

Efeitos da Redução de Peso Superior a 5% nos Perfis Hemodinâmico, Metabólico e Neuroendócrino de Obesos Grau I

Effects of Greater-than-5% Weight Reduction on Hemodynamic, Metabolic and Neuroendocrine Profiles of Grade I Obese Subjects

Kelly Biancardini Gomes Barbatto, Rita de Cássia Vieira Martins, Maria de Lourdes Guimarães Rodrigues, José Ueleses Braga, Emílio Antonio Francischetti, Virginia Genelhu
Clínica de Hipertensão do Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX/UERJ - Rio de Janeiro, RJ

OBJETIVO

Avaliar os efeitos da redução de peso superior a 5% nos perfis hemodinâmico, metabólico e neuroendócrino de obesos grau I.

MÉTODOS

Estudo observacional com 47 obesos grau I, média de idade de 33 anos, submetidos a orientação mensal quanto a dieta, exercício físico e comportamento alimentar, durante quatro meses. A pressão arterial, pelo método auscultatório, e a frequência cardíaca, pelo método palpatório, foram avaliadas mensalmente, enquanto as seguintes variáveis (e respectivos métodos) foram medidas no início e final do estudo: colesterol total, triglicérides, HDL-colesterol (enzimático), LDL-colesterol (fórmula de Friedwald), glicemia (enzimático hexoquinase), leptina, adiponectina, renina, aldosterona, insulina (radioimunoensaio) e índice de resistência à insulina (HOMA).

RESULTADOS

Observamos, após ajuste para outras variáveis, reduções significativas de 6 mmHg na pressão arterial diastólica, 7 pg/ml na renina, 13 mg/dl no colesterol total e 12 mg/dl no LDL-colesterol, no grupo com redução de peso superior a 5%. Notamos, também nesse grupo, tendência ao aumento de maior magnitude da adiponectina ao final do estudo, bem como diminuição três vezes maior dos níveis de glicemia, insulina e HOMA, e seis vezes maior da leptina.

CONCLUSÃO

Medidas não-farmacológicas capazes de promover redução de peso superior a 5% produzem efeitos hemodinâmicos, metabólicos e neuroendócrinos que melhoram o risco cardiovascular de obesos.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade, perda de peso, adipocitocinas, lipidograma, renina.

OBJECTIVE

To evaluate the effects of a greater-than-5% weight reduction in hemodynamic, metabolic, and neuroendocrine profiles of grade I obese subjects.

METHODS

Observational study with 47 grade I obese subjects, with mean age of 33 years who received monthly orientation regarding diet, physical exercises, and eating behavior for four months. Blood pressure using the auscultatory method and pulse rate were assessed monthly, whereas the following variables (and respective methods) were measured at the beginning and at the end of the study: total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol (enzymatic method), LDL-cholesterol (Friedewald formula), blood glucose (hexokinase method), leptin, adiponectin, renin, aldosterone, insulin (radioimmunoassay) and insulin-resistance index (HOMA).

RESULTS

After adjustment for other variables, significant reductions of 6 mmHg in diastolic blood pressure, 7 pg/ml in renin, 13 mg/dl in total cholesterol and 12 mg/dl in LDL-cholesterol were observed in the greater-than-5% weight reduction group. Also, a tendency to a higher increase in adiponectin levels by the end of the study, as well as a three-fold higher reduction in blood glucose, insulin, and HOMA levels, and a six-fold higher reduction in leptin levels were observed in this group.

CONCLUSION

Non-pharmacological measures that promote a greater-than-5% weight reduction produce hemodynamic, metabolic, and neuroendocrine effects that improve the cardiovascular risk of obese subjects.

KEY WORDS

Obesity, weight loss, adipocytokines, lipid profile, renin.

Correspondência: Virginia Genelhu • Rua Felipe Camarão, 82 – 20511-010 - Rio de Janeiro, RJ
E-mail: genelhu@uerj.br Recebido em 27/09/05 • Aceito em 08/12/05

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) alertam para uma prevalência mundial de mais de um bilhão de adultos com excesso de peso, dos quais pelo menos trezentos milhões são obesos¹. No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares, realizada entre 2002 e 2003, mostram que 40,6% da população total de adultos apresentam sobrepeso, sendo 11% considerados obesos, com prevalência maior entre as mulheres².

A obesidade está associada a maior risco de diabetes melito tipo 2³⁻⁵, dislipidemia^{6,7}, hipertensão arterial sistêmica^{8,9} e mortalidade geral e cardiovascular^{10,11}. Dados do INTERHEART, estudo caso-controle que avaliou os fatores de risco associados ao infarto do miocárdio, mostraram que a obesidade abdominal é um dos cinco mais importantes fatores de risco para infarto do miocárdio, em 52 países, incluindo o Brasil¹². Além disso, a obesidade se correlaciona positiva e fortemente com insuficiência cardíaca¹³, morte súbita¹⁴ e acidente vascular encefálico¹⁵.

Indivíduos que associam restrição calórica e exercício com tratamento comportamental podem perder 5% a 10% de seu peso basal em um período de quatro a seis meses. Ainda que esse porcentual de perda ponderal esteja, muitas vezes, aquém do desejado pelo paciente, já é capaz de modificar favoravelmente diversas condições relacionadas à obesidade¹⁶. A redução de peso melhora a tolerância a glicose¹⁷⁻¹⁹ e o perfil lipídico²⁰, além de reduzir os níveis de pressão arterial^{21,22} e os sintomas associados a doenças degenerativas articulares, depressão e apnéia do sono²³. A perda de peso pode, também, melhorar os escores que avaliam a qualidade de vida²⁴.

