

## O PRESENTE E O FUTURO

### REVISÃO AVANÇADA

# Obesidade

## Fisiopatologia e Manejo

Kishore M. Gadde, MD, Corby K. Martin, PhD, Hans-Rudolf Berthoud, PhD, Steven B. Heymsfield, MD

### RESUMO

A obesidade continua entre as preocupações de saúde de topo em todo o mundo. Apesar da nossa falha em conter a elevada prevalência de obesidade, temos agora uma melhor compreensão da sua fisiopatologia e de como a adiposidade excessiva leva ao diabetes tipo 2, à hipertensão e doença cardiovascular. A modificação do estilo de vida é recomendada como sendo o ponto-chave do manejo da obesidade, mas muitos pacientes não atingem benefícios de longa duração devido à dificuldade de adesão bem como à adaptação fisiológica e neuro-hormonal do corpo em resposta à perda ponderal. Felizmente, cinco terapias farmacológicas – orlistat, lorcaserina, liraglutida, fentermina/topiramato e naltrexona/bupropiona – estão disponíveis para o manejo do peso a longo prazo. Adicionalmente, vários dispositivos médicos estão disponíveis para uso a curto e a longo prazo. A cirurgia bariátrica provoca perda ponderal substancial e sustentada com resolução do diabetes tipo 2, embora devido ao elevado custo e a um pequeno risco de complicações sérias, em geral esteja recomendada para pacientes com obesidade grave. O balanço entre risco-benefício deve guiar as decisões de tratamento. (J Am Coll Cardiol 2018;71:69–84) © 2018 pela American College of Cardiology Foundation.

A obesidade, que em termos latos é definida como excesso de peso para uma determinada altura, continua sendo uma preocupação de saúde global, uma vez que se associa ao aumento do risco de várias doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2 (DT2), hipertensão e doença cardiovascular (DCV). O índice de massa corporal (IMC) (peso em kg/altura em m<sup>2</sup>), a fórmula mais amplamente utilizada para definir excesso de peso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>), embora não seja uma verdadeira medida da adiposidade, é simples de usar em rastreios de saúde e pesquisas epidemiológicas. Uma análise recente de 195 países revelou que a prevalência da obesidade duplicou em mais de 70 países desde 1980, e mais de 600 milhões de adultos eram obesos em 2015, com o IMC elevado sendo respon-

sável por 4 milhões de mortes globalmente (1). A patogênese da obesidade é complexa, com fatores ambientais, socioculturais, fisiológicos, médicos, comportamentais, genéticos, epigenéticos e numerosos outros contribuindo para sua causa e persistência (2).

### FISIOPATOLOGIA

O controle do aporte de energia e gasto de energia são os principais mecanismos pelos quais o equilíbrio da energia é conseguido. Para essa equação energética básica, é verdade que uma caloria é mesmo uma caloria, e todas as calorias são iguais. No entanto, percebemos que nem todas as calorias são iguais quando vemos para além dessa



Ouça o áudio do sumário deste manuscrito pelo editor-chefe do *JACC*, Dr. Valentin Fuster.



Do Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana. O Dr. Gadde é um conselheiro da AstraZeneca com pagamentos realizados ao seu empregador, Pennington Biomedical Research Center; recebeu suporte de investigação do National Institutes of Health (NIH) e AstraZeneca; e recebeu honorários de palestrante da American Diabetes Association. O Dr. Martin foi conselheiro da ACAP Health, Zaigen, Gila Therapeutics, Weight Watchers, Florida Hospital e Kit-chry; recebeu fundos para investigação do NIH, Centers for Disease Control, U.S. Department of Agriculture, Ohio State University, Elizabeth Blackwell Institute for Health Research, Patient-Centered Outcomes Research Institute, Egg Board, University of Pennsylvania, Louisiana LIFT Fund, Weight Watchers, e Regents of Georgia State University, e Access Business Group International; e recebeu pagamentos da sua instituição pela tecnologia baseada em smartphones que inventou. O Dr. Berthoud recebeu fundos de investigação do NIH. O Dr. Heymsfield recebeu honorários por prestar serviço nos grupos de conselho da Janssen Pharmaceuticals, Tanita, Merck, e Medifast.

Manuscrito recebido em 22 de julho de 2017; manuscrito revisado recebido em 3 de outubro de 2017, aceito em 6 de novembro de 2017.

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**BGA** = banda gástrica ajustável laparoscópica

**DCV** = doença cardiovascular

**DT2** = diabetes tipo 2

**ECAM** = evento cardiovascular adverso maior

**ECR** = ensaio controlado randomizado

**EDC** = ensaio de desfechos cardiovasculares

**FDA** = Food and Drug Administration

**HgA<sub>1c</sub>** = hemoglobina glicosilada

**IC** = insuficiência cardíaca

**IC** = intervalo de confiança

**IEEV** = intervenção intensiva no estilo de vida

**IMC** = índice de massa corporal

**NB** = naltrexona/bupropiona

**PHEN/TPM** = fentermina/topiramato

**RM** = ressonância magnética

**RYGB** = *bypass* gástrico em Y de Roux

**SG** = *sleeve* gástrico ou gastrectomia vertical

**VE** = ventricular esquerdo

consideração puramente energética e consideramos a patogênese das comorbidades relacionadas com a obesidade. Assim, uma explicação adequada da fisiopatologia da obesidade inclui duas discussões paralelas: uma do ponto de vista energético e outra do ponto de vista nutricional. Aqui nos concentraremos principalmente no primeiro, em grande parte devido ao considerável consenso em relação aos mecanismos da regulação do balanço energético, ao passo que existe confusão e controvérsia quanto à composição nutricional ótima (3,4). A distinção entre as causas e consequências da obesidade deve ser levada em consideração, bem como a importância de compreender a fisiopatologia obesidade-independente e obesidade-dependente das comorbidades, incluindo a DCV.

Com base nas observações de que o peso corporal do indivíduo adulto é notavelmente estável e refratário a perturbações experimentais de aumento ou diminuição a curto prazo sob condições ambientais constantes, a maior parte dos cientistas concorda que o peso corporal ou adiposidade são ativamente regulados ou defendidos (5). Novas informações sugerem que a adiposidade/peso corporal

elevados em muitos indivíduos obesos é defendida tal como em indivíduos de peso normal (6), suportando a noção de que a obesidade é uma doença, transferindo a culpa da pessoa para a fisiologia.

