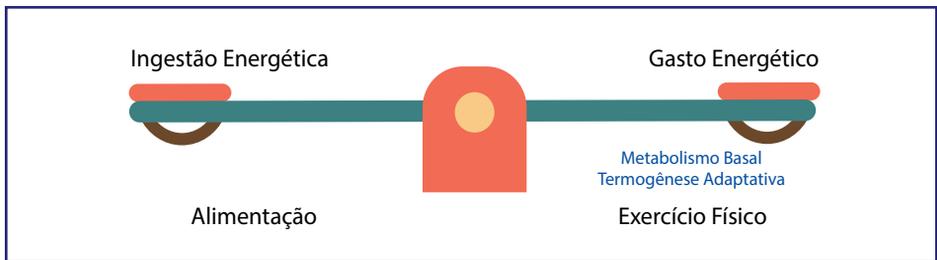


Figura 2. Componente básico do sistema de balanço energético

Enquanto a redução calórica tem sido consistentemente demonstrada como efetiva em induzir a perda de peso inicial, achados sobre os efeitos do exercício físico no peso ainda vêm sendo debatidos (Figura 2). Na literatura sobre obesidade, a maioria dos estudos combina inúmeras intervenções dietéticas com vários tipos de recomendações para aumentar os níveis de atividade física, desde aconselhamentos básicos como o número de passos dados em um dia comum de atividades habituais até a prescrição de exercícios selecionados e monitorados cuidadosamente.^(20,21)

Avaliando os resultados dos exercícios sobre o emagrecimento, observamos que:

1. Dieta + exercícios

A associação de dieta hipocalórica com exercícios físicos é mais efetiva que apenas a prescrição dietética para induzir um emagrecimento de 8% a 11% do peso corporal inicial em um período de seis meses.⁽²¹⁾

2. Exercícios de moderada a alta intensidade, sem dieta

Independentemente da prescrição de dieta hipocalórica, a prática de exercícios de moderada a alta intensidade, praticados de três a cinco vezes por semana, é capaz de reduzir o peso corporal inicial em 2% a 3% no mesmo período de seis meses.⁽²¹⁾

3. Caminhada de baixa intensidade e atividades habituais

Intervenções que têm como alvo o incentivo a caminhadas leves e atividades habituais como aumentar o número de contagem de passos diários também parecem produzir uma modesta redução do peso corporal de 1% a 1,5% do peso inicial no período de três a seis meses.⁽²¹⁾

4. Treinos de resistência

Destoando dos exercícios citados anteriormente, o treinamento de resistência isoladamente não parece ser efetivo na indução da perda de peso. Ao contrário, um modesto ganho de peso costuma ser relatado nos estudos com esse tipo de exercício. Contudo, esse treino é comumente associado ao aumento de massa livre de gordura mais metabolicamente ativa, além de estar relacionado ainda com a melhora no percentual de gordura corporal e outros parâmetros de aptidão física.⁽²¹⁾

Em qualquer estágio de obesidade, tanto a dieta associada aos exercícios quanto os exercícios de moderada a alta intensidade isoladamente podem auxiliar a população obesa a alcançar a meta de redução de peso de 3% a 5% do peso inicial recomendada pelos *guidelines* da *American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)/Obesity Society (TOS)*.⁽²¹⁾

CONCLUSÃO

A conclusão a que chegamos é de que dieta boa é aquela que o paciente consegue cumprir, sem aderir a modismos infundados e sempre orientado por um profissional devidamente capacitado. Da mesma forma, exercício bom é aquele que fazemos com regularidade e frequência, nos colocando em movimento o máximo possível. O importante é adequarmos os exercícios às nossas capacidades e limitações pessoais. Mas em qualquer estágio da obesidade, colocar-se em movimento com orientação adequada de um educador físico é fundamental. E suplementos e adoçantes podem ter seu papel nesse contexto, desde que seu uso seja responsável e baseado em evidências.

REFERÊNCIAS

1. Soleymani T, Daniel S, Garvey WT. Weight maintenance: challenges, tools and strategies for primary care physicians. *Obes Rev.* 2016;17(1):81–93.
2. Anton SD, Hida A, Heekin K, Sowalsky K, Karabetian C, Mutchie H, et al. Effects of popular diets without specific calorie targets on weight loss outcomes: systematic review of findings from clinical trials. *Nutrients.* 2017;9(8):E822.
3. Associação Brasileiro para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4a ed. São Paulo: ABESO; 2016.
4. Cohen E, Cragg M, de Fonseka J, Hite A, Rosenberg M, Zhou B. Statistical review of US macronutrient consumption data, 1965-2011: americans have been following dietary guidelines, coincident with the rise in obesity. *Nutrition.* 2015;31(5):727–32.
5. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;312(9):923–33.
6. Jáuregui-Lobera I. Fad diets, miracle diets, diet cult... but no results. *JONNPR.* 2017;2(3):90–3.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC no 18, de 24 de março de 2008. Regulamento Técnico que autoriza o uso de aditivos edulcorantes em alimentos, com seus respectivos limites máximos [Internet]. Brasília (DF): ANVISA; 2008. [citado 2019 Set 27]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/391619/Microsoft+Word+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+18%2C+de+24+de+mar%C3%A7o+de+2008.pdf/4b266cfd-28bc-4d60-a323-328337bfa70e>
8. Samaniego-Vaesken. Partearroyo T, Varela-Moreiras G. Presence and consumption of sugars and low and no-calorie sweeteners in the Spanish diet: an update overview. Version 2. *Nutr Hosp.* 2019; [revised 2019 Aug 1]. doi: 10.20960/nh.02799.
9. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(8):1894–900.

10. Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):739–58.
11. Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(3):517–23.
12. Drewnowski A, Tappy L, Forde CG, McCrickerd K, Tee ES, Chan P, et al. Sugars and sweeteners: science, innovations, and consumer guidance for Asia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(3):645–63.
13. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav*. 2015;152 Pt B:450–5.
14. Ríos-Hoyo A, Gutiérrez-Salmeán G. New dietary supplements for obesity: what we currently know. *Curr Obes Rep*. 2016;5(2):262–70.
15. Onakpoya I, Davies L, Posadzki P, Ernst E. The efficacy of *Irvingia gabonensis* supplementation in the management of overweight and obesity: a systematic review of randomized controlled trials. *J Diet Suppl*. 2013;10(1):29–38.
16. Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(1):72–81.
17. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014;111(8):1507–19.
18. Giglio BM, Schincaglia RM, da Silva AS, Fazani IC, Monteiro PA, Mota JF, et al. Whey Protein supplementation compared to collagen increases blood nesfatin concentrations and decreases android fat in overweight women: a randomized double-blind study. *Nutrients*. 2019;11(9):E2051.
19. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001 Feb;104(4):531–43.

- 20.** Branco BH, Valladares D, de Oliveira FM, Carvalho IZ, Marques DC, Coelho AA, et al. Effects of the order of physical exercises on body composition, physical fitness, and cardiometabolic risk in adolescents participating in an interdisciplinary program focusing on the treatment of obesity. *Front Physiol.* 2019;10:1013.
- 21.** Chin SH, Kahathuduwa CN, Binks M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know. *Obes Rev.* 2016;17(12):1226–44.

CAPÍTULO 14

OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL: RECONHECIMENTO E MANEJO CLÍNICO

Bruno Geloneze Neto¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0557-4578>)

Ana Carolina Junqueira Vasques¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9222-1107>)

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Geloneze Neto B, Vasques AC. Obesidade metabolicamente saudável: reconhecimento e manejo clínico. In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 14, p.159-74. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

Descritores

Obesidade; Obesidade metabolicamente benigna

INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade tem aumentado durante as últimas décadas, tornando-se um problema de saúde pública de grande magnitude.⁽¹⁾ A obesidade, definida por um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², está associada com uma significativa redução na expectativa de vida, em grande parte atribuída ao risco aumentado de desenvolver a síndrome metabólica e suas consequências (diabetes tipo 2 – DM2 – e doença cardiovascular – DCV – aterosclerótica), além de vários tipos de câncer.⁽²⁾

A proposta de classificação de indivíduos de acordo com o IMC visa uniformizar ambas, terminologia e severidade clínica do excesso de peso, baseada nas fortes evidências de um aumento da morbimortalidade de acordo com a progressiva elevação do IMC.⁽³⁾ No entanto, no plano individual, o IMC não possibilita distinguir entre adiposidade e massa livre de gordura (massa magra), bem como a distribuição de gordura corporal, que são mais importantes na avaliação da saúde.⁽⁴⁾ Esse fato pode, em parte, explicar a grande proporção de indivíduos com sobrepeso (~50%) e obesidade (~30%) que estão livres de quaisquer sinais de alterações metabólicas e cardiovasculares (CV).⁽⁵⁾

No entanto, grande parte dos indivíduos obesos não apresenta maior risco de morbimortalidade, o que sugere a existência de um subgrupo de obesos “saudáveis” que exibem um fenótipo conhecido como: obesidade metabolicamente saudável, também conhecida pela sigla MHO (*metabolically healthy obesity*).^(6,7) A MHO é caracterizada pela ausência de alterações metabólicas, tais como: disglícemia, dislipidemia, hipertensão e perfil metabólico inflamatório.⁽⁸⁾ Por outro lado, os indivíduos com obesidade e com dismetabolismo são chamados de MUO (*metabolically unhealthy obesity*). Na outra ponta do espectro da adiposidade, existe um subgrupo de indivíduos de peso normal que apresenta um perfil metabólico alterado, sendo um grupo de peso normal e metabolicamente não saudável, e nomeado pelas siglas MUNO (*metabolically unhealthy non-obesity*) ou MONW (*metabolically obese normal weight*), além dos indivíduos de peso normal e saudáveis, cuja sigla consagrada é MHNO (*metabolically healthy non-obesity*).⁽⁹⁾ No presente capítulo, utilizaremos as siglas MHO e MUO para indivíduos obesos metabolicamente saudáveis e não saudáveis, respectivamente. Na figura 1, observamos as classificações compostas tomando em consideração o IMC e o estado metabólico.⁽⁹⁾

				MORTALIDADE
Magro metabolicamente saudável	Obeso metabolicamente saudável	Magro metabolicamente obeso	Obeso metabolicamente obeso	
				
↓ Gordura corporal ↑ Massa muscular ↑ Condicionamento físico Sensível à insulina Normoglicêmico Perfil lipídico e pressórico normais Baixo risco CV	Gordura SC > visceral ↑ Massa muscular ↑ Condicionamento físico Leve resistência à insulina Normoglicêmico Perfil lipídico e pressórico normais Pequeno risco CV	Excesso gordura visceral ↓ Massa muscular ↓ Condicionamento físico Inflamação Resistente à insulina Hiperglicêmico Dislipidemia Hipertensão arterial Alto risco de câncer e CV	Excesso gord. visc. > SC ↓ Massa muscular ↓ Condicionamento físico Inflamação Resistente à insulina Hiperglicêmico Dislipidemia Hipertensão arterial Alto risco de câncer e CV	

Fonte: Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(8):1617-21.⁽⁹⁾

Figura 1. Fenótipos da obesidade e suas características gerais

DEFINIÇÃO DA OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL (MHO)

Até o momento, não existe uma definição universalmente aceita para a MHO, e mais de 30 diferentes definições são encontradas na literatura.⁽¹⁰⁾ Na maioria dos estudos, a MHO é definida pela presença de menos de dois componentes diagnósticos da síndrome metabólica (pressão arterial elevada, triglicerídeos elevados, HDL-colesterol reduzido, glicemia de jejum alterada e circunferência de cintura aumentada). Uma segunda definição frequentemente aceita é a presença de no máximo um componente, com exceção do aumento da circunferência abdominal.⁽¹¹⁾ Outros critérios de exclusão para MHO têm sido utilizados, tais como: níveis elevados de colesterol total, proteína C-reativa, glicemia de 2 horas no teste de tolerância oral à glicose, além de diversos índices de resistência à insulina, principalmente o HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*).^(12,13) A falta de uniformidade entre os estudos chega ao extremo quando vemos estudos que classificam indivíduos como MHO mesmo na presença de DM2 ou história pessoal de DCV, pelo fato de que eles podem não apresentar um número suficiente de componentes da síndrome metabólica.^(14,15) Segundo tais estudos, as pessoas podem ser classificadas como MHO mesmo não sendo verdadeiramente saudáveis, pelo simples fato de terem menos alterações cardiometabólicas que os indivíduos com MUO. Sendo assim, a definição de uma classificação mais rigorosa e universalmente aceita se faz necessária para determinar a real prevalência da MHO, bem como para determinar as consequências para a saúde no longo prazo e quais seriam os mecanismos que protegem certas pessoas dos malefícios da obesidade.