Sabe-se que a obesidade tem impacto relevante na longevidade²⁵, e qualquer iniciativa com vistas à redução de peso traz benefícios que podem ser observados em longo prazo, e que tendem a ser maiores quanto mais precoce for essa intervenção. E isso não apenas para os graus maiores de obesidade, mas inclusive para os que se encontram na faixa de sobrepeso. A maior parte dos estudos de intervenção que promove perda de peso inclui pacientes com doenças associadas à obesidade, especialmente hipertensão arterial, dislipidemia e intolerância a glicose, em que a perda ponderal pode atuar na reversão do quadro^{17,19,26}. Informações sobre as repercussões de mudanças no estilo de vida em populações mais jovens e sem comorbidades associadas são infreqüentes na literatura. Ademais, em revisão sistemática, não encontramos nenhum estudo que tenha avaliado conjuntamente os efeitos da redução de peso sobre os perfis hemodinâmico, metabólico e neuroendócrino. O objetivo do nosso estudo foi avaliar possíveis benefícios da redução de peso superior a 5%, em um grupo de adultos jovens com obesidade grau I, sobre fatores intermediários de risco cardiometabólico.

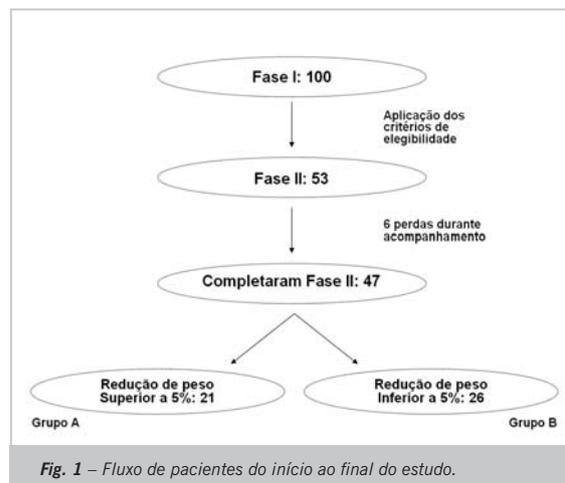
MÉTODOS

O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de

Ética Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto e obtenção de consentimento por escrito de todos os pacientes. Os seguintes critérios de inclusão foram observados: idade entre dezoito e 45 anos e IMC entre 30 e 34,9 kg/m², excluindo-se os tabagistas e aqueles que apresentavam qualquer outra comorbidade, com exceção de intolerância a glicose e hipertensão arterial estágio I. Excluíram-se, também, os que estivessem em uso de medicação anti-hipertensiva e/ou sensibilizadores de insulina. Os pacientes foram avaliados quanto à capacidade para perder peso durante a fase I do estudo, sendo incluídos apenas aqueles que tivessem alcançado redução ponderal de 2%, em um mês.

Desenho do estudo - Trata-se de um estudo prospectivo e controlado, em que os pacientes foram acompanhados por um período de quatro meses, durante o qual receberam orientação mensal em relação a dieta, exercício físico e comportamento alimentar. Os pacientes foram classificados em dois grupos, de acordo com a perda ponderal alcançada no período (fig. 1). Inicialmente, foram realizados anamnese e exame físico na consulta médica, para avaliação da condição de elegibilidade dos pacientes. A avaliação nutricional inicial englobou um questionário de freqüência alimentar e um recordatório do consumo de nutrientes de 24 horas, além de avaliação antropométrica. Todos os pacientes receberam prescrição de dieta hipocalórica, com composição de carboidratos, proteínas e lipídios de 50%-55%, 15%-25% e 25%-30%, respectivamente, sendo o déficit calórico de aproximadamente 500 a 1.000 kcal/dia²³. A orientação e a motivação à realização de exercício físico regular foram executadas pelas profissionais envolvidas no estudo, dando-se ênfase à recomendação de pelo menos trinta minutos de exercício aeróbico, de moderada intensidade, na maioria dos dias da semana²⁷. Nas consultas mensais, os pacientes receberam, também, orientação para mudar seu comportamento alimentar e foram motivados para que atingissem perda ponderal superior a 5% no período.

O desenho do estudo compreendeu duas fases. A fase I avaliou a capacidade de perder 2% do peso durante um



mês. Aqueles que obtiveram êxito e preencheram os outros critérios de elegibilidade foram incluídos na fase II, com duração de quatro meses. A avaliação medicionutricional, com monitoramento do perfil hemodinâmico e realização de medidas antropométricas, foi feita mensalmente, e os exames complementares, para avaliação dos desfechos laboratoriais do estudo, foram realizados no início e no final dessa fase.

Avaliação antropométrica - O Índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da divisão do peso (em kg) pela estatura (em m) ao quadrado. As mensurações de peso (precisão de 0,1 kg) e estatura (precisão de 0,5 cm) foram realizadas em balança antropométrica eletrônica da marca Toledo, aferida pelo INMETRO, com os pacientes em jejum, sem sapatos e vestindo roupas leves. As circunferências de cintura (CC) e de quadril (CQ) foram medidas em centímetros, nos pacientes de pé, com o auxílio de uma fita métrica metálica. A circunferência de cintura foi determinada no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior do último arco costal. A circunferência de quadril foi medida na maior circunferência da extensão posterior das nádegas. A relação cintura-quadril (RCQ) foi obtida pela divisão da circunferência de cintura pela circunferência de quadril.

Avaliação hemodinâmica - A pressão arterial foi medida indiretamente, pela técnica auscultatória, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio, no membro superior não-dominante, com o paciente sentado, após pelo menos cinco minutos de consulta, utilizando-se sempre manguitos adequados ao diâmetro do braço. A cada consulta clínica foram realizadas várias medidas, com intervalos de um a dois minutos entre as aferições, até que não houvesse diferença maior que 5 mmHg entre os valores consecutivos de pressão sistólica ou diastólica, sendo utilizada a média entre as duas últimas medidas. A frequência cardíaca foi avaliada por meio da palpação do pulso radial, durante as consultas mensais.