Dados baseados em estudos de associação genômicos sugerem uma predisposição genética para a obesidade, com a identificação de mais de 140 regiões genéticas cromossômicas relacionadas com a obesidade (7). A expressão gênica relacionada ao IMC e à adiposidade geral é altamente enriquecida no sistema nervoso central (8). No entanto, apenas alguns genes com um grande efeito no IMC foram identificados até agora. Estes são os genes que codificam componentes da sinalização da leptina e melanocortina, bem como genes de expressão parental ao longo de uma região específica do cromossomo 15, responsável pela síndrome de Prader-Willi (9). Ao contrário destes casos monogênicos, acredita-se que a obesidade comum está associada a um grande número de genes com pequenos efeitos.

Uma visão amplamente aceita é que a obesidade resulta de uma interação entre ambiente/estilo de vida e suscetibilidade genética. Várias hipóteses foram formuladas para explicar a existência de genes de suscetibilidade à obesidade. A hipótese do gene “parcimônioso” refere que, durante a evolução humana, os genes que promovem o aporte energético e elevada eficiência de combustível foram selecionados em detrimento de genes que promovem o consumo de energia (10). A hipótese gênica “deriva” discute que a pressão evolutiva seletiva para genes que mantêm o peso corporal/adiposidade no seu ponto mínimo relaxou

quando os humanos inventaram as armas e o fogo há cerca de 2 milhões de anos, deixando assim de serem ameaçados por predadores, com a consequência de uma deriva aleatória de genes, que permitiu o aumento da adiposidade (11).

As origens iniciais da hipótese da doença adulta sugerem que a obesidade pode se desenvolver nos descendentes de mães expostas a dificuldades metabólicas como subnutrição, obesidade e diabetes (12). Um dos mecanismos moleculares responsáveis pela programação metabólica do início da vida é a modificação epigenética dos genes através de metilação, modificações das histonas, remodelação da cromatina e alterações não codificadoras do RNA (13). De forma importante, o risco aumentado epidemiologicamente determinado para a obesidade do adulto pode ser transmitido a gerações futuras, acelerando ainda mais a epidemia da obesidade. Assim, encontrar as ferramentas e as terapias para quebrar o ciclo vicioso de programação epigenética é um alvo importante de pesquisa da obesidade.

Dada a expressão desproporcionalmente elevada de genes associados à obesidade e a modificações epigenéticas no sistema nervoso central, é altamente provável que os genes da obesidade atuem não apenas no regulador homeostático hipotalâmico do equilíbrio energético, mas também nos circuitos neurais que estão envolvidos em interações com o ambiente obesogênico, incluindo circuitos subjacentes de tomada de decisão com base em recompensas, aprendizagem e memória, desconto atrasado e orientação espacial.

## CONTROLAR A INGESTÃO DE ALIMENTOS EM UM AMBIENTE DE ABUNDÂNCIA

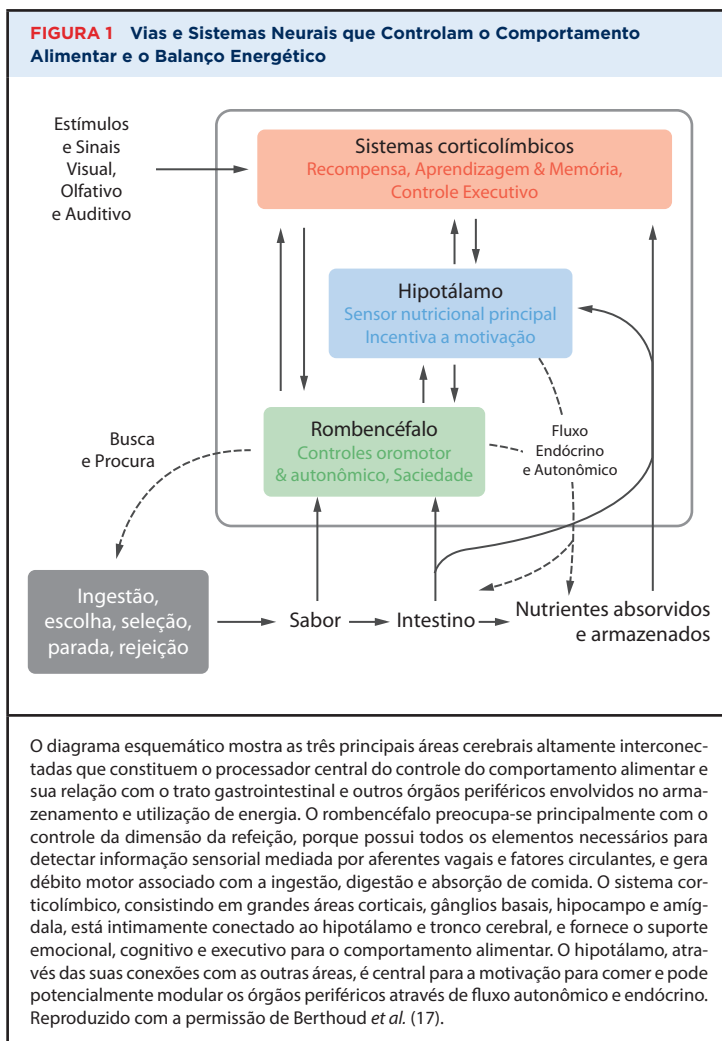
Embora o cérebro regule primariamente a ingestão de alimentos como um comportamento, ele baseia-se em informação do resto do corpo e do ambiente para tomar a decisão de comer ou não. Há bem mais de 50 anos, estudos seminais estabeleceram o hipotálamo como uma chave para a detecção da fome e organização do comportamento da alimentação (14). Desde essa época, a importância do hipotálamo foi confirmada, com muita atenção para a sua anatomia funcional e química (15). Além disso, a importância da intercomunicação (Figura 1) entre o hipotálamo e outras regiões cerebrais, bem como com a periferia, foi indubitavelmente reconhecida (16).

Uma função-chave do hipotálamo basomedial é a detecção de falhas na suplementação nutricional, tanto a curto como a longo prazo, e a tradução das mesmas em comportamento. Com esse fim, grupos separados de neurônios quimicamente distintos (peptídeo/neuropeptídeo Y agouti-relacionado [AGRP/NPY] e transcrito regulado por pro-opiomelanocortina/cocaína e anfetamina [POMC/CART]) são sensíveis aos metabólitos e hormônios circulantes que sinalizam a disponibilidade de energia, tais como a leptina, grelina, insulina e glicose, além dos sinais neurológicos que refletem o estado nutricional intestinal através do nervo vago e do tronco cerebral (5). Embora todos os tecidos e células

tenham o seu próprio sensor energético evolutivamente conservado e muitas das necessidades energéticas possam ser cobertas por reflexos periféricos, celulares e teciduais autônomos sem envolver o cérebro, o hipotálamo deve assim ser considerado como um sensor energético máximo que integra as necessidades passadas, atuais e futuras de todo o corpo às condições ambientais presentes ou esperadas (17). Desse modo, qualquer interferência nas funções normais desse circuito hipotalâmico acarreta alteração da regulação energética, e grande parte do esforço de investigação é detectado neste circuito.