No presente capítulo, discutiremos dados da literatura que utilizaram diferentes critérios. Por outro lado, ao apresentar os dados do *Brazilian Metabolic Syndrome Study* (BRAMS), utilizaremos como diagnóstico da MHO: presença de obesidade (IMC ≥ 30), ausência de diagnóstico de síndrome metabólica e ausência de diagnóstico de resistência à insulina (HOMA-IR $< 2,71$). Esse valor de HOMA-IR foi encontrado na população brasileira no estudo BRAMS (@ 6.000 voluntários) em estudo de validação frente ao método padrão-ouro de avaliação da resistência à insulina, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.^(16,17) Na tabela 1 apresentamos as características antropométricas expressas em média (desvio-padrão) de um grupo selecionado de mulheres com obesidade grau I, comparando os grupos MHO e MUO.

Tabela 1. Características antropométricas de um grupo selecionado de mulheres com obesidade grau I, comparando os grupos MHO e MUO

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS	MHO (N = 222)	MUO (N = 309)	P-VALUE
IMC (kg/m ²)	32,1 (1,4)	32,4 (1,4)	NS
Gordura corporal (kg)	31,4 (5,5)	31,5 (4,6)	NS
Porcentagem de gordura	38,2 (5,5)	38,6 (3,3)	NS
Cintura abdominal (cm)	101,0 (8,0)	102,7 (8,1)	0,019
Circunferência do quadril (cm)	111,8 (7,8)	110,4 (7,5)	0,043
Razão cintura/quadril	0,91 (0,08)	0,93 (0,08)	< 0,001
Circunferência do pescoço (cm)	37,3 (2,4)	38,5 (2,6)	< 0,001
Circunferência da coxa (cm)	57,7 (5,4)	55,8 (6,6)	0,001
Razão pescoço/coxa	0,65 (0,07)	0,70 (0,09)	< 0,001

Observa-se que, na amostra do BRAMS, as mulheres com obesidade grau I metabolicamente saudáveis (MHO) apresentam adiposidade geral (IMC) e composição corporal semelhantes às do grupo não saudável e resistente à insulina (MUO). No entanto, a distribuição de gordura demonstra um aumento da deposição central de gordura (aumento de abdome e pescoço) e uma distribuição centrípeta da adiposidade expressa pelas razões cintura/quadril e pescoço/coxa aumentadas.

PREVALÊNCIA DA OBESIDADE SAUDÁVEL (MHO)

A prevalência da MHO depende do critério para definir a saúde metabólica, bem como se houve ou não a inclusão *a priori* de indivíduos com DM2 ou DCV estabelecida. Além disso, fatores como idade, gênero, faixa de IMC e composição étnica da população estudada influenciam a prevalência de MHO. As diferenças nessas variáveis justificam as grandes diferenças nas prevalências apresentadas, variando de 6% até 60%.^(18,19) De forma geral, a MHO é mais comum em mulheres do que em homens,^(20,21) em jovens,^(21,22) em pessoas com IMC menor do que 35 kg/m² em comparação com IMC maior que 35 kg/m²,⁽²³⁾ em pessoas com ancestralidade europeia em comparação com africana, indígena americana ou indiana.^(23,24) A prevalência da MHO, quando definida pela sensibilidade normal à insulina medida no HOMA e ausência de qualquer componente da síndrome metabólica, pode ser de apenas 7%, enquanto pode ser de até 50% quando se utiliza o critério de menos de dois componentes diagnósticos da síndrome metabólica, incluindo a circunferência da cintura. No entanto, tais valores devem ser intermediários nas diversas populações quando se utiliza o critério de ausência de resistência à insulina e síndrome metabólica em indivíduos sem diabetes e/ou DCV estabelecida.^(5,25,26)

A SAÚDE METABÓLICA DA MHO É ESTÁVEL?

O declínio normal da saúde metabólica ocorre com o avançar da idade em todas as pessoas, incluindo os indivíduos com peso normal durante toda a vida. No caso dos indivíduos com MHO, os malefícios metabólicos de um prolongado tempo com excesso de adiposidade se associam com a tendência de ganho de peso em indivíduos de meia-idade e/ou na perimenopausa e influenciarão a estabilidade da MHO. Os dados de estudos longitudinais sugerem que aproximadamente 30% a 50% das pessoas com MHO desenvolverão a MUO (obesidade não saudável) após quatro a vinte anos de seguimento.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Os principais fatores associados com a conversão de MHO para MUO foram o declínio da sensibilidade à insulina e o (consequente) aumento na glicemia de jejum.⁽³⁰⁾ Além disso, o risco de conversão de MHO em MUO é maior naqueles com maiores IMCs, mais idade, valores de índices metabólicos mais perto dos limites superiores da normalidade e com a presença de esteatose hepática.^(25,31) Fatores não metabólicos também influenciam a evolução negativa da MHO, tais como: índice de estilo de vida inapropriado (uma soma de composição da dieta, atividade física durante períodos de lazer e tabagismo)⁽³²⁾ e ganho de peso durante o período de observação.⁽³³⁾

DESFECHOS CLÍNICOS EM INDIVÍDUOS OBESOS SAUDÁVEIS (MHO) E OBESOS NÃO SAUDÁVEIS (MUO)

De forma geral, os riscos para DM2, DCV e mortalidade geral são maiores na MUO que na MHO. Esse grupo (MHO), por sua vez, tem riscos aumentados em relação aos magros saudáveis (MHL, do inglês *metabolically healthy and lean*).⁽³⁴⁻³⁶⁾ Além disso, os desfechos adversos são proporcionais ao número e à severidade das alterações.⁽³⁷⁻³⁹⁾

DIABETES TIPO 2

Dados recentes indicam que o risco de desenvolver DM2 é cinco a vinte vezes maior em indivíduos com MUO do que naqueles com MHL.⁽⁴⁰⁾ O risco de diabetes é muito menor em MHO do que em MUO, mas é ainda quatro vezes mais alto do que em MHL.⁽⁴⁰⁾ Em estudos com seis anos de seguimento, o risco de DM2 em pessoas com MHO está aumentado mesmo na total ausência de alterações metabólicas,⁽⁴¹⁾ mas esse risco não está aumentado quando não ocorrem alterações em componentes da síndrome metabólica ao longo do seguimento.⁽⁴²⁾

DOENÇA CARDIOVASCULAR

O risco de eventos da DCV (angina, infarto fatal e não fatal, morte súbita cardíaca, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica) está reduzido em indivíduos com MHO em comparação com aqueles com MUO, mas permanece maior do que em indivíduos com MHL.^(42,43) Uma metanálise com dados agrupados de 18 estudos com seguimento médio de 10 anos revelou um risco de eventos CV 50% maior na MHO quando comparada com MHL.⁽⁴⁴⁾ O risco de eventos CV é diretamente proporcional ao número de anormalidades metabólicas no início do seguimento,⁽³⁷⁾ bem como ao fato de haver a permanência como MHO, ou a conversão de MHO em MUO.⁽²⁵⁾ Como exemplo da importância da manutenção da condição saudável na obesidade, há o estudo de Mongraw-Chaffin *et al.*, no qual se observou que o risco CV em indivíduos que permaneceram com MHO num seguimento de 12 anos não foi diferente do risco na população magra e saudável (MHL).⁽²⁵⁾

MORTALIDADE GERAL

A mortalidade geral é menor em indivíduos com MHO do que com MUO.⁽⁴⁵⁾ O risco de mortalidade em MHO em relação à MHL depende do número e da severidade das alterações metabólicas.⁽⁴⁶⁾ Os dados combinados de cinco grandes estudos com seguimento médio de 13 anos revelou que pessoas com MHO e sem nenhum componente da síndrome metabólica (exceto circunferência abdominal aumentada) não tiveram aumento de risco de mortalidade geral comparadas àquelas com MHL; no entanto, o risco foi maior em MHO comparada com MHL quando apenas uma anormalidade qualquer da síndrome metabólica estivesse presente (exceto circunferência abdominal).⁽⁴⁶⁾

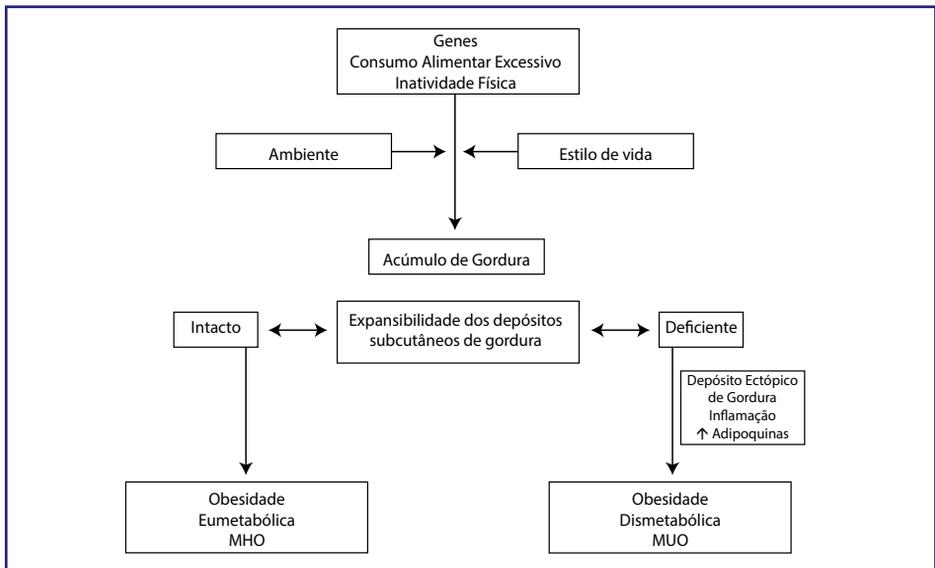
MECANISMOS DA FISIOLOGIA NA OBESIDADE EUMETABÓLICA (MHO)

Os mecanismos subjacentes à “boa forma metabólica” dos indivíduos com MHO não estão totalmente claros, mas diversos mecanismos têm sido descritos tanto em modelos animais como em humanos.^(7,8) Entre os mecanismos, incluem-se: a) sensibilidade à insulina preservada; b) distribuição de gordura corporal preferencial em depósitos subcutâneos ao invés de depósitos viscerais e ectópicos (incluindo uma baixa quantidade de gordura intra-hepática e intramuscular); c) tecido adiposo normofuncional, qual seja, com produção de citocinas de forma adequada com menor

infiltração de células imunes no tecido adiposo; d) melhor padrão de atividade física etc.^(7,8) Além disso, existe uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais que determinarão a manutenção ou mudança do padrão saudável da obesidade para um padrão dismetabólico.⁽⁴⁷⁾

Os indivíduos com MHO, em geral, têm um estilo de vida mais saudável do que aqueles com MUO, caracterizando-se por padrões dietéticos mais saudáveis, maior atividade, com melhor condição cardiorrespiratória e um padrão de sono melhor, com menos privação de sono do que indivíduos com MUO.^(48,49)

A biologia do tecido adiposo apresenta questões interessantes a serem abordadas. A expansão do tecido adiposo durante o ganho de peso em humanos não se faz de maneira homogênea e é determinada por fatores genéticos, ambientais e comportamentais (Figura 2).⁽⁵⁰⁾



Fonte: Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Ohbora A, Kojima T, Fukui M. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals. *Endocrine*. 2017;57(1):89-97.⁽⁵⁰⁾

Figura 2. Modelo para a distinção entre obesidade metabolicamente saudável e não saudável baseado na habilidade de expansão dos depósitos de tecido adiposo subcutâneo

A porcentagem de gordura corporal não difere entre MHO e MUO quando os grupos são pareados para IMC e gênero (Tabela 1). No entanto, existem diferenças

quanto ao acúmulo de gordura intra-abdominal e intra-hepática, sendo maior na MUO. Em suma, a adiposidade *per se* não é responsável pelas diferenças metabólicas entre MHO e MUO, mas as diferenças na distribuição da gordura conferem a distinção entre os fenótipos.^(51,52) Na tabela 2 observamos os dados comparativos de mulheres com obesidade grau I, voluntárias do estudo BRAMS, quanto aos parâmetros tradicionais e não tradicionais da síndrome metabólica.