Avaliação metabólica e neuroendócrina - As amostras foram coletadas após 12 horas de jejum. O colesterol total foi dosado pelo método de Huang modificado, o HDL-colesterol pelo sistema enzimático COD-ANA, Lab Test e os triglicerídeos, após saponificação, pela reação de Hantzsch, usando o método de Soloni modificado. O LDL-colesterol foi estimado usando-se a fórmula de Friedwald. A glicemia de jejum foi dosada por método enzimático-hexoquinase. A insulina sérica de jejum foi medida pela técnica de radioimunoensaio, usando reagentes da LINCO Research, St Louis, USA, específicos para insulina humana. A resistência insulínica foi estimada pela fórmula da Avaliação do Modelo Homeostático (HOMA), em que a resistência é determinada pelo produto da insulinemia de jejum (em $\mu\text{U/ml}$) com a glicemia de jejum (em mmol/l), dividido por 22,5. Esse índice possui alta correlação com o "clamping" euglicêmico hiperinsulinêmico^{28,29}. Foram medidas por radioimunoensaio a leptina sérica (solid phase double antibody enzyme immunoassay – Linco

Research St Charles, Missouri, USA), a adiponectina plasmática (solid phase double antibody enzyme immunoassay – Linco Research St Charles, Missouri, USA), a renina plasmática (kit DSL 25100 Active) e a aldosterona sérica (kit da DSL 8600 Active).

Análise estatística - Para a descrição das variáveis contínuas utilizou-se a média aritmética, com seu respectivo desvio-padrão, e para as variáveis categóricas, o número absoluto e a frequência relativa. Para a comparação das médias dos desfechos entre os grupos empregou-se o teste t de Student, não-pareado, e o Qui-quadrado para a comparação das proporções. Em seguida à análise univariada dos desfechos do estudo, utilizou-se a análise de variância (ANOVA) e a regressão linear múltipla para identificar as associações entre as exposições e os desfechos de interesse. Também foram utilizadas a diferença de média e a diferença de redução média como medida de associação e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises estatísticas usaram 5% para nível de significância. Os dados foram armazenados no *software* de domínio público EpiData 3.0 e a análise estatística realizada no STATA 8.0.

RESULTADOS

Casuística e características iniciais - Um total de cem pacientes participou da fase I do estudo. Desses, 53 perderam pelo menos 2% do peso corporal e foram incluídos na fase II, com 47 pacientes completando essa fase do estudo (89%). Das seis perdas que ocorreram na fase II do estudo, uma foi por gravidez, duas por intercorrências clínicas diagnosticadas durante o estudo, e três por desistência voluntária do estudo.

Entre os 47 pacientes acompanhados durante os quatro meses da fase II, 21 alcançaram a meta de perda ponderal superior a 5%, compondo o grupo A, que foi comparado ao grupo B, formado pelos demais (26) pacientes que não atingiram esta meta (fig. 1).

As características iniciais dos pacientes estão apresentadas na tabela 1, conforme o grupo de estudo. Comparando ambos os grupos, observamos que não houve diferença entre eles em relação a sexo, idade, avaliações iniciais antropométricas, hemodinâmicas, metabólicas e neuroendócrinas.

Avaliação antropométrica - O grupo A perdeu 7,8 kg durante os quatro meses da fase II do estudo, enquanto o grupo B perdeu apenas 0,3 kg (tab. 2), correspondendo a uma redução de 8,5% e 0,4% do peso inicial, respectivamente. A redução da circunferência de cintura também foi bastante acentuada no grupo A, com diminuição média de 10,1 cm no grupo A e de 2,8 cm no grupo B, ao final do estudo. Encontramos forte correlação entre a perda ponderal do período e a redução da circunferência de cintura dos pacientes ($r = 0,75$ e $p < 0,001$). As figuras 2 e 3 mostram a redução, mês a mês, do peso e circunferência de cintura, respectivamente, em cada grupo.

Tabela 1 – Características iniciais, de acordo com o grupo de estudo

	Grupo A (n=21)	Grupo B (n=26)	Valor de p
	n (%)	n (%)	
Sexo feminino	16 (76%)	19 (73%)	0,81
	média (dp)	média (dp)	
Idade (anos)	33 (6,1)	32 (6,9)	0,61
Peso (kg)	89,6 (9,6)	88,6 (10,2)	0,75
Índice de massa corporal (kg/m ²)	32,9 (1,5)	32,7 (1,6)	0,75
Circunferência de cintura (cm)	100,7 (8,3)	101,7 (8,1)	0,67
Circunferência de quadril (cm)	116,1 (7,6)	116,5 (6,0)	0,81
Relação cintura-quadril	0,87 (0,1)	0,88 (0,1)	0,86
Pressão arterial sistólica (mmHg)	113 (9,0)	115 (13,4)	0,55
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 (7,7)	82 (9,8)	0,53
Frequência cardíaca (bpm)	71 (9,2)	72 (7,8)	0,73
Glicose (mg/dl)	88 (10,9)	89 (9,8)	0,92
Colesterol (mg/dl)	163 (27,4)	172 (31,9)	0,30
Triglicerídeos (mg/dl)	81 (43,9)	111 (57,3)	0,06
HDL-colesterol (mg/dl)	41 (8,0)	41 (9,3)	0,88
LDL-colesterol (mg/dl)	106 (22,3)	109 (31,7)	0,74
Adiponectina (µg/dl)	4,9 (3,1)	4,5 (2,3)	0,72
Renina (pg/ml)	21,4 (13,5)	19,5 (14,0)	0,65
Aldosterona (pg/ml)	131,8 (40,4)	137,7 (48,4)	0,66
Leptina (ng/ml)	41,8 (26,7)	40,0 (21,0)	0,80
Insulina (µU/ml)	22,3 (8,5)	24,0 (7,5)	0,49
HOMA (índice de resistência à insulina)	5,1 (2,4)	5,3 (1,7)	0,81

Tabela 2 – Características antropométricas dos grupos, no início e após quatro meses de estudo

	Grupo A (n=21)			Grupo B (n=26)			Valor de p
	início	final	diferença	início	final	diferença	
Peso (kg)	89,6 (9,6)	81,8 (8,1)	-7,8 (3,0)	88,6 (10,2)	88,3 (10,6)	-0,3 (2,9)	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)	32,9 (1,5)	30,1 (1,7)	-2,8 (0,9)	32,7 (1,6)	32,6 (1,6)	-0,1 (1,1)	<0,001
Circunferência de cintura (cm)	100,7 (8,3)	90,6 (6,1)	-10,1 (5,0)	101,7 (8,1)	98,9 (7,9)	-2,8 (5,0)	<0,001
Circunferência de quadril (cm)	116,1 (7,6)	108,0 (7,0)	-8,1 (3,7)	116,4 (6,0)	114,7 (6,2)	-1,7 (3,2)	<0,001
Relação cintura-quadril	0,87 (0,08)	0,84 (0,07)	-0,03 (0,03)	0,88 (0,09)	0,86 (0,07)	-0,01 (0,04)	0,17

Os dados representam média (dp).