É cada vez mais evidente que a capacidade integrativa do hipotálamo também é enriquecida pela intercomunicação com outras zonas do cérebro, como o córtex e o sistema límbico, que se preocupam com o processamento da informação sensorial externa, controle cognitivo e emocional, e tomada de decisão com base em recompensas. Mesmo antes de ser provada e absorvida, a comida pode ter efeitos poderosos no cérebro, através de estímulos visuais e olfativos. Isso é particularmente importante para humanos que vivem em um ambiente com elevada disponibilidade de alimentos e lembretes constantes de comida apetitosa através de estímulos condicionados pela mídia. Estudos de neuroimagem identificaram vários gânglios cerebrais e redes-chave que são afetadas de forma diferencial por estímulos visuais de alimentos sob condições de jejum, perda ponderal (induzida por restrição calórica e cirurgia bariátrica), realimentação, superalimentação, exercício, infusão hormonal, magreza e obesidade, bem como controle cognitivo voluntário (18). Além das áreas obviamente envolvidas no processamento de estímulos visuais, percebeu-se que uma rede de saliência, associada à motivação, desejo e anseio por comida, particularmente comida de elevado teor energético e com bom sabor (também referido como “desejo”), consistindo de áreas no córtex frontal, ventral e dorsal estriado, e amígdala, é mais ativada em indivíduos obesos *versus* magros (19). Uma rede inibitória centrada em torno do córtex dorsolateral pré-frontal é ativada em indivíduos instruídos no sentido de resistir aos anseios (20), e essa capacidade de autocontrole cognitivo é maior em pacientes com a maior perda ponderal após cirurgia de *bypass* gástrico (21). Além disso, a conectividade entre a saliência e a rede inibitória e outras áreas corticais (referidas como controles hedônicos), bem como o hipotálamo (controles homeostáticos) é diferente em indivíduos magros *versus* obesos (22). Assim, a dicotomia clássica entre controles homeostáticos e hedônicos deu origem a um sistema de controle mais integrativo e unificado ou alostático e a uma estratégia efetiva para prevenir ou tratar a obesidade com base em múltiplas vias de sinalização (17).

A regulação da ingestão de nutrientes específicos é ainda pouco compreendida, embora tenha implicações diretas e poderosas nas doenças cardiovasculares e metabólicas. Continua por ser demonstrado se o mesmo sistema neural responsável por controlar as calorias totais também é responsável por controlar a ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas, e o que confere especificidade. O controle neural da ingestão de sal



pode servir como planta para decifrar tal especificidade do circuito (23).

## MAXIMIZAR O GASTO ENERGÉTICO NO MUNDO MODERNO

Além do aporte energético, o gasto energético é o outro importante determinante do balanço energético e do peso corporal. Grande parte do controle do gasto energético está intimamente ligado ao controle da ingestão de alimentos e incorporado no poderoso sensor energético hipotalâmico integrativo e regulador da adiposidade e do peso corporal. Se aceitarmos a noção de que o peso corporal do adulto é ativamente defendido, qualquer aumento no gasto energético irá ser compensado através do aumento do aporte energético. Esse resultado é suportado por muitos, mas não todos, os estudos com humanos usando exercício para aumentar o gasto energético e reduzir o peso corporal (24). Como tal, o aumento seletivo do gasto energético como estratégia para reduzir o peso corporal/adiposi-

dade apenas iria funcionar se pudesse ser pelo menos desligado do aumento compensatório da ingestão de alimentos, e o deciframento dos mecanismos moleculares envolvidos na agregação entre o gasto energético e o aporte energético iria resultar na descoberta de novas terapias da obesidade. De modo interessante, o desacoplamento completo parece ocorrer no modelo do roedor baseado na atividade da anorexia nervosa, no qual os roedores reduzem o aporte de alimentos de maneira paradoxal na situação de aumento de gasto energético em uma roda de corrida (25). A identificação desse poderoso processo de desacoplamento poderia resultar em poderosos alvos moleculares para uma nova classe de fármacos antiobesidade, que poderiam prevenir o aumento compensatório de ingestão de alimentos normalmente observado após um surto de atividade física (24). Em alternativa, estratégias para influenciar cognitivamente este processo de desacoplamento também seriam valiosas. Não substituindo mas aumentando os efeitos da atividade física, seria uma abordagem que tiraria vantagem de muitos outros efeitos benéficos do exercício físico na saúde cardiovascular (26) e mental (27).

#### IMC, FORMA E COMPOSIÇÃO CORPORAL, E RISCO DE DOENÇA

O tamanho e a forma do paciente podem ser usados para estimar o seu risco de desenvolver doenças crônicas cardiovasculares e outras não transmissíveis. As duas medidas mais disponíveis do tamanho corporal são a altura e o peso. Como reportado inicialmente em 1842 por Adolphe Quételet, o peso varia entre adultos à medida do quadrado da altura (28). Várias amostras de análises cuidadosamente avaliadas de homens e mulheres de etnia variável confirmaram amplamente a observação seminal de Quételet (29). Através da divisão do peso pelo quadrado da altura ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), um índice de forma é criado, o qual é independente da altura.

A área emergente de epidemiologia nutricional há cinco décadas estimulou Ancel Keys e seus colegas a procurar um índice de formato simples que se correlacionasse com o peso, mas fosse independente da altura (30). Investigadores examinaram vários índices de forma relativos à adiposidade conforme avaliado por peso subaquático e métodos de antropometria de prega cutânea. A correlação mais elevada entre as medidas avaliadas de adiposidade e um índice de forma foi para  $\text{peso}/\text{altura}^2$ , renomeado como índice de Quételet para IMC. Numerosos estudos que desde então examinaram as relações entre o IMC e os resultados clínicos sugeriram que o risco de doença e as taxas de mortalidade são superiores em pessoas com IMC nos extremos inferior e superior das distribuições populacionais do IMC. Algum debate persiste sobre o IMC “ótimo” para manter a saúde e longevidade (31), mas existe uma aceitação quase universal sobre os limites consistentes com boa saúde (32).