Tabela 2. Dados comparativos de mulheres com obesidade grau I quanto aos parâmetros tradicionais e não tradicionais da síndrome metabólica

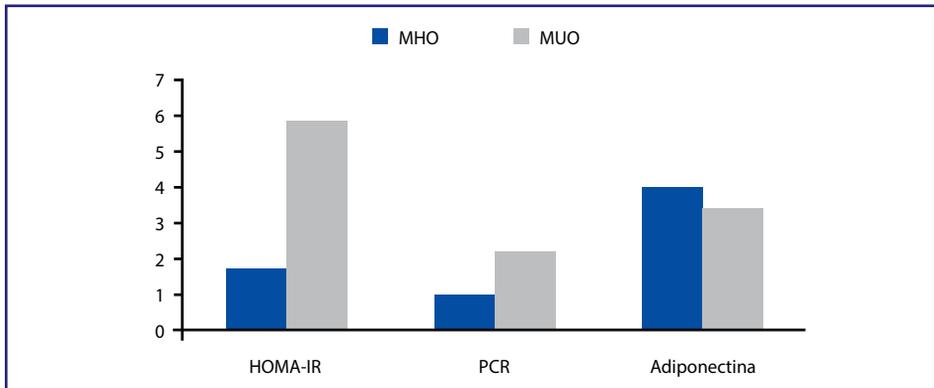
PARÂMETROS TRADICIONAIS E NÃO TRADICIONAIS DA SÍNDROME METABÓLICA	MHO (N = 222)	MUO (N = 309)	P-VALUE
Pressão arterial sistólica (mmHg)	121 (16)	127 (18)	0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79 (10)	81 (12)	0,025
Colesterol HDL (mg/dL)	50 (12)	45 (11)	0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	114 (54)	172 (96)	< 0,001
Ácido úrico (mg/dL)	4,5 (1,2)	4,9 (1,5)	0,004
Aspartato aminotransferase (mg/dL)	19 (6)	22 (14)	< 0,001
Alanina aminotransferase (mg/dL)	20 (8)	24 (14)	< 0,001

Na tabela 2 observamos que mulheres com mesmo IMC e porcentagem de gordura corporal apresentam perfis metabólicos diferentes na comparação entre os fenótipos MHO e MUO. O grupo com MUO tem pressão arterial mais elevada, dislipidemia típica da síndrome metabólica (HDL reduzido e triglicerídeos aumentado), além de indicadores de resistência à insulina hepática, expressos pelo aumento de transaminases [aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT)].

A expansibilidade do tecido adiposo e sua fisiologia são essenciais na manutenção da boa forma metabólica. No geral, indivíduos com MHO têm uma expansibilidade do tecido adiposo subcutâneo mais eficiente, mantêm seus adipócitos menores e mais oxigenados e têm menor grau de remodelação e fibrose da matriz extracelular e menor infiltração de macrófagos pró-inflamatórios no tecido adiposo, resultando em menores graus de inflamação subclínica crônica na MHO do que na MUO.⁽⁵³⁾ Além disso, o tecido adiposo de indivíduos com MUO tem maior atividade lipolítica, ofertando uma maior quantidade de ácidos graxos livres na circulação, que, por sua vez, prejudicam a sensibilidade à insulina.⁽⁵⁴⁾ Em paralelo ao estado disfuncional do tecido adiposo na MUO, ocorre uma redução na produção e secreção de adiponectina, cujas ações sensibilizadoras da ação da insulina, anti-inflamatórias e antiaterogênicas se tornam reduzidas.⁽⁵⁵⁾

Na figura 3 observamos a comparação entre resistência à insulina (HOMA-IR), inflamação sistêmica (proteína C-reativa) e produção de adiponectina entre mulhe-

res metabolicamente saudáveis (MHO) e metabolicamente não saudáveis (MUO) proveniente do estudo BRAMS, de Geloneze *et al.*⁽¹⁷⁾



Fonte: Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al.; BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):281-7.⁽¹⁷⁾

Figura 3. Proteína C-reativa expressa em mg/dL e adiponectina em ng/dL. * Indica diferença significativa entre grupos ($p < 0,05$)

Existe uma grande heterogeneidade nas complicações metabólicas associadas com a obesidade. Até 50% dos indivíduos obesos podem ser considerados metabolicamente saudáveis quando baseados na ausência do diagnóstico de síndrome metabólica, enquanto somente 5%, quando a “boa forma metabólica” é definida pela ausência de componentes diagnósticos da síndrome metabólica e sensibilidade à insulina preservada. O risco de desenvolver doenças cardiometabólicas está diretamente relacionado com o número e a severidade das alterações metabólicas. Consequentemente, as pessoas com MHO correm menor risco de desenvolver DM2 e DCV do que as pessoas com MHL. No entanto, pessoas com MHO que não apresentam anormalidades metabólicas e permanecem com MHO ao longo do tempo podem não ter um risco aumentado de desenvolver doenças cardiometabólicas em comparação com aquelas com MHL. Os mecanismos precisos responsáveis pela saúde metabólica preservada em pessoas com MHO não são conhecidos. É provável que haja uma importante contribuição genética para o fenótipo metabólico em pessoas com obesidade. Embora o GWAS (*genome-wide association study*) tenha identificado variantes genéticas associadas ao aumento da adiposidade em conjunto com um perfil metabólico saudável,⁽⁵⁶⁾ uma melhor compreensão dos aspectos genéticos da MHO provavelmente fornecerá novas ideias sobre os mecanismos responsáveis pela

doença metabólica. A influência do microbioma intestinal na saúde metabólica é uma área de pesquisa emergente. Os potenciais efeitos adversos e/ou benéficos do microbioma intestinal na saúde metabólica podem estar relacionados à composição e à diversidade da microbiota e à capacidade da função da barreira intestinal de impedir a passagem de bactérias e produtos bacterianos no intestino.^(57,58) Além disso, estudos realizados em seres humanos demonstram um aumento nos marcadores de inflamação e fibrose intersticial no tecido adiposo em pessoas com MUO em comparação àquelas com MHO. No entanto, esses estudos não são capazes de determinar se essas anormalidades são causa ou consequência da resistência à insulina e disfunção metabólica relacionada. A heterogeneidade nas complicações metabólicas associadas à obesidade tem implicações clínicas importantes, particularmente na era atual da medicina de precisão e no âmbito de custo-efetividade. A classificação da obesidade apenas pelo *status* do IMC não fornece informações adequadas sobre o *status* atual da saúde, o risco de futuros resultados clínicos adversos ou sobre quem pode se beneficiar mais da terapia para perda de peso. Os dados disponíveis sugerem que terapias de controle de peso mais intensivas e presumivelmente mais caras devem ser priorizadas para aqueles com MUO em comparação com aqueles com MHO. No entanto, essa abordagem requer um diagnóstico mais robusto da MHO e dados adicionais para entender a relação entre a MHO e o risco de outras complicações relacionadas à obesidade, além dos resultados metabólicos.

REFERÊNCIAS

1. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008;32(9):1431-7.
2. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003;289(1):76-9.
3. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
4. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJ, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.
5. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal

weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617-24.

6. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):152-62.

7. Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, Leibel RL, Lin X, Nieuwdorp M, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev.* 2014;15(9):697-708.

8. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol.* 2014;171(6):R209-19.

9. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(8):1617-21.

10. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev.* 2014;15(10):781-90.

11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.

12. Vasques AC, Rosado LE, Cássia G, Alfenas RR, Geloneze B. Critical analysis on the use of the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):32-9.

13. Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):208-15.

14. Ogorodnikova AD, Kim M, McGinn AP, Muntner P, Khan U, Wildman RP. Incident cardiovascular disease events in metabolically benign obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(3):651-9.

15. Echouffo-Tcheugui JB, Short MI, Xanthakis V, Field P, Sponholtz TR, Larson MG, et al. Natural history of obesity subphenotypes: dynamic changes over two decades and prognosis in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):738-52.
16. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(2):219-20
17. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, et al.; BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(2):281-7.
18. Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care.* 2009;32(12):2297-9.
19. van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:9.
20. Hinnouho GM, Czernichow S, Dugravot A, Nabi H, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36(9):551-9.
21. Slagter SN, Corpeleijn E, van der Klauw MM, Sijtsma A, Swart-Busscher LG, Perenboom CW, et al. Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un) healthy obese: the Dutch Lifelines cohort study. *Nutr J.* 2018;17(1):18.
22. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: a PRISMA compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(47):e8838.
23. Goday A, Calvo E, Vázquez LA, Caveda E, Margallo T, Catalina-Romero C, et al. Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health.* 2016;16:248.
24. Misra A, Vikram NK. Insulin resistance syndrome (metabolic syndrome) and obesity in Asian Indians: evidence and implications. *Nutrition.* 2004;20(5):482-91.

- 25.** Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CA, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857-65.
- 26.** Kouvari M, Panagiotakos DB, Yannakoulia M, Georgousopoulou E, Critselis E, Chrysohoou C, et al.; ATTICA Study Investigators. Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study. *Metabolism.* 2019;93:18-24.
- 27.** Bell JA, Hamer M, Sabia S, Singh-Manoux A, Batty GD, Kivimaki M. The natural course of healthy obesity over 20 years. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):101-2.
- 28.** Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, García-Fuentes E, Almaraz MC, Colomo N, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2318-25.
- 29.** Appleton SL, Seaborn CJ, Visvanathan R, Hill CL, Gill TK, Taylor AW, et al.; North West Adelaide Health Study Team. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype: a cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2388-94.
- 30.** Bell JA, Hamer M, Batty GD, Singh-Manoux A, Sabia S, Kivimäki M. Incidence of metabolic risk factors among healthy obese adults: 20-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):871-3.
- 31.** Moussa O, Arhi C, Ziprin P, Darzi A, Khan O, Purkayastha S. Fate of the metabolically healthy obese-is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int J Obes.* 2019;43(5):1093-101.
- 32.** Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr.* 2014;53(6):1345-53.
- 33.** Espinosa De Ycaza AE, Donegan D, Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int J Obes.* 2018;42(3):302-9.
- 34.** Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014;15(6):504-15.

- 35.** Arnlöv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. 2010;121(2):230-6.
- 36.** Hamer M, Stamatakis E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2482-8.
- 37.** Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-37.
- 38.** Guo F, Garvey WT. Development of a weighted cardiometabolic disease staging (CMDS) system for the prediction of future diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):3871-7.
- 39.** Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):110-8.
- 40.** Achilike I, Hazuda HP, Fowler SP, Aung K, Lorenzo C. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. *Int J Obes*. 2015;39(2):228-34.
- 41.** Twig G, Afek A, Derazne E, Tzur D, Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, et al. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2989-95.
- 42.** Wang B, Zhang M, Wang S, Wang C, Wang J, Li L, et al. Dynamic status of metabolically healthy overweight/obesity and metabolically unhealthy and normal weight and the risk of type 2 diabetes mellitus: a cohort study of a rural adult Chinese population. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12(1):61-71.
- 43.** Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):956-66.
- 44.** Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(10):1024-31.
- 45.** Blüher M. The distinction of metabolically 'healthy' from 'unhealthy' obese individuals. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(1):38-43.