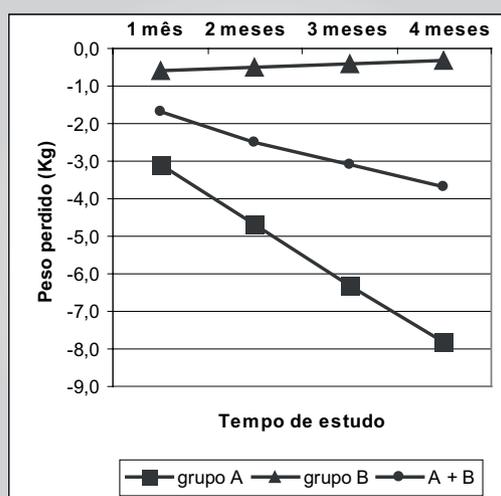


Fig. 2 – Peso perdido, mês a mês, por grupo.

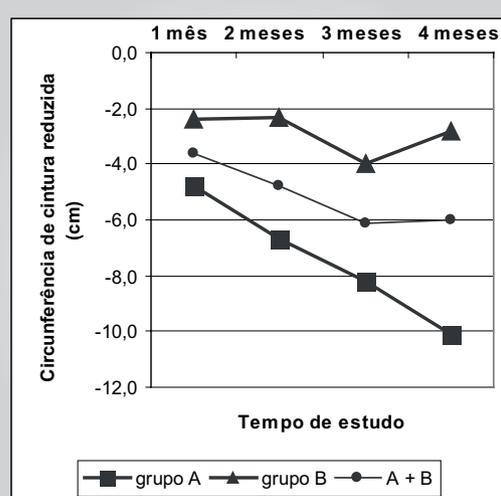


Fig. 3 – Circunferência de cintura reduzida, mês a mês, por grupo.

Avaliação hemodinâmica - Observamos diminuição não-significativa da pressão arterial sistólica, em ambos os grupos (tab. 3). Em relação à pressão diastólica, também detectamos essa tendência à redução de suas médias ao final do estudo nos dois grupos. A redução média no grupo A foi o dobro da do grupo B: 4,0 e 1,9 mmHg, respectivamente.

Avaliação metabólica - As características do perfil metabólico dos pacientes estão apresentadas na tabela 4, conforme o grupo de estudo. Comparando os grupos, detectamos redução da glicemia de jejum em ambos os grupos, três vezes maior no grupo A (fig. 4). Apesar de todos os valores do lipidograma se encontrarem dentro da normalidade, constatamos redução significativa dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol, no grupo A. Ao final do estudo, as médias dos níveis de triglicerídeos diminuíram, e as do HDL-colesterol aumentaram, em ambos os grupos, porém, sem alcançar significância estatística entre as diferenças das médias.

Avaliação neuroendócrina - As características do perfil neuroendócrino dos pacientes estão apresentadas na tabela 5, conforme o grupo de estudo.

Ambos os grupos apresentaram elevação da média de adiponectina ao final do estudo, com tendência de efeito maior no grupo A. O aumento porcentual ao final do estudo foi de 18,4% e 6,7%, respectivamente, nos grupos A e B (fig. 4).

Observamos redução da média de renina ao final do estudo, significativamente maior no grupo A, com diferença entre início e final do estudo de -8,6 pg/ml (-40%) no grupo A, e de -1,9 pg/ml (-9,7%) no grupo B. O comportamento da aldosterona foi diferente nos grupos, com redução de 4,1% no grupo A, e aumento de 9,9% no grupo B, sem, entretanto, alcançar significância estatística entre os grupos.

A média da leptina sérica reduziu em ambos os grupos ao final do estudo, sendo essa redução seis vezes maior no grupo A (fig. 5). Da mesma maneira, encontramos diminuição não-significativa das médias da insulina sérica e do HOMA, em ambos os grupos, porém três vezes maior no grupo A (fig. 6).

Efeitos da perda ponderal superior a 5% sobre os desfechos clinicolaboratoriais significativos - Após ajuste para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, glicemia, colesterol total, triglicerídeos e renina, encontramos redução significativa de 6 mmHg na pressão diastólica do grupo A (tab. 6). O valor usado da pressão diastólica foi obtido pela média das duas últimas visitas médicas.

Os níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e renina apresentaram reduções médias de 13 mg/dl, 12 mg/dl e 7 pg/ml, respectivamente, maiores no grupo A, após ajuste para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, pressão arterial média, glicemia, colesterol total e triglicerídeos.

Tabela 3 – Mudança no perfil hemodinâmico dos grupos, no início e após quatro meses de estudo

	Grupo A (n=21)			Grupo B (n=26)			Valor de p
	início	final	Diferença	início	final	diferença	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	113 (9,0)	112 (10,9)	-1,1 (6,5)	115 (13,4)	114 (12,8)	-0,8 (9,9)	0,91
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 (7,7)	76 (11,1)	-4,0 (7,4)	82 (9,8)	80 (10,5)	-1,9 (7,5)	0,34
Frequência cardíaca (bpm)	71 (9,2)	69 (9,1)	-2,4 (11,3)	72 (7,8)	72 (8,4)	0,1 (8,4)	0,38

Os dados representam média (dp).

Tabela 4 – Mudança no perfil metabólico dos grupos, no início e após quatro meses de estudo

	Grupo A (n=21)			Grupo B (n=26)			Valor de p
	início	final	diferença	Início	final	diferença	
Glicose (mg/dl)	88 (10,9)	85 (10,8)	-3,3 (9,5)	89 (9,8)	88 (12,2)	-0,8 (6,8)	0,28
Colesterol (mg/dl)	163 (27,4)	156 (29,5)	-7,4 (18,0)	172 (31,9)	176 (31,3)	3,7 (19,6)	0,05
Triglicerídeos (mg/dl)	81 (43,9)	77 (31,0)	-4,4 (25,6)	111 (57,3)	98 (42,6)	-12,6 (27,1)	0,28
HDL-colesterol (mg/dl)	41 (8,0)	45 (10,6)	3,9 (5,8)	41 (9,3)	47 (9,2)	6,2 (7,3)	0,25
LDL-colesterol (mg/dl)	106 (22,3)	95 (24,9)	-11,4 (16,5)	109 (31,7)	109 (31,7)	0,1 (15,8)	0,02

Os dados representam média (dp).