O intervalos do IMC para americanos e europeus para baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade são <18,5, 18,5 a 24,9, 25 a 29,9 e  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , res-

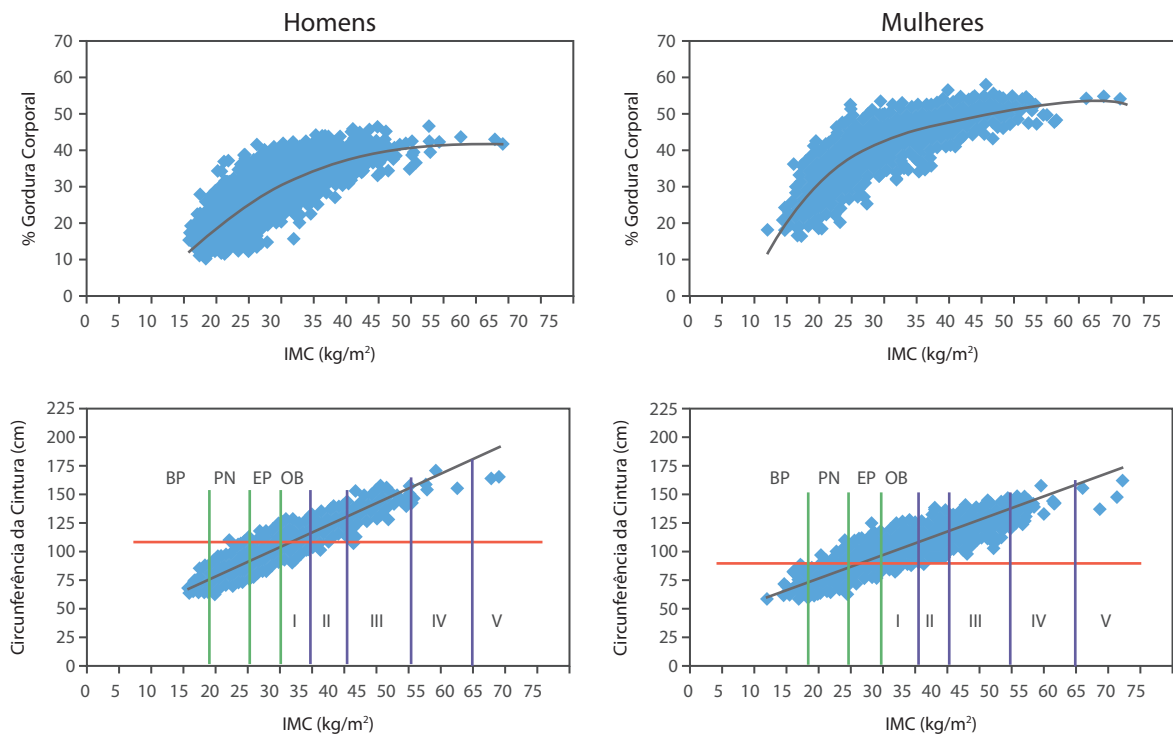
pectivamente (32). Vários painéis de saúde (32,33) estratificaram ainda mais a obesidade pelos limiares do IMC: 30 a 34,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  (classe I), 35 a 39,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  (classe II),  $\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$  (classe III),  $\geq 50 \text{ kg}/\text{m}^2$  (classe IV) e  $\geq 60 \text{ kg}/\text{m}^2$  (classe V). Os limiares recomendados para excesso de peso e obesidade são inferiores em algumas nações asiáticas (34).

A adiposidade, definida como a porcentagem de gordura, aumenta como uma função curvilínea do IMC. A massa gorda livre, incluindo a massa dos músculos esqueléticos e órgãos viscerais, também aumenta em relação ao IMC (29). A massa ventricular esquerda (VE), incluindo a espessura da parede do VE e dimensões internas, é maior com o aumento da adiposidade, particularmente para um IMC  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  (35). Os riscos de hipertrofia VE, hipertensão, DCV, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca (IC), todos aumentam de acordo com o IMC (2,36-39). O risco relativo de IC para um aumento de 5 unidades do IMC foi recentemente relatado como 1,41 com um intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,34 a 1,47 para incidência de IC e 1,26 com um IC 95% de 0,85 a 1,87 para mortalidade por IC (39). Os escores de risco aos 10 e aos 30 anos em modelos de Framingham simplificados incluem o IMC como uma variável preditora de DCV (40).

O IMC como medida de adiposidade e consequências para a saúde ao nível individual é frequentemente desafiado porque a porcentagem de gordura e risco para qualquer IMC pode ser altamente variável em relação à idade, sexo, raça/etnia, níveis de condição cardiovascular e muitos outros fatores do paciente (41,42). O IMC deve ser avaliado como parte da avaliação inicial do paciente, mas interpretado com o conhecimento de que a história adicional, exame físico e estudos laboratoriais são importantes para chegar a uma avaliação do risco e plano de tratamento precisos (32). Embora observações longitudinais e transversais liguem o IMC a um conjunto de efeitos cardiovasculares e resultados, alguma controvérsia rodeia o “paradoxo da obesidade” (43). Uma série de estudos declaram associações com obesidade conforme definido por IMC e efeitos “protetores” em pacientes nos quais diagnosticou-se IC (43). Embora os mecanismos subjacentes ao paradoxo da obesidade sejam desconhecidos, atenção tem sido voltada para as medições da composição corporal além do IMC como um fenótipo de adiposidade (43,44).

Nem todos os depósitos de tecido adiposo estão associados com a mesma magnitude de risco de doença crônica, uma observação que lançou uma busca pela dimensão corporal e medições da forma com valor preditivo além do IMC. A circunferência da cintura é uma medida de tamanho corporal que engloba tecido adiposo subcutâneo e visceral, alguns órgãos viscerais, músculo esquelético e osso. Embora altamente correlacionadas com o IMC (Figura 2), as medições da circunferência da cintura em alguns estudos adicionais ou excedem o valor preditivo de risco de doença do IMC isoladamente (45). Como exemplo, Yusuf et al. (46) perceberam que o *odds ratio* para infarto agudo do miocárdio em um estudo de casos-controle foi significativo para a circunferência da cintura (1,77, 95%

**FIGURA 2** Inter-relações Entre Biomarcadores de Adiposidade



**(Painéis superiores)** Porcentagem (%) de gordura corporal medida por absorciometria de raios X de dupla energia *versus* IMC em participantes do National Health and Nutrition Survey (1999 a 2006). Os dados foram adequados a linhas de regressão polinômiais ( $R^2$  homens, 0,61; mulheres, 0,68; ambos  $p < 0,001$ ). É importante notar a relação curvilínea entre o índice de massa corporal (IMC) e a porcentagem de gordura, e a grande amplitude de porcentagem de gordura corporal em qualquer nível de IMC. **(Painéis inferiores)** Circunferência da cintura *versus* IMC no mesmo grupo de indivíduos que nos **painéis superiores** ( $R^2$  homens 0,84; mulheres 0,80; ambos  $p < 0,001$ ). **Linhas horizontais** são mostradas nos limites da circunferência da cintura (>102 cm homens, >88 cm mulheres), acima dos quais os riscos de saúde aumentam no intervalo do IMC de 24,9 a 34,9. Não existe valor preditivo adicional da circunferência da cintura para níveis de IMC  $\geq 35$ . As **linhas verticais** identificam os intervalos de IMC para baixo peso (BP), peso normal (PN), excesso de peso (EP) e obesidade (OB) classes I a V. As definições de obesidade grave são variáveis na literatura médica.