- 46.** Kuk JL, Rotondi M, Sui X, Blair SN, Ardern CI. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018;8(5):305-12.
- 47.** Kantartzis K, Machann J, Schick F, Rittig K, Machicao F, Fritsche A, et al. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia.* 2011;54(4):864-8.
- 48.** Bell JA, Hamer M, van Hees VT, Singh-Manoux A, Kivimäki M, Sabia S. Healthy obesity and objective physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):268-75.
- 49.** Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol.* 2016;94(2):146-50.
- 50.** Hashimoto Y, Hamaguchi M, Fukuda T, Ohbora A, Kojima T, Fukui M. Fatty liver as a risk factor for progression from metabolically healthy to metabolically abnormal in non-overweight individuals. *Endocrine.* 2017;57(1):89-97.
- 51.** Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1609-16.
- 52.** Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;299(3):E506-15.
- 53.** Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3978-89.
- 54.** Vasques AC, Souza JR, Yamanaka A, de Oliveira MS, Novaes FS, Pareja JC, et al. Sagittal abdominal diameter as a marker for epicardial adipose tissue in premenopausal women. *Metabolism.* 2013;62(7):1032-6.
- 55.** da Silva CC, Zambon MP, Vasques AC, Camilo DF, De Bernardi Rodrigues AM, Antonio MÂ, et al.; Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS) Investigators. Homeostatic model assessment of adiponectin (HOMA-Adiponectin) as a surrogate measure of insulin resistance in adolescents: Comparison with the hyperglycaemic clamp and homeostatic model assessment of insulin resistance. *PLoS One.* 2019;14(3):e0214081.
- 56.** Loos RJ, Kilpeläinen TO. Genes that make you fat, but keep you healthy. *J Intern Med.* 2018;284(5):450-63.

57. Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BA, Damgaard MT, Bahl MI, et al.; IMI-DIRECT consortium. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*. 2018;61(4):810-20.

58. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(3):601-5.

CAPÍTULO 15

QUAL O ESPAÇO, OS RESULTADOS E AS COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA BARIÁTRICA?

Denis Pajecki¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0898-9285>)

Marco Aurélio Santo¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7813-6210>)

¹Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Pajecki D, Santo MA. Qual o espaço, os resultados e as complicações da cirurgia bariátrica? In: Obesidade na mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2019. Cap. 15, p.175-91. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 3/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

RESUMO

A cirurgia bariátrica é, comprovadamente, o método mais eficaz de promoção de perda de peso em pacientes com obesidade grave. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quase 20% da população adulta no Brasil é obesa (mais de 40 milhões de indivíduos) e 10% dela é considerada grave. Os critérios de indicação cirúrgica se baseiam no grau de obesidade, definido pelo índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$), no tempo de evolução da doença e na presença de comorbidades. A gastrectomia vertical e o *bypass* gástrico são, atualmente, as técnicas cirúrgicas mais realizadas. Cada uma apresenta vantagens e desvantagens em relação à outra, em desfechos como perda de peso, controle de comorbidades, efeitos colaterais ou complicações nutricionais. Os efeitos da cirurgia bariátrica sobre a saúde da mulher merecem atenção especial. Nesse campo, são observados benefícios sobre a fertilidade, na incontinência urinária e na redução da incidência de tumores como o de mama e endométrio. De modo geral, a cirurgia bariátrica está relacionada a melhora de desfechos gestacionais em mulheres obesas, reduzindo o risco de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e macrosomia. Não obstante, há um risco mais elevado de prematuridade e maior incidência de fetos pequenos para a idade gestacional, principalmente em mulheres que engravidam precocemente depois da cirurgia. Em relação à contracepção, tendo em vista possíveis alterações na absorção dos diferentes contraceptivos orais, recomenda-se a utilização de outros métodos. Em relação à atividade sexual e à libido, algumas mulheres apresentam

melhora e outras pioram após alguns anos, com dados controversos na literatura sobre esses temas.

Descritores

Cirurgia bariátrica; Gastrectomia vertical; Derivação gástrica; Gestação; Complicações

HIGHLIGHTS

- Problema: é preciso entender melhor os efeitos da cirurgia bariátrica na saúde da mulher.
- Resultados: os efeitos da cirurgia foram estudados em assuntos como fertilidade, gestação, incontinência urinária e distúrbios do assoalho pélvico, atividade sexual e neoplasia de mama e endométrio.
- Benefícios da cirurgia:
 - Perda de peso e controle de comorbidades como diabetes e hipertensão;
 - Melhora da fertilidade, principalmente em pacientes com síndrome dos ovários policísticos;
 - Melhora de desfechos gestacionais;
 - Melhora da incontinência urinária;
 - Diminuição da incidência do câncer de mama e endométrio;
- O melhor conhecimento das técnicas e suas repercussões pelos ginecologistas é positivo no sentido de corroborar a indicação cirúrgica e melhorar o seguimento pós-operatório nas questões que envolvem a saúde da mulher.

O ESPAÇO DA CIRURGIA BARIÁTRICA

Entende-se por cirurgia bariátrica o conjunto de métodos ou técnicas cirúrgicas empregados para o tratamento da obesidade grave. O cirurgião bariátrico tem formação em cirurgia geral avançada ou cirurgia do aparelho digestivo e complementação em cirurgia bariátrica (área de atuação). Ele deve dominar diferentes técnicas cirúrgicas, bem como os procedimentos de preparo pré-operatório e controle pós-ope-

ratório, incluindo a identificação e o tratamento de complicações clínicas, cirúrgicas e nutricionais. A cirurgia bariátrica é, comprovadamente, o método mais eficaz de promoção de perda de peso em pacientes com obesidade grave.⁽¹⁾ Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), quase 20% da população adulta no Brasil é obesa (mais de 40 milhões de indivíduos) e aproximadamente 10% dela é considerada grave.⁽²⁾ Os critérios de indicação cirúrgica se baseiam no grau de obesidade, definido pelo índice de massa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$), no tempo de evolução da doença e na presença de comorbidades (doenças causadas ou agravadas pela obesidade).⁽³⁾

Em relação ao IMC, os critérios de indicação são:

1. $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, independentemente da presença de comorbidades;
2. IMC entre 35 e 40 kg/m^2 na presença de pelo menos duas comorbidades.

Em relação ao tempo de evolução da doença, os critérios de indicação são:

1. Apresentar IMC e comorbidades nas faixas definidas no critério anterior há pelo menos dois anos, ter realizado tratamentos convencionais prévios e ter tido insucesso ou recidiva do peso, o que pode ser verificado por meio de dados colhidos na história clínica;

2. Essa exigência não se aplica a casos de pacientes com IMC maior que 50 kg/m^2 e para pacientes com IMC entre 35 e 50 kg/m^2 com doenças de evolução progressiva ou risco elevado.

As comorbidades relacionadas à obesidade são muitas, mas, para fins de indicação de tratamento cirúrgico, as principais são: diabetes tipo II (DMII), dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, esteatose hepática (esteato-hepatite), artropatias graves, discopatias, ovários policísticos e pneumopatias.

Em relação à idade, não há restrições específicas para pacientes entre 18 e 65 anos. Em pacientes acima de 65 anos, deve ser feita avaliação individual, considerando-se risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento. Deve-se levar em conta, na escolha do procedimento, as limitações orgânicas da idade, especialmente no campo da mobilidade e funcionalidade.⁽⁴⁾

Pacientes entre 16 e 18 anos também se enquadram em uma categoria especial. Nesse grupo, o IMC é avaliado em termos de percentil (escore-z maior que +4 na análise do IMC por idade), e a análise da idade óssea é feita pela presença

de consolidação das epífises de crescimento. Nos adolescentes, a avaliação da indicação é mais criteriosa, sendo realizada por equipe multiprofissional com a participação de dois profissionais médicos especialistas na área. A indicação para o tratamento cirúrgico em adolescentes com obesidade grave portadores de síndrome de Prader-Willie, ou outras síndromes genéticas similares, deve ser feita após uma avaliação individualizada, que inclui o suporte social do paciente.⁽⁵⁾

São consideradas contraindicações ao tratamento cirúrgico: causas endócrinas tratáveis de obesidade, dependência de álcool ou outras drogadições, doenças psiquiátricas graves e sem controle, risco anestésico e cirúrgico elevado[ASA (*American Society of Anesthesiologists*) IV] e pacientes com dificuldade de compreender os riscos, benefícios, resultados esperados, alternativas de tratamento e mudanças no estilo de vida requeridas com a cirurgia bariátrica.⁽³⁾

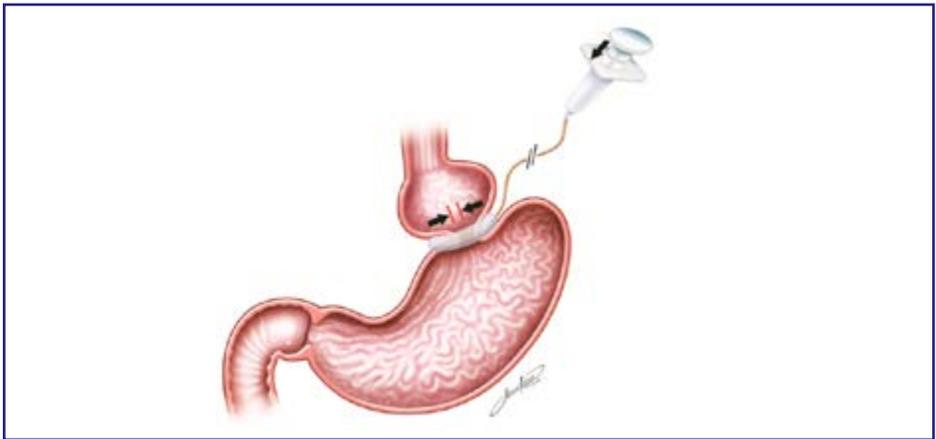
Embora adotado universalmente, o IMC pode ser um critério impreciso de avaliação de gravidade do paciente obeso e, portanto, de indicação cirúrgica. Pacientes com IMC > 35 kg/m² e distribuição de gordura periférica (tipo ginecoide) podem ser referenciados para a cirurgia, enquanto outros com IMC < 35 kg/m², mas com distribuição central (tipo androide), associado a comorbidades (diabetes, hipertensão, arterial, dislipidemia, síndrome metabólica), podem, por esse critério isolado, ser preteridos. Por essa razão, a doença metabólica, em especial o DMII, tem sido foco de maior atenção, e não o IMC exclusivamente, como critério de indicação cirúrgica.⁽⁶⁾ Classificações ou estadiamentos de gravidade da obesidade foram propostos com o intuito de selecionar melhor os pacientes que possam se beneficiar mais da cirurgia, independentemente de terem um IMC mais elevado, mas por serem portadores de doença mais grave.⁽⁷⁾

Nesse contexto, surgiu também o conceito atual de cirurgia metabólica. Embora do ponto de vista técnico-cirúrgico se tratem dos mesmos métodos, o objetivo principal da cirurgia metabólica é o controle do DMII, independentemente do IMC. Assim, pacientes com IMC entre 30 e 35 kg/m² e com o DMII mal controlado, apesar da otimização de medicação, são também considerados candidatos a esse tipo de tratamento.⁽⁸⁾

As técnicas cirúrgicas empregadas no tratamento da obesidade grave são classicamente classificadas em restritivas, disabsortivas e mistas. Entretanto, na medida em que avançou o conhecimento do papel dos entero-hormônios na fisiologia do controle da fome e saciedade e sobre todas as demais repercussões na esfera metabólica, essa classificação perdeu seu racional.