Tabela 5 – Mudança no perfil neuroendócrino dos grupos, no início e após quatro meses de estudo

	Grupo A (n=21)			Grupo B (n=26)			Valor de p
	início	final	diferença	início	final	diferença	
Adiponectina (μ g/dl)	4,9 (3,1)	5,8 (2,4)	0,9 (3,7)	4,5 (2,3)	4,8 (2,2)	0,3 (2,2)	0,45
Renina (pg/ml)	21,4 (13,5)	12,8 (6,0)	-8,6 (11,3)	19,5 (14,0)	17,6 (10,0)	-1,9 (10,9)	0,05
Aldosterona (pg/ml)	131,8 (40,4)	126,5 (56,8)	-5,4 (59,1)	137,8 (48,4)	151,5 (51,5)	13,7 (47,6)	0,23
Leptina (ng/ml)	41,8 (26,7)	29,0 (21,8)	-12,8 (21,2)	40,0 (21,0)	38,1 (17,7)	-1,9 (20,5)	0,08
Insulina (μ U/ml)	22,3 (8,5)	18,2 (5,8)	-4,2 (6,3)	24,0 (7,5)	22,7 (6,8)	-1,3 (8,6)	0,20
HOMA	5,1 (2,4)	3,9 (1,6)	-1,3 (1,8)	5,3 (1,7)	4,9 (1,6)	-0,4 (1,9)	0,13

Os dados representam média (dp). HOMA: índice de resistência a insulina.

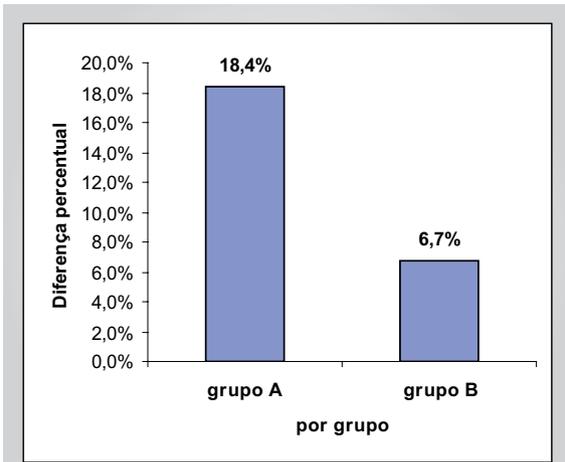


Fig. 4 – Diferença percentual de adiponectina, por grupo, ao final do estudo.

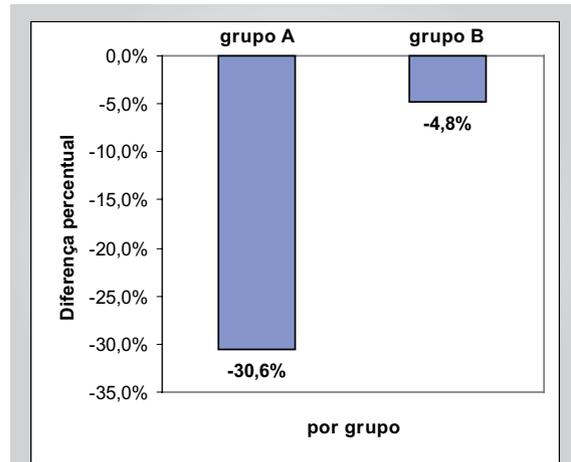


Fig. 5 – Diferença percentual de leptina, por grupo, ao final do estudo.

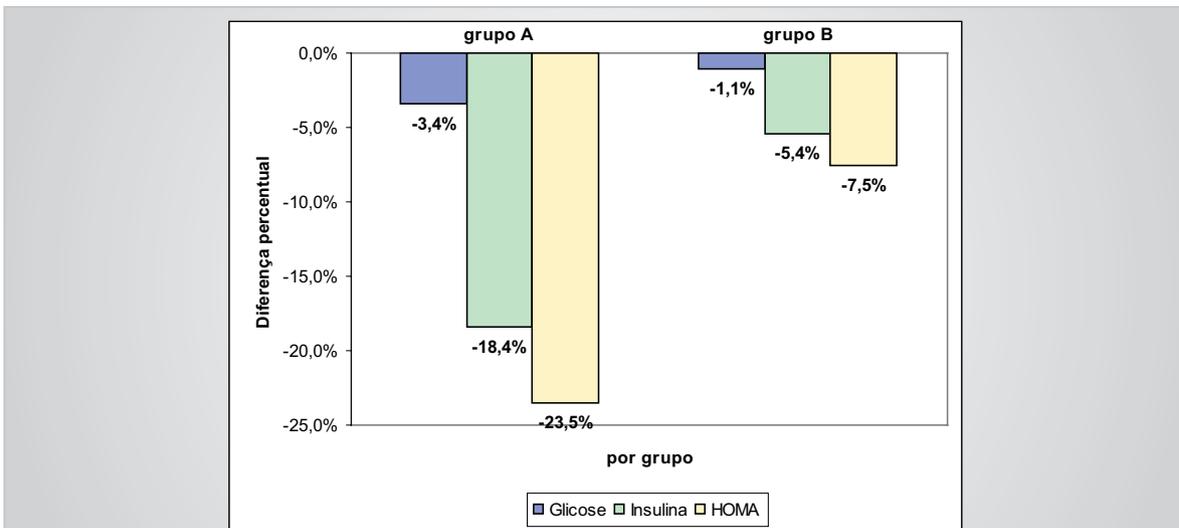


Fig. 6 – Diferença percentual de glicose, insulina e HOMA, por grupo, ao final do estudo.