IC: 1,59 a 1,97) mesmo depois do ajuste para o IMC ( $p < 0,0001$ , quintiles alto *versus* baixo). Por outro lado, Aune et al. (39) constataram em uma meta-análise de 23 estudos prospectivos que um aumento de 10 cm na circunferência da cintura (risco relativo 1,41 [95% IC: 1,34 a 1,47]) e um aumento de 5 unidades no IMC [1,29 [95% IC: 1,21 a 1,37]] estão ambos associados com aumento do risco de IC.

A base mecânica (**Ilustração Central**) atribuída às associações entre circunferência da cintura e risco é a captura de variância do paciente na adiposidade omental e mesentérica, esteatose hepática e outras alterações anatômicas conhecidas ligadas aos desarranjos fisiopatológicos relacionados com a obesidade (2). No presente, os resultados mistos de estudos que colocam o IMC contra a circunferência da cintura levamos a continuar a suportar as diretrizes da obesidade atuais que sugerem que a circunferência da cintura seja medida em pessoas com um IMC entre 25 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> para refinar a predição do risco, com níveis de >88 cm e >102 cm sendo considerados elevados em

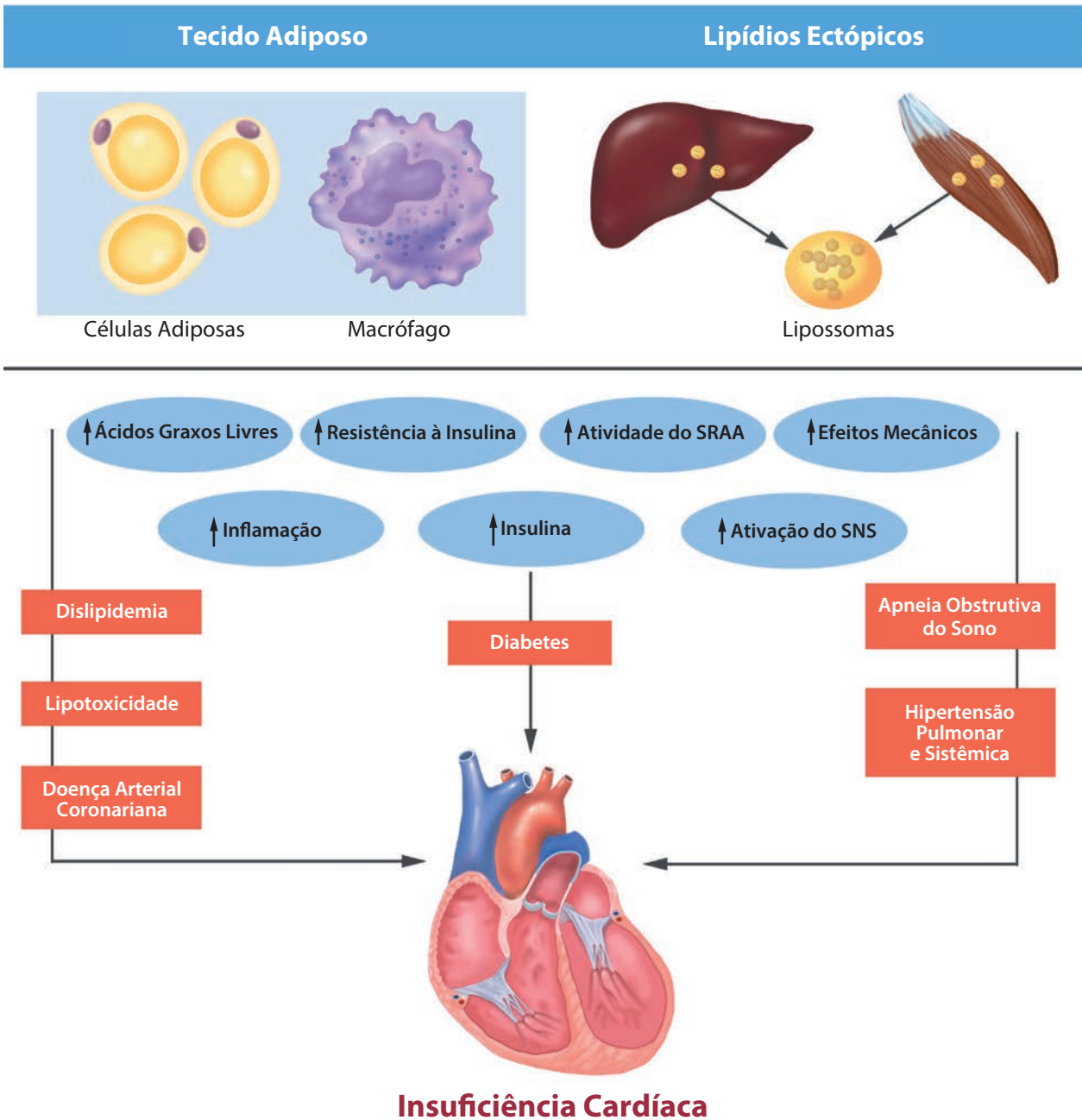
mulheres e homens, respectivamente (32). As medições da circunferência da cintura para um IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> adicionam pouco valor preditivo além do IMC isoladamente, porque a maior parte dos pacientes já tem níveis de circunferência da cintura acima dos pontos-limite (32).

Estão disponíveis vários índices de forma adicionais que incluem medições da circunferência da cintura, os quais mostram associações melhoradas a partir da porcentagem de gordura corporal, adiposidade visceral, riscos de saúde e taxas de mortalidade em relação ao IMC ou à circunferência da cintura isoladamente. Estes incluem um “índice de forma corporal” (47) e o “índice de curvatura corporal” (48). Outras medidas como a relação cintura-quadril, cintura-altura e índice de adiposidade corporal também foram reportados como estando associados a fatores de risco cardiovascular em alguns estudos, mas não em outros (46,49,50).