As técnicas puramente disabsortivas (grandes derivações intestinais, derivação jejunoileal) foram as primeiras empregadas para esse fim, ainda nos anos 1950, tendo sido abandonadas em meados dos anos 1970, dados os altos índices de complicações de cunho nutricional e metabólico.⁽⁹⁾

As técnicas puramente restritivas também são pouco aplicadas nos dias atuais. A banda gástrica ajustável (BGA) ainda é utilizada em alguns centros.⁽¹⁰⁾ Trata-se de um dispositivo de silicone constituído de uma banda ou “cinta”, um cateter e um portal de ajuste (Figura 1).⁽¹¹⁾ É um método que não interfere na secreção entero-hormonal no sentido de beneficiar a saciedade. A restrição excessiva pode levar a distorções no comportamento alimentar, com ingestão preferencial de alimentos líquidos e pastosos ricos em carboidratos. Há a necessidade de ajustes frequentes da BGA e, portanto, de acompanhamento com a equipe cirúrgica, o que acaba diminuindo com o passar do tempo.⁽¹²⁾ Por essas razões, o resultado de perda de peso é inferior ao observado em outros métodos, e a frequência de sua indicação está diminuindo em todo o mundo.

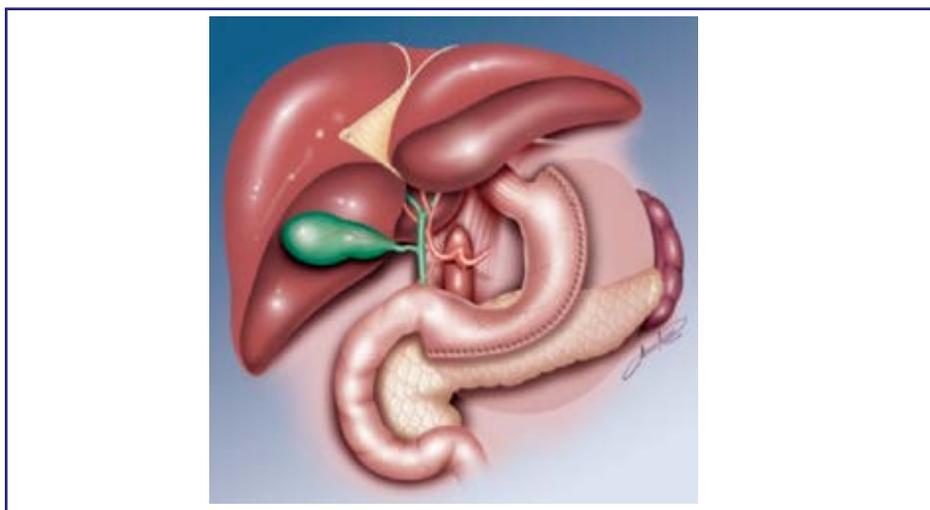


Fonte: Centro de Controle da Obesidade. Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Banda gástrica [Internet]. São Paulo: Centro de Controle da Obesidade; sd. [citado 2019 Out 9]. Disponível em: <http://controledeobesidade.com.br/>⁽¹¹⁾

Figura 1. Banda gástrica ajustável (BGA)

A gastrectomia vertical (GV) ou *sleeve* (Figura 2) é um procedimento no qual o estômago é tubulizado junto à pequena curvatura, sendo a maior parte do seu volume ressecado (incluindo a totalidade do fundo gástrico). Não é considerado um procedimento puramente restritivo, uma vez que, apesar da redução da capacidade gástrica, há também um componente hormonal importante, caracterizado pela

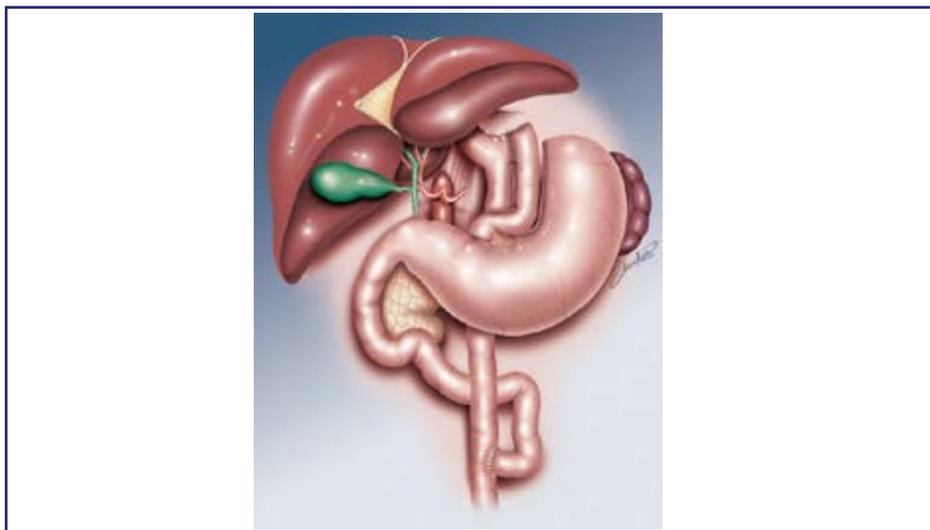
redução da secreção de grelina, decorrente da ressecção do fundo gástrico.⁽¹³⁾ Os resultados com essa técnica são superiores quando comparados aos da BGA, sem a necessidade de ajustes frequentes e sem as complicações relacionadas à presença de um dispositivo. Por essa e outras razões, essa se tornou a técnica cirúrgica bariátrica mais realizada no mundo.⁽¹⁴⁾ Também é a técnica preferencial em situações ditas de exceção, ou seja, pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, mas que apresentam condições desfavoráveis para a realização de um desvio intestinal (anemia crônica, distúrbios do metabolismo do cálcio, hepatopatia crônica, idade mais avançada, pacientes muito jovens, cirurgia intestinal prévia, entre outras). O método é irreversível, ao contrário da BGA, e tem incidência de complicações precoces maiores (principalmente fístula e sangramento). O principal efeito colateral a longo prazo com essa técnica é o refluxo gastroesofágico, que pode acometer até 25% dos pacientes.⁽¹⁵⁾ Nesse sentido, a boa seleção de pacientes e o seguimento endoscópico no longo prazo são recomendados. Por não haver desvio intestinal, não se esperam graves problemas relacionados a carências nutricionais com essa técnica. Alguns estudos, entretanto, demonstraram a necessidade de reposição periódica de vitamina B12, ferro e vitamina D. Recomendam-se, portanto, a suplementação de micronutrientes e vitaminas de maneira universal nos primeiros anos para todos os pacientes e a monitorização e a prescrição individual no seguimento tardio.⁽¹⁶⁾



Fonte: Centro de Controle da Obesidade. Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Banda gástrica [Internet]. São Paulo: Centro de Controle da Obesidade; sd. [citado 2019 Out 9]. Disponível em: [\(13\)](http://controledeobesidade.com.br)

Figura 2. Gastrectomia vertical

A derivação gastrojejunal em Y de Roux (DGJY) *bypass* gástrico (Figura 3) consiste na confecção de uma bolsa gástrica de 30 a 40 mL junto à pequena curvatura e na criação de uma anastomose gastrojejunal em Y de Roux (alça alimentar de 100 a 150 cm e alça biliopancreática de 50 a 100 cm). Embora tradicionalmente definida como uma técnica mista por associar um procedimento de redução gástrica (restrição) a um desvio intestinal (disabsorção), sabe-se hoje que seu mecanismo de funcionamento envolve também o estímulo da produção de entero-hormônios, com destaque para o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), envolvidos no controle da fome e no estímulo da saciedade.⁽¹⁷⁾ Essa é ainda a técnica cirúrgica bariátrica mais realizada no Brasil. Em relação à GV, ela promove perdas de peso que são em média superiores, bem como melhor controle do diabetes e do refluxo gastroesofágico.⁽¹⁸⁾ Em contrapartida, o desvio intestinal dificulta a absorção de micronutrientes e vitaminas lipossolúveis, portanto os índices de anemia, carência de cálcio e vitamina D são superiores. Também intolerâncias alimentares e flatulência são mais frequentes. Todos esses fatores devem ser considerados na escolha da técnica cirúrgica.

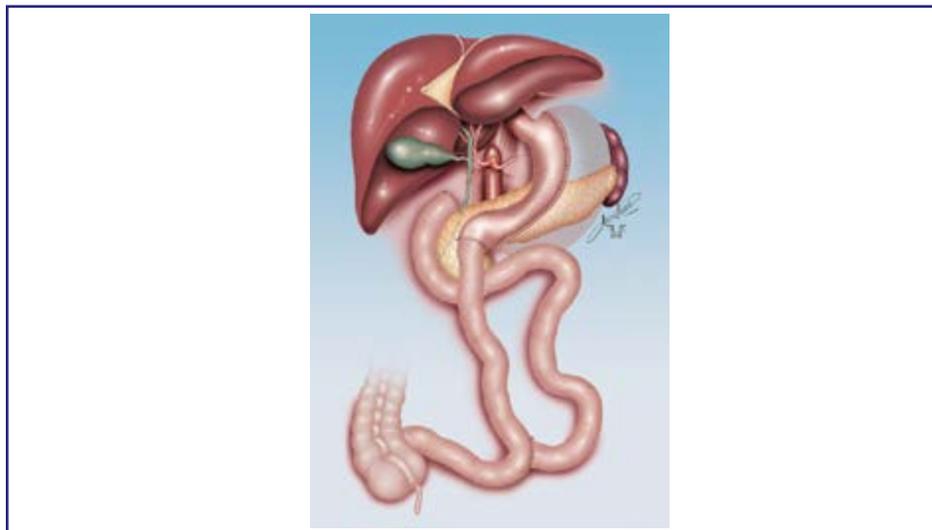


Fonte: Centro de Controle da Obesidade. Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Banda gástrica [Internet]. São Paulo: Centro de Controle da Obesidade; sd. [citado 2019 Out 9]. Disponível em: <http://controledeobesidade.com.br/>⁽¹³⁾

Figura 3. *Bypass* gástrico (DGJY)

Outras técnicas menos realizadas incluem a derivação biliopancreática (DBP) ou duodenal *switch* (Figura 4) e suas variações (bipartição intestinal, interposição

ileal). Embora muito eficazes para o controle do peso e do diabetes, são técnicas mais complexas e com maior incidência de efeitos colaterais e risco nutricional, uma vez que o desvio intestinal é maior (anastomoses gastro ou duodenoileais). Por essa razão, embora realizadas rotineiramente por alguns grupos, respondem por 1% dos procedimentos bariátricos realizados no mundo.⁽¹⁹⁾



Fonte: Centro de Controle da Obesidade. Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Banda gástrica [Internet]. São Paulo: Centro de Controle da Obesidade; sd. [citado 2019 Out 9]. Disponível em: <http://controlededeobesidade.com.br/>⁽¹¹⁾

Figura 4. Duodenal switch (BPD-DS)

RESULTADOS

A perda de peso obtida com a cirurgia bariátrica é normalmente reportada como percentual de perda de excesso de peso (%PEP). O excesso de peso, por sua vez, é definido como todo o peso acima do IMC de 25 kg/m² para o paciente, ou seja, o limite superior do que se considera o seu peso normal. Por exemplo, um indivíduo com 1,70 m de altura teria como peso normal limite 72 kg. Se o seu peso for de 120 kg, seu excesso será de 48 kg. O primeiro ano de pós-operatório é o período de perda de peso mais acentuada, que varia de 65% a 85% do excesso. No exemplo dado, há uma variação de perda de 31 a 41 kg. Ou seja, mesmo no período de maior perda de peso, a maioria dos indivíduos não vai atingir sua faixa de peso ideal (IMC entre 20 e 25 kg/m²).