Tabela 6 – Efeitos da perda ponderal superior a 5% sobre os desfechos clinicolaboratoriais significativos – medidas de associação brutas e ajustadas com intervalos de confiança

	DRM	IC 95%	Valor de p	DRM ajustada ^{(1),(2)}	IC 95%	Valor de p
Pressão arterial diastólica (mmHg; média das duas últimas visitas) ^{*(1)}	-6,3	-11,2; -1,4	0,016	-6,2	-11,2; -1,2	0,017
Colesterol total (mg/dl) ^{** (2)}	-11,1	-21,9; -0,2	0,051	-13,1	-24,3; -1,8	0,024
LDL-colesterol (mg/dl) ^{** (2)}	-11,6	-20,8; -2,3	0,019	-12,2	-22,1; -2,2	0,018
Renina (pg/ml) ^{** (2)}	-6,7	-13,0; -0,3	0,046	-7,1	-14,5; 0,2	0,059

DRM: diferença de média entre os grupos. DRM: diferença de redução média entre os grupos. (1) Ajustada para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, glicose, colesterol total, triglicérides e renina. (2) Ajustada para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, pressão arterial média, glicose, colesterol total e triglicérides.

DISCUSSÃO

Em ambos os grupos do estudo observou-se um predomínio de mulheres, espelhando a maior prevalência da obesidade nesse sexo². As perdas que aconteceram durante o acompanhamento não foram seletivas, e a fase II do estudo foi concluída com boa taxa de adesão,

embora apenas 45% dos pacientes tenham alcançado a meta de perda ponderal superior a 5%, ao final dessa. Considerando o projeto como um todo, em que cem pacientes foram inicialmente avaliados, observamos que apenas 21% alcançaram a meta, apesar de todo suporte multidisciplinar oferecido, o que ressalta a enorme

dificuldade no manejo da obesidade quando se adotam mudanças no estilo de vida como intervenção exclusiva.

Os indivíduos do grupo A, contudo, alcançaram média de perda ponderal de 8,5% em quatro meses, sem intervenção farmacológica, e apenas com orientação mensal quanto à dieta, exercício físico e comportamento alimentar. Se levarmos em consideração a fase I do estudo, esse percentual de perda ponderal sobe para 12% em cinco meses no grupo A.

Um estudo multicêntrico com a sibutramina, um dos poucos fármacos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos para tratamento de obesidade, não mostrou resultados muito distintos do nosso estudo em termos de perda ponderal. A redução de peso com sibutramina aumentou conforme a dose utilizada do agente e, após seis meses de tratamento, a perda ponderal alcançada foi de 7,4%, quando se utilizou a dose de 15 mg/dia. Houve melhora do perfil lipídico, mas os pacientes apresentaram alguns efeitos adversos, destacando-se entre eles elevação dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca³⁰.

Dados recentemente publicados em relação ao uso do rimonabant, um antagonista do receptor endocanabinóide que vem sendo investigado como um possível agente para o controle da obesidade e fatores de risco cardiometabólicos, demonstraram que dentre os pacientes que fizeram uso de dieta hipocalórica associada à dose mais alta do agente (20 mg/dia), 51% e 27% atingiram perda ponderal superior a 5%, e 10% ao final de um ano, respectivamente³¹. Comparando os resultados do rimonabant com os nossos, observamos que 45% e 11% dos pacientes do presente estudo perderam 5% e 10% do peso, respectivamente, em quatro meses de intervenção. Se incluirmos a perda de peso da fase I, 66% e 28% dos pacientes perderam 5% e 10% do peso, respectivamente, após cinco meses.

Avaliando-se de forma retrospectiva o comportamento dos grupos na fase I do nosso estudo, constatamos que a perda ponderal alcançada nesse período inicial de um mês foi significativamente maior no grupo A, que reduziu 3,6% do peso inicial no período, quando se comparou ao grupo B, que reduziu 2,6% ($p = 0,002$).

A redução de peso em pacientes do grupo A se correlacionou fortemente com a diminuição da circunferência de cintura, sugerindo que a perda preponderante de gordura foi do tipo visceral. Mesmo no grupo B, em que a perda de peso foi praticamente desprezível, a circunferência abdominal diminuiu em quase 3,0 cm. Ademais, nesse mesmo grupo, quando comparados os valores do início e do final do estudo, observamos redução significativa das circunferências de cintura ($p = 0,009$) e quadril ($p = 0,012$), o que nos permite concluir que nos pacientes do grupo B, apesar de não ter havido perda de peso efetiva, houve redistribuição da gordura total, possivelmente por conta de uma orientação nutricional adequada.

No presente estudo, apesar de os valores pressóricos terem se mantido sempre dentro dos níveis normais desde o início, observamos redução da pressão arterial sistólica, e principalmente da pressão diastólica, em ambos os grupos, embora de magnitude maior e com significância estatística, entre as medidas do início e final do estudo ($p = 0,021$), no grupo A. As duas etapas do *Trial of Hypertension Prevention* (TOHP) mostraram um efeito bastante semelhante nos níveis sistólicos/diastólicos em curto prazo, medidos no sexto mês de intervenção, com redução de 3,8/2,5 mmHg na etapa I do estudo, e de 3,7/2,7 mmHg na etapa II. A média de perda de peso aos seis meses de ambas as etapas do estudo foi de 5,7 kg³². Considerando todos os 47 pacientes do nosso estudo, a redução dos níveis sistólicos e diastólicos foi de 0,9/2,8 mmHg, respectivamente, com média de perda de peso aos quatro meses de 3,6 kg, do início ao final da fase II do estudo.

Como os pacientes, para serem incluídos nessa fase, precisavam obrigatoriamente ter perdido pelo menos 2% do peso inicial da fase I, analisamos também a diferença dos níveis pressóricos do início da fase I ao término da fase II, encontrando redução dos níveis pressóricos mais expressiva, com diminuição de 5,1/4,3 mmHg, para uma média de redução de peso de 6,5 kg. De acordo com a estimativa de Cook e cols.³³, realizada na população norte-americana entre 35 e 64 anos de idade, a redução encontrada de 4,3 mmHg na pressão arterial diastólica, durante os cinco meses do nosso estudo (somando-se fases I e II), seria capaz de diminuir em mais de 17% a prevalência de hipertensão diastólica, em mais de 15% a incidência de acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório, e em mais de 6% o risco para doença coronariana nesses pacientes.