Embora o peso corporal, altura e circunferência sejam as principais medidas somáticas que podem ser aplicadas no contexto clínico, tecnologias mais avan-



**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Principais Fatores de Risco Associados a Adiposidade para Desenvolvimento de IC e outras Comorbidades Relacionadas com o Peso



Gadde, K.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):69-84.

O aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos livres e citocinas, lipídios intracelulares de tecido não adiposo (p. ex., lipossomas) e depósitos de tecido adiposo ectópico (p. ex., no compartimento visceral) podem contribuir para inflamação sistêmica, resistência à insulina e hiperatividade do sistema nervoso simpático. Os efeitos metabólicos e anatômicos do excesso de adiposidade podem levar ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemias relacionadas com obesidade, pressão arterial elevada e osteoartrite. A cascata destes mecanismos fisiopatológicos e doenças associadas são os principais contribuintes para a insuficiência cardíaca relacionada com a obesidade. IC = insuficiência cardíaca; SNS = sistema nervoso simpático; SRAA = sistema renina angiotensina aldosterona.

çadas podem sondar outros depósitos de lipídios associados com risco para DCV. Além do compartimento visceral, o tecido adiposo encontra-se incorporado em localizações discretas em torno do miocárdio, rim, no interior dos músculos esqueléticos e em vários outros locais anatômicos (2,5 L). Associações entre as dimensões destes depósitos de tecido adiposo e resultados clínicos foram relatadas com quantificação por ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada e ecocardiograma (52). Pequenas gotas de lipídios, com dimensões que podem ser quantificadas utilizando RM, também residem no interior do citoplasma de cardiomiócitos, células musculares esqueléticas, hepatócitos e células  $\beta$  pancreáticas (52). Estes depósitos lipídicos ectópicos também foram ligados a estados patológicos que incluem cardiomiopatias, doenças hepáticas e diabetes com início na idade adulta (53).

Depósitos relativamente pequenos de tecido adiposo marrom termogênico e adipócitos bege estão presentes em uma extensão variável em adultos e podem ser quantificados através de métodos de imagem como tomografia por emissão de pósitrons e RM (51). Os adipócitos marrons termogênicos encontram-se em depósitos supraclaviculares, mediastínicos e outros, e caracterizam-se por mitocôndrias que têm a proteína-1 desacopladora que pode ser estimulada através de exposição ao frio e mecanismos do sistema nervoso simpático (2). Adipócitos beges, encontrados no interior do tecido adiposo branco, também são termogênicos e podem ser ativados pelo exercício, por exposição ao frio e ações hormonais (2).

## **AValiação Médica de Pacientes com Obesidade**

Diretrizes recentes da prática clínica para o manejo da obesidade (32) recomendam a avaliação do IMC pelo menos anualmente para todos os pacientes adultos aí observados. A medição da circunferência da cintura fornece informação adicional para determinar o risco de comorbidades, em especial o risco de DCV. Para pacientes com obesidade e excesso de peso, a avaliação-padrão inclui história médica abrangendo condições médicas e medicamentos que poderiam contribuir para o aumento de peso, apneia do sono, história de ganho de peso, história familiar de obesidade, hábitos de dieta e atividade física, fatores culturais e ambientais que influenciam o peso, padrão de alterações de peso ao longo dos anos e história de tentativas de perda de peso; e exame físico, avaliação da pressão arterial e medição da glicose e lipídios em jejum. Para pacientes que recebem medicação que se sabe que causam aumento de peso, escolhas de tratamento alternativas devem ser consideradas quando possível.

## **Manejo de Pacientes com Obesidade**

A perda ponderal deve ser recomendada para todos os pacientes com obesidade e também para pacientes

com excesso de peso na presença de condições de comorbidades como pré-diabetes, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Para a maior parte dos pacientes que necessitam de perder peso por razões médicas, o alvo inicial deve ser 5% a 10% de perda ponderal ao longo dos primeiros seis meses (32). Um tema comum de várias diretrizes profissionais desenhadas nos Estados Unidos, Europa e em outros locais para o manejo de pacientes com obesidade é a ênfase na intervenção multimodal do estilo de vida que inclui alterações da dieta, aumento da atividade física e modificação de comportamento. Farmacoterapia, dispositivos médicos e cirurgia bariátrica são outras opções de tratamento para pacientes que necessitam de intervenções adicionais. É importante reconhecer que, atualmente, o diagnóstico de obesidade é realizado através de uma fórmula que usa altura e peso, não com base em um biomarcador específico. Assim, as causas que contribuem para a obesidade e sua fisiopatologia podem não ser as mesmas em todos os pacientes. Portanto, existe uma heterogeneidade considerável na resposta (54) aos tratamentos aprovados e estabelecidos, sejam estas modificações do estilo de vida, farmacoterapia ou intervenção cirúrgica. Em numerosas análises de moderadores e mediadores de resposta a intervenções terapêuticas para a obesidade, o fator mais consistente que parece predizer o sucesso com relação à perda de peso a longo prazo é a taxa de perda de peso inicial (55). Assim, quando se utilizam intervenções não cirúrgicas para a obesidade, será prudente escolher uma abordagem alternativa ou de reforço quando a presente modalidade produziu resultados subótimos após três a quatro meses.

## **Intervenções no Estilo de Vida**

Para atingir perda ponderal clinicamente significativa, de 5% a 10%, é necessária abrangente e intensa intervenção no estilo de vida, incluindo pelo menos 14 sessões presenciais em seis meses (32). Intervenções de perda de peso efetivas, que incluem modificação dietética através da prescrição de dieta com redução calórica, aumento do exercício ou atividade física e estratégias comportamentais para fomentar a adesão às recomendações da dieta e da atividade física, podem ser aplicadas através de sessões individuais ou em grupo, com ambas as abordagens sendo efetivas na promoção da perda ponderal. Estratégias comportamentais comuns incluem automonitoramento da dieta e atividade física, avaliação diária ou regular do peso, contratos comportamentais, definição de objetivos e controle de estímulos (p. ex., limitando os locais onde se come). Intervenções abrangentes no estilo de vida que incorporam alimentos com controle de porções e avaliação diária do peso são efetivas na promoção de perda ponderal a curto e longo prazo (56,57). O aconselhamento face a face é considerado o mais efetivo, com tratamentos eletrônicos tendo força de evidência moderada e tratamentos com base telefônica tendo baixa evidência (32).