As variações na perda de peso são influenciadas por fatores genéticos, fisiológicos (adaptação metabólica), grau de obesidade, idade, tipo de cirurgia rea-

lizada, adesão a dieta e prática de atividade física. Nesse contexto, pacientes com histórico de obesidade de início precoce e com IMC acima de 50 kg/m² são os que apresentam os piores resultados. Fatores relacionados a saúde mental como ansiedade, depressão ou compulsão alimentar podem também interferir negativamente na adaptação alimentar e na motivação para mudanças do estilo de vida desses pacientes. Nesse sentido, o acompanhamento psicológico ou psiquiátrico poderá ser obrigatório para muitos deles.⁽²⁰⁾

Alguma recuperação de peso ao longo do tempo é considerada normal. Fatores como envelhecimento e adaptação metabólica (aumento da fome e redução do gasto energético) estão relacionados a esse fenômeno. Nas mulheres, a gestação e a menopausa podem contribuir para o ganho de peso. Considera-se um fator de sucesso cirúrgico de longo prazo quando pelo menos 50% de PEP for mantida após cinco anos. Em nosso exemplo inicial, considera-se como sucesso se o paciente tiver mantido pelo menos uma perda de 24 kg em relação ao pré-operatório, ou seja, se estiver pesando no máximo 96 kg. O retorno ou agravamento de problemas de saúde relacionados com a obesidade ou mesmo a insatisfação com o corpo ou a imagem podem definir o tipo de tratamento indicado para pacientes com recidiva mais importante. Avaliação psicológica, reorientação de dieta, uso de medicamentos ou reintervenções endoscópicas ou cirúrgicas, para casos de pior resultado, estão entre os procedimentos que podem ser realizados.⁽²¹⁾

Em relação às comorbidades relacionadas ao excesso de peso, há, de modo geral, uma melhora e controle significativos, mesmo que o paciente não atinja o seu peso ideal. Em relação ao DMII, o grau de melhora depende da gravidade da doença e do tipo de cirurgia realizada. Em relação à gravidade, o tempo de história, idade, nível de hemoglobina glicada, uso ou não de insulina, níveis de peptídeo C ou lesões identificadas de órgãos-alvo são fatores determinantes. Nesse contexto, quanto mais grave a doença, menor será a chance de cura. Pacientes com doença muito avançada, sem reserva pancreática (peptídeo C menor que 1,0), estão fora de possibilidade terapêutica por esse método. Do ponto de vista cirúrgico, procedimentos de derivação intestinal (DGJY ou DBP) são mais eficazes do que a GV, por influenciarem mais em diferentes mecanismos que não apenas a perda de peso.⁽²²⁾ Em relação à hipertensão arterial, seu índice de melhora (medido pelo melhor controle, com redução do número de medicações) é superior a 90%. Fatores como idade, tempo de história da hipertensão arterial e quantidade de medicações para seu controle também podem influenciar nesse índice.⁽²³⁾

Uma questão importante diz respeito aos efeitos da cirurgia bariátrica sobre a saúde da mulher. Nesse campo, interferências sobre a fertilidade, gestação, incon-

tinência urinária ou disfunções do assoalho pélvico, atividade sexual e incidência de tumores (mama e endométrio) têm sido largamente estudadas.

Em relação à fertilidade, a perda de peso promovida pela cirurgia tem efeito positivo, em particular nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos.⁽²⁴⁾ Também, de modo geral, a cirurgia bariátrica está relacionada com a melhora de desfechos gestacionais em mulheres obesas, reduzindo o risco de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e macrosomia. Não obstante, há risco mais elevado de prematuridade e maior incidência de fetos pequenos para a idade gestacional, principalmente em mulheres que engravidam precocemente depois da cirurgia, antes de dois anos.⁽²⁵⁾ Nesse sentido, o acompanhamento nutricional em mulheres operadas em idade fértil e, em particular, naquelas que engravidam depois da cirurgia, é de fundamental importância.⁽²⁶⁾ Em relação à contracepção, tendo em vista possíveis alterações na absorção dos diferentes contraceptivos orais, recomenda-se a utilização de outros métodos pelo mesmo período. Entretanto, não há contraindicação de sua utilização para controle de sintomas de dismenorreia, em mulheres já adaptadas a eles.⁽²⁷⁾

Afecções relacionadas a disfunções do assoalho pélvico são mais frequentes e de mais difícil tratamento quando relacionadas à obesidade. Estudos de metanálise demonstram que pelo menos metade das mulheres com incontinência urinária submetidas à cirurgia bariátrica apresenta melhora ou resolução dessa disfunção. Por outro lado, a perda de peso parece ter menor efeito em sintomas relacionados ao prolapso genital ou à incontinência fecal.⁽²⁸⁾ Em relação à atividade sexual, os dados da literatura são conflitantes. A maioria das mulheres apresenta melhora do perfil dos hormônios sexuais, de aspectos físicos, da qualidade de vida, da imagem corporal e de sintomas depressivos, que se relacionam direta ou indiretamente à atividade sexual. Entretanto, avaliações específicas da atividade sexual e da libido mostram uma melhora no seguimento de curto prazo, mas uma piora no médio e longo prazo, segundo alguns estudos.⁽²⁹⁾

A perda de peso e o controle da síndrome metabólica, com expressiva redução da resistência insulínica promovida pela cirurgia bariátrica, são importantes para o controle da hiperplasia endometrial e redução do risco de desenvolvimento do câncer de endométrio.⁽³⁰⁾ Em relação ao câncer de mama, a cirurgia bariátrica apresenta efeito protetor em mulheres com IMC acima de 35 kg/m², com diminuição do risco tanto nas em pré-menopausa como naquelas em pós-menopausa. Atualmente estão sendo conduzidos estudos no sentido de avaliar o possível efeito

da cirurgia na diminuição do risco de recidiva em mulheres obesas que já tiveram câncer de mama.⁽³¹⁾

COMPLICAÇÕES

As complicações cirúrgicas podem ser divididas em precoces e tardias. As complicações precoces mais importantes são o sangramento e as deiscências ou fístulas das linhas de grampeamento e anastomoses. Embora no passado sua incidência tivesse sido mais elevada, atualmente o sangramento com repercussão clínica ocorre em menos de 2% dos pacientes e as fístulas ou deiscências, em menos de 1%. A mortalidade cirúrgica também é de menos de 0,5% em centros de referência, sendo o tromboembolismo pulmonar a principal causa. Este, entretanto, ocorre com maior frequência em pacientes que tiveram outras complicações e internação prolongada. Entre os fatores relacionados a maior risco estão a superobesidade (IMC acima de 50 kg/m²), idade acima de 65 anos, hipertensão arterial, apneia do sono grave e sexo masculino (provavelmente pela maior proporção, em média, de gordura visceral).⁽³²⁾

As complicações tardias variam de acordo com a técnica cirúrgica. Na GV, a principal complicação é o refluxo gastroesofágico, que acomete até 25% dos pacientes operados. Na maioria dos casos, o refluxo é bem controlado com medidas dietéticas, comportamentais e medicação. Aproximadamente 1/5 dos pacientes com refluxo não ficarão bem controlados com essas medidas e necessitarão de tratamento cirúrgico revisional. Os casos mais graves e de difícil controle são aqueles em que há problemas na anatomia da GV, com áreas de estenose, fundo gástrico remanescente ou grandes hérnias hiatais.⁽³³⁾ No período de gestação, os sintomas podem se tornar mais intensos, pelo aumento da pressão intra-abdominal, em particular a partir do terceiro trimestre.

Na DGJY, atenção especial deve ser dada aos pacientes com dor abdominal, pelo risco de desenvolvimento de hérnias internas pelas brechas mesentéricas. Nessa situação, a dor pode ser atípica, migrando para o dorso e lembrando um abdômen agudo vascular, em decorrência de torção de vasos mesentéricos. O diagnóstico se baseia na suspeição clínica e pode ser confirmado por tomografia, sendo o tratamento cirúrgico.⁽³⁴⁾ Em recente revisão sistemática, foram identificados 27 relatos e um total de 59 mulheres que apresentaram essa complicação durante a gestação.⁽³⁵⁾ Nessa situação dramática, o tratamento cirúrgico pode ser indicado quando há forte suspeição clínica, mesmo na impossibilidade de realização de exames de imagem

comprobatórios, dada a alta morbidade e mortalidade caso o quadro evolua com isquemia intestinal, peritonite e sepse. Quando indicada em tempo, a cirurgia pode ser realizada por videolaparoscopia, com baixa morbidade, mesmo em gestantes.

As complicações nutricionais podem ocorrer a qualquer tempo no seguimento pós-operatório e estão relacionadas a adaptação alimentar dos pacientes, presença ou não de diarreia e adequação da suplementação de vitaminas, micronutrientes e proteínas. Na GV, os pacientes podem ter dificuldade em ingerir proteínas (principalmente carne vermelha), portanto esse nutriente deve ser suplementado até que se observe uma boa aceitação, atingindo-se a meta de ingestão diária de pelo menos 60 g (equivalente a um bife pequeno). Vômito frequente é um sinal de alerta e indicativo de algum problema anatômico como estenose, tendo sido relatados casos de síndrome de Wernicke (carência de vitamina B1) nessa situação. Como nessa operação não há desvio intestinal, a incidência de carências nutricionais, de modo geral, é menor do que na DGJY. Em particular, mulheres em idade fértil têm menor incidência de anemia ferropriva com essa técnica. Ainda assim, anemia carencial de ferro e vitamina B12 pode ocorrer, seja pela dificuldade de ingestão de carne vermelha, seja pela diminuição de produção de fator intrínseco, decorrente da ressecção de boa parte do estômago.⁽³⁶⁾

Na DGJY, o desvio do trânsito intestinal dificulta a absorção de micronutrientes como ferro, cálcio e zinco e vitaminas lipossolúveis, principalmente a vitamina D. Nesse contexto, a anemia ferropriva é a complicação nutricional com repercussão clínica mais frequente, e a baixa vitamina B12 é a alteração laboratorial mais comum. A deficiência de cálcio e vitamina D aparece inicialmente como alteração laboratorial, acompanhada por elevação do paratormônio (hiperparatireoidismo secundário). Tardiamente, pode levar a aumento da taxa de reabsorção óssea e do índice de osteoporose. Por essa razão, sua suplementação e monitorização laboratorial são fundamentais. Deficiência de proteína é rara, mas atenção especial deve ser dada a pacientes que apresentam diarreia crônica após esse procedimento. Esse não é um efeito colateral ou complicação esperados nessa cirurgia e sua ocorrência pode indicar que tenha sido realizado desvio intestinal maior do que o habitual. Nessa situação, pode ocorrer menor absorção de macronutrientes como proteínas e gorduras, causando excesso de flatulência, fezes de odor forte, perda de peso excessiva, perda de massa muscular e outros sinais de desnutrição. Além da reposição adequada, esses pacientes poderão eventualmente necessitar de revisão cirúrgica.⁽³⁷⁾

Outro efeito colateral mais comum na DGJY é o chamado *dumping* tardio, ou episódios de hipoglicemia que ocorrem entre as refeições. Esse fenômeno decorre da rápida absorção de glicose pela alça intestinal, seguida por um pico de secreção de insulina, levando à queda abrupta da glicemia. Ocorre mais frequentemente após a ingestão de carboidratos simples ou em períodos longos de jejum. O tratamento deve ser feito com medidas dietéticas e medicamentos que retardem a absorção da glicose (acarbose) ou que diminuam a secreção de insulina (verapamil). Casos graves e refratários ao tratamento clínico podem requerer revisão cirúrgica.⁽³⁸⁾ Alerta especial deve ser dado no sentido de não se solicitarem testes de tolerância à glicose em pacientes submetidas à DGJY, principalmente na gestação, uma vez que, como explicado, há uma mudança no metabolismo glicêmico, a paciente terá efeitos colaterais e a interpretação do teste poderá ser equivocada.