Quando se analisa a média da pressão arterial diastólica das duas últimas visitas médicas, encontramos redução significativa de 6,3 mmHg no grupo A, mesmo após ajuste para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, glicemia, colesterol total, triglicerídeos e renina sérica. Uma explicação plausível para esse efeito mais pronunciado da redução do peso sobre a pressão diastólica foi a inclusão de pacientes mais jovens em nosso estudo. Existem evidências de que a pressão arterial diastólica seria um fator de risco cardiovascular mais importante que a pressão sistólica para indivíduos abaixo dos cinquenta anos de idade³⁴.

Os pacientes do presente estudo, apesar de serem obesos, não só apresentavam perfil lipídico no início do estudo dentro da normalidade, como esses valores estavam dentro da faixa desejável ou considerada ótima²⁰. Uma avaliação de quatorze ensaios clínicos com intervenção de mudança de estilo de vida mostrou que, em indivíduos com sobrepeso, a perda ponderal é eficaz em diminuir o nível de triglicerídeos e aumentar o de HDL-colesterol e que, geralmente, a redução do

peso também produz alguma redução no colesterol total e LDL-colesterol²³. Em nosso estudo houve diminuição dos triglicerídeos e elevação de HDL-colesterol em ambos os grupos, mas sem diferença significativa entre eles. No entanto, quando analisamos os valores do início e do final de cada grupo, observamos redução significativa de triglicerídeos apenas no grupo B ($p = 0,025$) e aumento significativo de HDL-colesterol nos grupos A ($p = 0,005$) e B ($p < 0,001$).

Sabe-se que os níveis de triglicerídeos e HDL-colesterol estão íntima e inversamente relacionados entre si³⁵, e uma justificativa para não ter sido possível evidenciar o efeito da redução de peso descrito na literatura sobre estas variáveis é o fato de que ambos os grupos tiveram orientação nutricional quanto à dieta e que, mesmo não havendo perda ponderal importante no grupo B, provavelmente houve mudança na escolha dos alimentos, já que esse grupo objetivamente apresentou redistribuição da gordura corporal. Deschenes e cols. concluíram que o tecido adiposo visceral é o fator preditor mais fortemente relacionado ao perfil lipídico³⁶. Além disso, outro fator que pode ter diminuído o impacto da redução do peso sobre a trigliceridemia foi que os níveis de triglicerídeos apresentavam valores no início do estudo estritamente normais e significativamente menores no grupo A (média de 81 mg/dl).

Após ajuste para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, pressão arterial média, glicemia, colesterol total e triglicerídeos, nossos resultados demonstraram redução média significativamente maior de colesterol total e LDL-colesterol no grupo com redução de peso superior a 5%, da ordem de 13 e 12 mg/dl, respectivamente. O estudo *DEW-IT* mostrou que uma redução de 4,9 kg em nove semanas mediante mudanças no estilo de vida, efetivadas sob condições ideais, gerou diminuição de 25 mg/dl no valor do colesterol total no grupo de intervenção, em relação ao grupo controle, e de 18 mg/dl no LDL-colesterol²⁶.

Uma limitação para a comparação dos nossos dados com os resultados de outros estudos, como o *DEW-IT*, por exemplo, é a forma de expressar a perda ponderal, pois a maioria dos estudos utiliza o peso absoluto perdido e não a perda porcentual, a qual nos parece ter maior capacidade de comparabilidade, levando-se em conta a abrangente faixa de IMC que os grandes estudos admitem. Além disso, quando se usa a média do peso, esse valor pode omitir a heterogeneidade da amostra. Enfim, embora as reduções médias do colesterol total e do LDL-colesterol do nosso estudo aparentemente sejam de magnitude menor que os resultados da literatura, a grande maioria dos estudos inclui pacientes com valores mais elevados do perfil lipídico. O mais importante é que esses efeitos, mesmo de pequena monta, podem apresentar impacto favorável no risco coronariano a curto e longo prazo^{20,37}.

Em relação ao metabolismo glicídico, não evidenciamos efeito significativo, entre os grupos, da redução de peso superior a 5% em nenhuma das variáveis: glicemia de jejum, insulina sérica de jejum e índice de resistência a insulina (HOMA). No entanto, analisando os valores do início e do final do estudo no grupo A, observamos redução significativa das medidas de insulina ($p = 0,006$) e HOMA ($p = 0,004$) e, comparando os grupos, é nítida a tendência de redução das variáveis do metabolismo glicídico ao final do estudo, aproximadamente três vezes maior no grupo A. Talvez esses dados sejam justificados pelo fato de termos optado pela inclusão de pacientes obesos sem comorbidades, com apenas quatro pacientes do total que completou o estudo (8,5%) apresentando intolerância a glicose no início da fase II, diagnosticada pela presença de glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dl. Sendo assim, podemos especular que provavelmente tínhamos um número limitado de pacientes no estudo com resistência a insulina.

Uma limitação do presente estudo é que a insulina e a glicemia só foram mensuradas em jejum. Avaliações após sobrecarga de glicose teriam certamente aumentado a sensibilidade para detecção de alterações possivelmente presentes³⁸. Quando procedemos à análise dos pacientes que apresentaram perda ponderal mais acentuada dentro do grupo A (superior a 8%), e comparamos esse subgrupo com o grupo B, evidenciamos um efeito significativo sobre os valores percentuais de insulina, com diminuição 32,8% maior nos pacientes que lograram maior perda de peso, quando comparados ao grupo B ($p = 0,045$). Apesar de nosso estudo não ter sido de longa duração, dados consistentes da literatura claramente apontam para uma diminuição de mais de 50% na incidência cumulativa de diabetes, em pacientes que alcançaram redução de 5% do peso, após seis anos de acompanhamento³⁹.