Após atingir a perda ponderal inicial, a manutenção da perda ponderal a longo prazo continua sendo desa-

fiante, sendo necessária uma participação extensiva contínua no tratamento de perda ponderal por um ou mais anos (32). O foco do tratamento durante o acompanhamento é a manutenção da adesão às recomendações de dieta e atividade física. A manutenção da perda ponderal é facilitada através do contato pessoal regular e continuado com profissionais, em vez de abordagens mais passivas, como boletins informativos (56). O uso contínuo de alimentos com porção controlada como parte de um plano saudável de alimentação também facilita a manutenção da perda ponderal a longo prazo (57). Um nível mais elevado de atividade física é geralmente necessário para a manutenção do peso (58) e é importante reconhecer que o exercício, independentemente da perda de peso, confere efeitos significativos à saúde (59).

Tratamentos de perda ponderal baseados na Internet estão disponíveis, embora muitos sejam passivos e com baixa intensidade de tratamento, o que provavelmente limita sua eficácia. Por exemplo, a participação aleatória em um programa de perda de peso aplicado através de um *website* comercial resultou em perda de peso de apenas 1% após 4 a 12 meses (60). A manutenção da utilização de intervenções baseadas na Internet provou ser desafiante (61). No entanto, as intervenções com base na Internet que promovem tratamento mais intensivo são mais eficazes (62,63).

Os aplicativos ou *apps* de perda de peso para *smartphones* e outros dispositivos portáteis são uma extensão lógica das intervenções baseadas na Internet. Os *apps* de perda de peso são muito populares, no entanto apenas uma pequena porcentagem (~15%) incluiu cinco ou mais práticas baseadas na evidência para o manejo do peso (64). Apesar da sua popularidade, os *apps* de perda de peso têm evidência limitada de eficácia (65), embora abordagens com base em *smartphones* e *apps* que se baseiam em princípios de perda de peso fundamentados na evidência promovam perda de peso clinicamente significativa que é compatível com a quantidade de perda de peso observada em intervenções frequentadas pessoalmente (66).

#### **EFEITOS DA PERDA DE PESO CONSEGUIDA COM INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA NAS DCV**

Perda de peso de 5% a 10% resulta em melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos (32). O estudo DPP (*Diabetes Prevention Program*) é o ensaio controlado randomizado (ECR) mais longo até esta data que examinou o efeito da perda de peso atingida com a dieta e exercício no início do diabetes entre participantes que estavam em risco (67). O estudo randomizou 3.234 pacientes com pré-diabetes para uma intervenção intensiva no estilo de vida (IIEV) para promover perda de peso, metformina ou placebo. Ao longo de uma média de acompanhamento de 2,8 anos, os grupos de IIEV, metformina e placebo perderam 5,6, 2,1 e 0,1 kg, respectivamente. A IIEV e metformina reduziram a incidência de diabetes em 58% e 31% respectivamente, em relação ao placebo. Ao fim de dez anos de acompa-

nhamento da randomização, o grupo de metformina manteve a sua perda de peso modesta, enquanto a IIEV readquiriu grande parte do seu peso inicial (68). De modo importante, a IIEV e metformina reduziram a incidência de diabetes em 34% e 18% respectivamente, em comparação com o placebo, cumulativamente ao longo do período de dez anos, embora as taxas de incidência fossem semelhantes entre os três grupos durante o acompanhamento de 5,7 anos, quando o grupo da IIEV teve o aumento de peso. Estes resultados enfatizaram a importância da perda de peso, bem como da manutenção da perda de peso, no risco de diabetes.

O ensaio *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)* examinou o efeito da perda de peso com intervenção no estilo de vida entre pacientes com DT2 estabelecido. Um total de 5.145 adultos obesos/com excesso de peso, 45 a 74 anos de idade, com DT2 foram randomizados para um grupo de IIEV ou controle consistindo de suporte e educação do diabetes. Ao fim de um ano, os pacientes do IIEV tiveram maior perda de peso (8,6% versus 0,7%), maior redução da hemoglobina glicosilada ( $HgA_{1c}$ ) (7,3% para 6,6% versus 7,3% para 7,2%), melhora do estado físico e melhora ainda maior quanto a fatores de risco para doenças como pressão arterial e perfil lipídico (69). Após uma mediana de acompanhamento de dez anos, quando o estudo foi suspenso com base na análise de futilidade (70), o grupo de IIEV teve uma perda de peso superior (6,0% versus 3,5%) e maiores reduções em  $HgA_{1c}$ , mas não houve diferença entre grupos (1,83 versus 1,92 eventos por 100 pessoas-ano; *hazard ratio* 0,95; IC: 0,83 a 1,09;  $p = 0,51$ ) no que se refere a eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) (morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal ou hospitalização por angina). Estes resultados sugeriram que uma perda de peso modesta (2,5% superior ao controle) via dieta e exercício isoladamente pode não ser suficiente para reduzir os eventos cardiovasculares ao nível do grupo, embora o uso de estatinas e melhoria do manejo médico dos fatores de risco para DCV possam ter diminuído as diferenças entre os grupos. Uma análise recente mostrou que a  $HgA_{1c}$  e saúde geral distinguiu participantes que se beneficiaram e que não se beneficiaram da intervenção (71). Esta análise revelou que 85% dos participantes no grupo de intervenção evitaram eventos cardíacos, mas 15% tiveram aumento da taxa de eventos, o que pode ter afetado negativamente os principais resultados do estudo.

#### **EFEITO DA DIETA NOS FATORES DE RISCO PARA DCV**

Alguns estudos mostram que o tipo de dieta afeta os fatores de risco para doença mesmo em contextos de perda de peso semelhantes. Por exemplo, uma dieta pobre em carboidratos resultou em maiores melhorias nas lipoproteínas de alta densidade e triglicerídeos após um ano em comparação com uma dieta convencional pobre em gorduras, mesmo apesar de ambas as dietas provo-



carem perda de peso semelhante (72). Um grande estudo subsequente mostrou resultados semelhantes ao longo de dois anos (73). Em específico, tanto a dieta pobre em carboidratos quanto pobre em gorduras promoveu perda de peso de ~7% em dois anos, mas a dieta pobre em carboidratos foi associada com aumentos maiores nos níveis de lipoproteínas de alta densidade e teve mais efeitos adversos. No entanto, uma meta-análise de dietas com alto teor proteico e baixo teor em carboidratos mostrou que os benefícios a longo prazo dessas dietas são marginais (74), e alguns autores defendem que se deve terminar o debate sobre a “melhor dieta” e focar-se na adesão às recomendações da dieta e exercício, que é o preditor mais consistente de perda de peso (75). É pouco provável que qualquer dieta isolada funcione melhor para todas as pessoas, e é concebível que o tipo de dieta interaja com fatores pessoais que afetam respostas às dietas, como indicado pelo interesse em medicina personalizada ou de precisão. Pelo menos um estudo demonstrou diferenças significativas na perda de peso em resposta a dietas baseadas em níveis basais de glicose plasmática em jejum; especificamente, pessoas com níveis de glicose plasmática em jejum perdem mais peso e mantêm melhor a perda de peso com dietas pobres em glicose que incluem mais cereais completos e fibras (76).