REFERÊNCIAS

1. Maggard MA, Shugarman LR, Suttrop M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):547-59.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. *Vigitel Brasil 2018: 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 2018.* Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.
3. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17 Suppl 1:S1-70, v.
4. O'Keefe KL, Kemmeter PR, Kemmeter KD. Bariatric surgery outcomes in patients aged 65 years and older at an American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Center of Excellence. *Obes Surg.* 2010;20(9):1199-205.

- 5.** Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med.* 2016;374(2):113-23.
- 6.** Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010;251(3):399-405.
- 7.** Gill RS, Karmali S, Sharma AM The potential role of the Edmonton obesity staging system in determining indications for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2011;21(12):1947-9.
- 8.** Cummings DE, Cohen RV. Bariatric/Metabolic surgery to treat type 2 diabetes in patients with BMI <35 kg/m². *Diabetes Care.* 2016;39(6):924-33.
- 9.** De Wind LT, Payne JH. Intestinal bypass surgery for morbid obesity: long-term results. *JAMA.* 1976;236(20):2298-301.
- 10.** Furbetta N, Gragnani F, Flauti G, Guidi F, Furbetta F. Laparoscopic adjustable gastric banding on 3566 patients up to 20-year follow-up: long-term results of a standardized technique. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(3):409-16.
- 11.** Centro de Controle da Obesidade. Centro de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Banda gástrica [Internet]. São Paulo: Centro de Controle da Obesidade; sd. [citado 2019 Out 9]. Disponível em: <http://controlededeobesidade.com.br/>
- 12.** Pajecki D, Mancini MC, Halpern A, Zilberstein B, Garrido Jr AB, Cecconello I. Multidisciplinary approach to morbidly obese patients undergoing surgical treatment by adjustable gastric banding. *Rev Col Bras Cir.* 2010;37(5):328-32.
- 13.** Sharma G, Nain PS, Sethi P, Ahuja A, Sharma S. Plasma ghrelin levels after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese individuals. *Indian J Med Res.* 2019;149(4):544-7.
- 14.** Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg.* 2015;25(10):1822-32.
- 15.** Bou Daher H, Sharara AI. Gastroesophageal reflux disease, obesity and laparoscopic sleeve gastrectomy: the burning questions. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4805-13.

16. Al-Mutawa A, Al-Sabah S, Anderson AK, Al-Mutawa M. Evaluation of nutritional status post laparoscopic sleeve gastrectomy-5-year outcomes. *Obes Surg.* 2018;28(6):1473-83.
17. Santo MA, Riccioppo D, Pajecki D, Kawamoto F, de Cleve R, Antonangelo L, et al. Weight regain after gastric bypass: influence of gut hormones. *Obes Surg.* 2016;26(5):919-25.
18. Lewis KH, Arteburn DE, Zhang F, Callaway K, Wallace J, Fernandez A, et al. Comparative effectiveness of vertical sleeve gastrectomy versus Roux en Y gastric bypass for diabetes treatment: a Claims-based Cohort Study. *Ann Surg.* 2019. doi: 10.1097/SLA.0000000000003391
19. Welbourn R, Holyman M, Kinsman R, Dixon J, Liem R, Ottosson J, et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth IFSO global registry report 2018. *Obes Surg.* 2019;29(3):782-95.
20. Field AE, Inge TH, Belle SH, Johnson GS, Wahed AS, Pories WJ, et al. Association of obesity subtypes in the longitudinal assessment of bariatric surgery study and 3-year postoperative weight change. *Obesity.* 2018;26(12):1931-7.
21. Elshaer M, Hamaoui K, Rezaei P, Ahmed K, Mothojakan N, Al-Taani O. Secondary Bariatric Procedures in High-Volume Centre: prevalence, indications and outcomes. *Obes Surg.* 2019;29(7):2255-62.
22. Murad AJ Jr, Cohen RV, de Godoy EP, Scheibe CL, Campelo GP, Ramos AC, et al. A prospective single-arm trial of modified biliopancreatic and short alimentary limbs Roux-em-Y gastric bypass in type 2 diabetes patients with mild obesity. *Obes Surg.* 2018;28(3):599-605.
23. 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. *Hypertension.* 2019;73(3):571-77.
24. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:220-6.

- 25.** Shawe J, Ceulemans D, Akhter Z, Neff K, Hart K, Heslehurst N, et al. Pregnancy after bariatric surgery: consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care. *Obes Rev.* 2019. doi: 10.1111/obr.12927
- 26.** Ciangura C, Coupaye M, Deruelle P, Gascoin G, Calabrese D, Cosson E, et al.; BARIA-MAT Group. Clinical practice guidelines for childbearing female candidates for bariatric surgery, pregnancy, and post-partum management after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2019. doi: 10.1007/s11695-019-04093-y
- 27.** Schlatter J. Oral contraceptives after bariatric surgery. *Obes Facts.* 2017;10(2):118-26.
- 28.** Lee Y, Yu J, Tikkinen KAO, Pędzwiatr M, Major P, Aditya I, et al. The impact of bariatric surgery on urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2019. doi: 10.1111/bju.14829
- 29.** Montenegro M, Slongo H, Juliato CRT, Minassian VA, Tavakkoli A, Brito LGO. The impact of bariatric surgery on pelvic floor dysfunction: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019. doi: 10.1016/j.jmig.2019.01.013
- 30.** Aubrey C, Black K, Campbell S, Pin S. Endometrial cancer and bariatric surgery: a scoping review. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(3):497-501.
- 31.** Zhang S, Ikramuddin S, Beckwith HC, Sheka AC, Wirth KM, Blaes AH. The impact of bariatric surgery on breast cancer recurrence: case series and review of literature. *Obes Surg.* 2019. doi: 10.1007/s11695-019-04099-6
- 32.** Santo MA, Pajecki D, Riccioppo D, Cleva R, Kawamoto F, Cecconello I. Early complications in bariatric surgery: incidence, diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(1):50-5.
- 33.** Van Wieren IA, Thumma JR, Obeid NR, Varban OA, Dimick JB. The influence of gastroesophageal reflux symptoms on patient satisfaction after sleeve gastrectomy. *Surgery.* 2019. pii: S0039-6060(19)30436-2. doi: 10.1016/j.surg.2019.07.003
- 34.** Santos ERP, Santa Cruz F, Hinrichsen EA, Ferraz AAB, Campos JM. Internal hernia following laparoscopic Roux-en-Y gastric by-pass: indicative factors for early repair. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(2):160-4.

- 35.** Dave DM, Clarke KO, Manicone JA, Kopelan AM, Saber AA. Internal hernias in pregnant females with Roux-en-Y gastric by-pass: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(9):1633-40.
- 36.** Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM, et al. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg.* 2010;20(2):181-7.
- 37.** Shah K, Nergård BJ, Fagerland MW, Gislason H. Distal gastric bypass: 2-m biliopancreatic limb construction with varying lengths of common channel. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(9):1520-6.
- 38.** Sampaio-Neto J, Branco-Filho AJ, Nassif LS, Mais FDJ, Ximenez DR. Proposal of a revisional surgery to treat non-insulinoma hyperinsulinemic hypoglycemia postgastric bypass. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):278-81.

Novo Nordisk Brasil

A **Novo Nordisk** é uma empresa global de saúde com **95 anos de inovação e liderança** no tratamento do diabetes e da obesidade. Sua trajetória deu à companhia a experiência e a capacidade necessárias para ajudar pessoas a vencer a obesidade, a diabetes, a hemofilia, os distúrbios do crescimento e outras doenças crônicas sérias. Sediada na Dinamarca, a **Novo Nordisk** emprega, aproximadamente, **43.200 pessoas** em **80 países** e comercializa seus produtos em mais de **170 mercados**. No Brasil há mais de **25 anos**, a **Novo Nordisk** emprega cerca de **1.300 funcionários**, contando com o escritório administrativo em São Paulo-SP, dois centros de distribuição no Paraná e uma fábrica em Montes Claros-MG.



Para mais informações, visite
www.novonordisk.com.br

Obesidade e saúde da mulher: doença e tratamento.

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo desequilíbrio entre a quantidade de energia consumida e a quantidade de energia gasta nas atividades diárias e está associada a mais de 195 complicações.^{1,2,3}



INFERTILIDADE

Nas mulheres em idade reprodutiva, o excesso de peso e a obesidade dificultam a concepção e aumentam o risco para abortamentos.^{4,5}



SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

Das pacientes com SOP, entre 43% e 46% possuem obesidade, chegando a 75% se considerarmos as portadoras de IMC maior ou igual a 25 kg/m².^{6,7}



CLIMATÉRIO

O avanço da idade e a menopausa estão associadas a um aumento na massa gorda e uma redistribuição da gordura para a área abdominal.^{11,12} A obesidade e o aumento da gordura visceral estão associadas à consequências metabólicas adversas e risco elevado de muitas complicações, como doença cardiovascular, a qual é a principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa.^{12,13}



CÂNCER

Estudos evidenciaram que a mudança de peso pode afetar tanto o risco quanto a sobrevida para cânceres associados à obesidade.²⁴ Nos EUA, 40% dos cânceres diagnosticados estão associados ao sobrepeso e à obesidade, entre esses o câncer de mama (pós-menopausa), ovários e endométrio.⁸⁻¹⁰

Uma perda de peso modesta já pode fazer uma grande diferença na qualidade de vida do paciente.^{5, 14-23}

PERDA DE PESO DE 5% OU MAIS:

Reduz:



O risco de diabetes tipo 2¹⁴



Gordura visceral¹⁵



O risco de transtornos obstétricos e metabólicos durante a gestação e no período pós-parto^{5, 16-18}



Fatores de risco cardiovasculares¹⁵

Melhora:



Perfil lipídico no sangue¹⁵



Pressão arterial¹⁵



Gravidade da apneia obstrutiva do sono^{19,20}



Dor osteoartítica²¹



As chances de gravidez tanto pelo processo natural de fecundação quanto pelas técnicas de reprodução assistida²²



Qualidade de vida relacionada à saúde²³

Saxenda® é um medicamento aprovado para o tratamento da obesidade.²⁴



Saxenda® é um medicamento para o tratamento da obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) e do sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso como disglucemia (pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono. Pode ser usado na maioria da população, exceto em grávidas, mulheres que desejam engravidar, lactantes, crianças, adolescentes, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva NYHA classe IV, com doença inflamatória intestinal, insuficiência renal, hepática grave, gastroparesia diabética e pancreatite.²⁴

A liraglutida na dose de 3 mg/dia é um análogo do receptor de GLP-1 que estimula a saciedade por meio de sua atuação sobre os neurônios cerebrais que controlam a ingestão alimentar.²⁵

Conheça o sistema de aplicação e a agulha.²⁴

Contador de dose

Veja e centralize sua dose prescrita antes de usar.

Indicador de dose

A seta indica a dose selecionada.

Seletor de dose

Gire para selecionar sua dose.

Tampa da caneta

Sempre coloque para proteger a medicação da luz.

Botão de aplicação

Pressione e segure para injetar sua dose.



Selo protetor



Tampa externa da agulha



Tampa interna da agulha



Agulha

O perfil de segurança e eficácia de longo prazo de **Saxenda**[®] foi bem estabelecido^{24, 26-28}:



Manteve a perda de peso obtida em **81%** dos pacientes que já perderam peso com dieta.^{24,27}

9.2%

Demonstrou perda de peso média de **9,2%**.^{24,28}

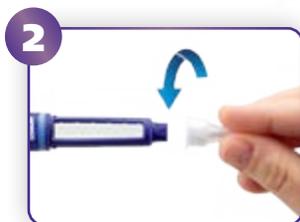


Apresentou redução de circunferência média de **8,2 cm** vs. **3,9 cm** com placebo (P<0.001).^{24,28}

Como aplicar Saxenda® 24



Verifique a caneta



Encaixe a agulha



Verifique o fluxo



Selecione a dose



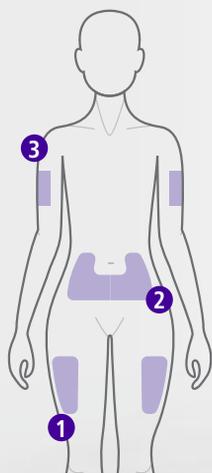
Injete a dose



Remova a agulha

Saxenda® pode ser administrado com agulhas com até 8mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas não estão incluídas na embalagem.²⁴ Vide bula para mais informações, como dosagem e administração.