Já está bem estabelecido que na obesidade ocorre resistência às ações da leptina com hiperleptinemia, da mesma maneira que a redução de peso se associa à diminuição dos seus níveis⁴⁰. Nossos dados corroboram a literatura, pois encontramos uma tendência à redução dos níveis de leptina em ambos os grupos, mais acentuada (seis vezes mais) no grupo A. Comparando-se os valores do início e do final do estudo, observamos redução significativa de seus níveis no grupo A ($p = 0,012$). Analisando os pacientes com perda ponderal superior a 8%, e cotejando os mesmos com aqueles do grupo B, torna-se possível evidenciar um efeito significativo sobre a leptina, com diminuição de seus níveis, ao final do estudo, 63,6% maior ($p = 0,008$). Esse dado possivelmente traduz um aumento da sensibilidade à leptina, com consequência à perda ponderal mais expressiva. Após ajuste para sexo, idade e valores iniciais de índice de massa corporal, circunferência de cintura, pressão arterial média, glicemia, colesterol total e triglicerídeos, a diminuição porcentual nesses indivíduos foi ainda mais acentuada, passando para 86,4%, em relação ao grupo B ($p = 0,003$).

Um estudo envolvendo obesos que perderam peso após cirurgia bariátrica, associou a elevação da adiponectina à redução do IMC e da circunferência de cintura⁴¹. Em ambos os grupos do nosso estudo, detectamos elevação não-significativa dos níveis de adiponectina, embora se registrasse aumento de 19% no grupo A. Uma explicação possível seria o efeito favorável da redução do peso e da gordura visceral, o que seria um estímulo para a secreção desta molécula pelo adipócito.

Houve redução significativa dos níveis de renina plasmática no grupo A. Esse resultado sugere que uma redução moderada de peso é capaz de provocar mudanças favoráveis nos componentes do sistema renina-angiotensina, podendo-se especular que isso também ocorreria no tecido adiposo, contribuindo para a diminuição dos níveis tensionais. O estudo de Engeli et al. aponta para redução de 43% nos níveis de renina após redução de 5% do peso corporal, o que foi acompanhado de queda significativa de 7 mmHg na pressão arterial sistólica ambulatorial⁴². Em nosso estudo encontramos, no grupo com perda ponderal superior a 5%, redução

semelhante nos níveis de renina (40%), associada à diminuição de 6 mmHg na pressão arterial diastólica. Quanto ao comportamento da aldosterona, registramos redução de 4,1% ao final do estudo, no grupo A, mas que não foi significativa em relação ao grupo B.

Concluindo, o presente estudo mostrou que medidas não-farmacológicas capazes de promover redução de peso superior a 5% trouxeram benefícios aos perfis hemodinâmico, metabólico e neuroendócrino. Apontou, também, que a implementação de mudanças no estilo de vida, mesmo em curto prazo, pode propiciar reduções de peso significativas e/ou redistribuição da gordura corporal, muitas vezes de magnitude maior que a observada na literatura com o tratamento farmacológico. Esses efeitos, embora aparentemente modestos do ponto de vista individual, se aplicados para uma parte maior da população, podem gerar impacto em termos de redução da morbidade e mortalidade cardiovascular.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- WHO, 2003. Obesity and overweight. In: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>
- IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Índice de Preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17: 961-9.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122 (7): 481-6.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA*. 2001; 286 (10): 1195-200.
- Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*. 2000; 8 (9): 605-19.
- Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*. 2001; 322 (7288): 716-20.
- Huang Z, Willett WC, Manson JE, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (2): 81-8.
- Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (13): 1581-6.
- Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995; 333: 677-85.
- Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL, Guallar-Castillon P, Rodriguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57 (2): 201-8.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937-52.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347 (5): 305-13.
- Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 2004; 110 (18): 2781-5.
- Kurth T, Gaziano JM, Rexrode KM, et al. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*. 2005; 111 (15): 1992-8.
- Wood AJJ. Obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346 (8): 591-601.
- Blumenthal JA, Sherwood A, Gullette EC, et al. Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (13): 1947-58.
- McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (2): 713-8.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393-403.
- 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.
- Hall JE. Pathophysiology of Obesity Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000; 2: 139-47.
- Klein S, Burke LE, Bray GA, et al; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American College of Cardiology Foundation. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004; 110 (18): 2952-67.
- National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification,



- Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. *Obes Res.* 1998; 6 (Suppl 2): 51S-209S.
24. Plaisted CS, Lin PH, Ard JD, McClure ML, Svetkey LP. The effects of dietary patterns on quality of life: a substudy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99: S84-9.
 25. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA.* 2003; 289: 187-93.
 26. Miller ER, Erlinger TP, Young DR, et al. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension.* 2002; 40 (5): 612-8.
 27. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995; 273 (5): 402-7.
 28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-9.
 29. Avignon A, Boegner C, Mariano-Goulart D, Colette C, Monnier L. Assessment of insulin sensitivity from plasma insulin and glucose in the fasting or post oral glucose-load state. *Int J Obes.* 1999; 23: 512-7.
 30. Bray GA, Blackburn, GL, Ferguson, JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res.* 1999; 7: 189-98.
 31. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S; RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet.* 2005; 365: 1389-97.
 32. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med.* 1997; 157 (6): 657-67.
 33. Cook NR, Cohen J, Herbert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 701-9.
 34. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? : The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001; 103: 1245-9.
 35. Grundy SM, Hansen B, Smith Jr SC, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004; 109 (4): 551-6.
 36. Deschenes D, Couture P, Dupont P, Tchernof A. Subdivision of the subcutaneous adipose tissue compartment and lipid-lipoprotein levels in women. *Obes Res.* 2003; 11 (3): 469-76.
 37. U.S. Department Of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Heart Disease and Stroke Addressing the Nation's Leading Killers. At A Glance 2004. In: http://www.cdc.gov/nccdphp/aag/aag_cvd.htm
 38. Piche ME, Arcand-Bosse JF, Despres JP, Perusse L, Lemieux S, Weisnagel SJ. What is a normal glucose value? Differences in indexes of plasma glucose homeostasis in subjects with normal fasting glucose. *Diabetes Care.* 2004; 27 (10): 2470-7.
 39. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344 (18): 1343-50.
 40. Thong FS, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham TE. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000; 279 (2): E307-13.
 41. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3815 -9.
 42. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension.* 2005; 45 (3): 356-62.