A aplicação deve ser feita sempre em um dos locais recomendados:²⁴



- 1 Coxas:**
fases anterior e lateral externa superior, 4 dedos abaixo da virilha e acima do joelho.
- 2 Barriga (abdômen):**
regiões laterais, direita e esquerda, distante 3 a 4 dedos do umbigo.
- 3 Braços:**
face posterior, 3 a 4 dedos abaixo da axila e acima do cotovelo.

A liraglutida 3,0 deve ser injetada uma vez ao dia, a qualquer hora, independente dos horários das refeições. Recomenda-se o uso na mesma hora todos os dias.²⁴

COMO ARMAZENAR SAXENDA®²⁴

- Antes de abrir a caneta (primeiro uso) conserve sob refrigeração, entre 2 °C e 8 °C. Manter distante do compartimento do congelador.
- Não congelar.
- Após o primeiro uso, Saxenda é válido por 1 mês, e pode ser armazenado em temperatura ambiente (abaixo de 30 °C) ou sob refrigeração (entre 2 °C e 8 °C), longe do compartimento do congelador.
- Quando você não estiver usando o sistema de aplicação, mantenha-o tampado para proteger da luz.



Os pacientes seguem um escalonamento de dose de 4 semanas desenhado para minimizar tolerabilidade gastrointestinal.²⁴

ESCALONAMENTO DE DOSE

SEMANA 1
0.6 mg



SEMANA 2
1.2 mg



SEMANA 3
1.8 mg



SEMANA 4
2.4 mg



SEMANA 5
3.0 mg
Dose de manutenção

- A dose deve ser aumentada até 3 mg ao dia em incrementos de 0,6 mg em intervalos de pelo menos 1 semana para melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.²⁴

Em caso de náuseas, você pode aconselhar aos seus pacientes:²⁹

TENTE:



- Comer porções menores nas refeições;
- Manter-se bem hidratado ao longo do dia e beber água gelada quando a náusea aparecer;
- Conversar com seu médico para uma possível troca de horário de aplicação da medicação.²⁴

EVITE:



- Frituras e alimentos muito gordurosos ou apimentados, que retardam ainda mais o esvaziamento gástrico e, por isso, aumentam as náuseas;
- A ingestão de grande quantidade de alimentos fibrosos em uma única refeição. Distribua-os ao longo do dia;
- Diminua a quantidade de álcool e cigarro durante o tratamento.

A maioria dos distúrbios GI foi leve a moderada e transitória.²⁴
Para estes casos, é recomendável ajustar o esquema de escalonamento de dose.

Saxenda® (liraglutida)

Indicação: é indicado em associação a uma dieta hipocalórica e aumento do exercício físico para controle crônico de peso em adultos com índice de Massa Corporal (IMC) de 30 kg/m² ou maior (obesidade) ou 27 kg/m² ou maior (sobrepeso) na presença de pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso, como dislipidemia (triglicérides e diabetes mellitus tipo 2), hipertensão arterial, dislipidemia ou apneia obstrutiva do sono. Use adulto. **Contraindicações:** hipersensibilidade à liraglutida ou a qualquer excipiente. **Advertências e Precauções:** Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, Saxenda® não deve ser utilizado como substituto da insulina. Não há experiência clínica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. **Classificação:** classe IV, portanto não é recomendado o uso de Saxenda® nesses pacientes. A segurança e eficácia de liraglutida para controle de peso ainda não foi estabelecida nos seguintes pacientes: com 75 anos ou mais, tratados com outros medicamentos para controle de peso, com obesidade secundária a doença endócrina, distúrbios alimentares ou em tratamento com outros medicamentos que podem causar ganho de peso, com insuficiência renal grave, com insuficiência hepática grave. **Tratamento:** Foi observado pancreatite aguda com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Se houver suspeita de pancreatite, Saxenda® deve ser descontinuado. Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, a isolada elevação das enzimas pancreáticas não é preditiva de pancreatite aguda. Colelitíase e Colecistite: Foi observado uma taxa mais elevada de colelitíase e colecistite em pacientes tratados com liraglutida do que nos pacientes tratados com placebo. Um aumento na frequência cardíaca foi observado nos estudos clínicos. Em pacientes que apresentam frequência cardíaca aumentada em repouso, relevante e clinicamente sustentada, o tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado. Desidratação: pacientes tratados com Saxenda® devem ser aconselhados sobre o risco potencial de desidratação devido aos efeitos colaterais gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de líquido. Fertilidade: além de uma ligeira diminuição no número de implantes vivos, estudo em animais não indicaram efeitos nocivos em relação à fertilidade. **Gravidez:** este medicamento é contraindicado em mulheres grávidas. Se uma paciente desear engravidar ou engravidar, o tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado. Amamentação: devido à falta de experiência, Saxenda® não deve ser usado durante a amamentação. **Efeitos medicamentosos:** o prolongamento do efeito do esvaziamento gástrico causado pela liraglutida pode afetar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Varfarina e outros derivados cumarínicos: uma interação não pode ser excluída e é recomendado um monitoramento mais frequente da INR (razão normalizada internacional). Não é necessário fazer ajuste de dose dos seguintes medicamentos, quando em uso concomitante com a liraglutida: paracetamol, atorvastatina, glicoxilina, digoxina, lisinapril e contraceptivos orais. Insulina: nenhuma interação farmacodinâmica ou farmacocinética foi observada entre liraglutida e insulina basal detém em pacientes com diabetes tipo 2. **Psicologia:** A dose inicial é de 0,6 mg uma vez ao dia e deve ser aumentada em incrementos de 0,6 mg com intervalos de pelo menos uma semana para melhorar a tolerabilidade; gastrointestinais até a dose de 3,0 mg uma vez ao dia. Se o escalonamento para a próxima dose não for tolerado por 2 semanas consecutivas, considere descontinuar o tratamento. Doses diárias maiores que 3,0 mg não são recomendadas. O tratamento com Saxenda® deve ser descontinuado após 2 semanas de tratamento na dose de 3,0 mg/ dia se o paciente não apresentar perda ponderal $\geq 5\%$ do peso inicial. Saxenda® não deve ser utilizado em combinação com outro agonista do receptor de GLP-1. Ao iniciar o tratamento com Saxenda®, considere reduzir a dose de insulina administrada concomitantemente ou de secretagogos de insulina (como sulfonilureias) para reduzir o risco de hipoglicemia. O automonitoramento da glicemia é necessário para ajustar a dose de insulina ou de secretagogos de insulina. **Reações adversas:** náusea, vômito, diarreia, constipação, boca seca, dispnéia, gastrite, alteração do refluxo gastroesofágico, dor abdominal superior, flatulência, eructação, distensão abdominal, pancreatite, hipoglicemia, desidratação, reação no local de aplicação, astenia, fadiga, mal-estar, colelitíase, colecistite, tontura, disgeusia, urticária, taquicardia, insuficiência renal aguda, comprometimento renal, reação alérgica, insônia e aumento de lipase e amilase. (Ref: Referência V05)

Apresentem os sintomas, o médico deverá ser consultado. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Registro MS: 1766.0862. Para informações completas, veja bula do medicamento.

Este medicamento não deve ser utilizado em caso de hipersensibilidade à liraglutida ou qualquer um de seus excipientes. Não use simultaneamente liraglutida com varfarina e outros derivados cumarínicos e recomendado um monitoramento mais frequente da INR.

Referências: 1. Bray GA, Hill HM, Wilding JPH, on behalf of the World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process: A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2007;8(7):775-783. 2. Frankschick G, Stracocca P, Nesli E, et al. 2015 Milan Declaration: a call to action on obesity – an IASO position statement on the occasion of the 2015 EXPD. *Obes Facts* 2016;3(4):296-298. 3. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs303/en/#>; 2018. Accessed July 2018. 4. Best L, Bhattacharya S. Obesity and Fertility. *Horm Mol Biol Dim Endocrin* 2015;102(1-3):11-20. 5. Broughton DE, Moley KH. Obesity and Female Infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2007;87(4):1017-1019. 6. Soares EM, Azevedo JM, Badalho RC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89(3):649-55. 7. Marcondes JA, Hajghobad SA, Barcellos CR, et al. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arch Bras Endocrinol Metabol* 2007;49(6):972-8. 8. Yuen M, Earle R, Hadzibabic R, et al. A systematic review and evaluation of current evidence reveals 35 obesity-associated disorders (OASDs). Abstract presented at: Obesity Week, November 2, 2016, New Orleans, Louisiana. Abstract FP-306. 9. Centers for Disease Control and Prevention. Cancer associated with overweight and obesity make up 40 percent of cancers diagnosed in the United States. Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/media/releases/2007/s0709-cancer-obesity.html>. Published October 2007. Accessed August 23, 2018. 10. Park J, Morley JS, Hill M, et al. Obesity and cancer – mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):619-31.

11. Augliera J, ELS. WHO Expert Consult. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008. 12. Bjorntorp T, Duvall E, Brodum M, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Batavia New Emerging Team group study. *Menopause* (New York, NY) 2012;19(7):769-77. 13. Yuen M, Earle R, Hadzibabic R, Brancaccio L, Lu D, Hahn S, Kaplan LM, Foster JF-306: a systematic review and evaluation of current evidence reveals 35 obesity-associated disorders. Poster presented at the 37th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society, October 31 – November 4, 2016, New Orleans, LA. 2016. 14. Hrouder WC, Garrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002;346(6):413-21. 15. Wang RR, Lang J, Wadden JA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(11):1948-56. 16. Proctor MP, Adelman LS, Acharya G, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 233,277 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016;105(3):663-9. 17. Haavessjo M, Holmang AU, Hippo HS, et al. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2016;106(7):1742-50. 18. Salaman V, Jensterle M, Janz A, et al. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PWS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol* 2018;179(1):1-10. 19. Foster GD, Borradaile JE, Sanders MR, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Archives of Internal Medicine* 2013;173(17):1629-36. 20. Barcos, Cristiano DM. SP 94-000. Caso Clínico: Tratamento da obesidade e infertilidade feminina. 2013. 21. Huddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;25(1):15-22. 22. Wikstrom M, Bas JJ, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev* 2014;15(3):333-42. 23. Tuomiello H, Sgopa J, Gustupa M, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an exploratory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med* 2015;16(3):329-335. 24. Bula do produto. *Aprovação pela Anvisa em 05/08/2013*. 25. Tazawa T, Haras S, Hataki N. Dipeptidyl-like peptide-1 (DLP-1) receptor agonists in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Curr Wesc Pharmacol Ther* 2013;3(3):281-28. 26. Le Roux CW, Astrup A, Fuschini R, et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes N0002-003 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2017;389(10077):939-49. 27. La Uden, P. Holander S. Hlein, Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity* 2018;42(1):143-151. 28. P-Sunyer J, Astrup A, Fuschini R, et al. for the SCALE Obesity and Prediabetes N0002-003 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015;373(11):22 and supplementary appendix. doi:10.1056/NEJMoa1416822. 29. Data on file: tips that may help you manage some common side effects; 2017. Bagsværd, Denmark: Novo Nordisk A/S.



Disk Novo Nordisk: 0800 14 44 88
www.novonordisk.com.br
©Marca Registrada Novo Nordisk A/S.
©2019 Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.

BR19SX00005. Novembro/2019.
Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde
habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

PATROCINADOR