O estudo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) comparou os efeitos de três dias durante oito semanas na pressão arterial (77). As três dietas foram uma dieta-controle, uma dieta rica em frutas e vegetais, e uma “dieta de combinação” rica em frutas, vegetais e produtos lácteos desnatados, com gordura total e saturada reduzida. Relativamente à dieta-controle, a dieta de combinação reduziu a pressão arterial (-5,5 e -3,0 mmHg para sistólica e diastólica, respectivamente) e a dieta com frutas e vegetais (-2,7 e -1,9 mmHg). Resultados semelhantes foram obtidos após ajuste para a perda de peso. Para a dieta de combinação, o efeito foi maior entre indivíduos com hipertensão basal (-11,4 e -5,5 mmHg *versus* dieta-controle para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente).

Foi mostrado que as dietas mediterrâneas protegem contra a doença cardiovascular em estudos epidemiológicos. Um grande ECR testou o efeito de duas dietas mediterrâneas (uma que foi suplementada com azeite virgem extra e outra que foi suplementada com mistura de frutos secos) em comparação com uma dieta-controle na prevenção primária de eventos cardiovasculares (78) entre 7.447 indivíduos com 55 a 80 anos de idade com um IMC médio de 30 e elevado risco para DCV. Após uma mediana de acompanhamento de 4,8 anos, relativamente à dieta-controle, ambas as dietas mediterrâneas reduziram a incidência de ECAM (*hazard ratios* 0,70 e 0,72).

Em suma, a perda de peso conseguida com dieta e exercício melhora os fatores de risco cardiometabólicos, reduz a incidência de diabetes e melhora o controle glicêmico (67-69) em pacientes com pré-diabetes e diabetes, embora falhe em reduzir os ECAM ao nível de grupo entre pacientes com diabetes tipo 2 após dez anos no ensaio Look AHEAD (70); no entanto, uma análise *post hoc* recente mostrou que 15% dos

participantes do grupo de intervenção, que se caracterizavam por diabetes leve ou bem tratado e uma percepção negativa da sua saúde, tiveram aumento da taxa de eventos, o que pode ter contribuído para uma falha em encontrar um efeito médio no grupo (71). A pressão arterial pode ser melhorada, mesmo sem grande perda de peso, através da ingestão de uma dieta rica em frutas, vegetais e laticínios desnatados e pobres em gordura total e saturada (77); no entanto, os efeitos a longo prazo dessa dieta na morbidade e mortalidade não foram examinados. Para a prevenção de ECAM em pacientes de alto risco, a evidência até esse momento suporta dietas mediterrâneas suplementadas com azeite ou frutos secos (78). Finalmente, as Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults de 2013 especificam que os clínicos devem considerar os efeitos das dietas de perda de peso em todos os fatores de risco e devem trabalhar com profissionais de nutrição para prescrever uma dieta de perda de peso que aborde as necessidades do paciente individual (32).

## FARMACOTERAPIA

A farmacoterapia deve ser considerada para pacientes com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com comorbidades relacionadas com o peso, como o DT2 (32), e é a abordagem terapêutica lógica seguinte para pacientes que historicamente não obtiveram sucesso com as abordagens de modificação do estilo de vida e para aqueles com dificuldade em manter a perda de peso a longo prazo. Os pacientes devem ser aconselhados sobre o que esperar dos medicamentos, incluindo efeitos benéficos e adversos. Com exceção do orlistat, todos os medicamentos antiobesidade aprovados ajudam os pacientes a limitar o seu aporte calórico e a atingir um melhor cumprimento do seu plano de dieta. A redução do aporte de energia é conseguida primariamente através do aumento da saciedade e redução da fome e do desejo por comida (79). Como os medicamentos não modificam as escolhas que os pacientes fazem em relação ao tipo de comida, é importante ainda assim aconselhá-los sobre as alterações do estilo de vida, tais como evitar alimentos de elevado teor energético. Assim como no caso de todas as intervenções não cirúrgicas para perda de peso, verifica-se algum aumento de peso quando a ingestão de medicamentos antiobesidade atualmente aprovados ultrapassa um ano, recuperando-se mais peso quando o medicamento é suspenso (80). Uma vez que a obesidade é uma doença crônica, quando o paciente continua se beneficiando de um medicamento antiobesidade e o tolera bem, e se não houver questões de segurança que limitem o uso crônico, deve-se considerar a continuação do medicamento enquanto o benefício for superior ao risco. Dados de ensaios clínicos fornecem pouca orientação ao clínico quanto à decisão sobre a seleção correta para um paciente específico. A perda de peso nos primeiros três a quatro meses é o único fator consistente preditor de sucesso posterior com todas as medicamentos antiobesidade disponíveis.

veis. Na maior parte dos casos, se não for atingida uma perda de peso de 5% nos primeiros três a quatro meses, descontinua-se a farmacoterapia, exceto em poucos casos em que existe melhoria significativa nas comorbidades apesar da perda de peso marginal (80).

Quatro medicamentos – fentermina, dietilpropiona, fendimetrazina e benzofetamina – todas estruturalmente relacionadas com a anfetamina e aprovadas apenas para uso a curto prazo, estão disponíveis desde há 50 anos nos Estados Unidos. A fentermina é de longe o medicamento antiobesidade mais prescrito nos Estados Unidos, talvez devido ao seu baixo custo e facilidade de utilização. Em dois ECR recentes de 12 semanas, ambos conduzidos na Coreia, a fentermina 30 mg/dia foi associada com >6% de perda de peso em relação ao placebo (81,82). Em um ECR de 28 semanas conduzido nos Estados Unidos, a fentermina 15 mg/dia levou a uma perda de peso subtraída do placebo de 4,4% (83). Efeitos adversos comuns da fentermina e de outros fármacos nesta classe são boca seca, obstipação e insônia. Existe algum potencial de abuso destes fármacos, principalmente com a fendimetrazina e a benzofetamina.

Dos cinco medicamentos (**Tabela 1**) atualmente aprovados nos Estados Unidos para o manejo a longo prazo do peso, o orlistat é o único com um mecanismo de ação puramente periférico. Disponível desde 1999 em muitos países, é um inibidor gástrico e pancreático da lipase que reduz a absorção de gordura no intestino, diminuindo assim o aporte calórico. Em ECRs de um a dois anos de duração, o tratamento com orlistat levou a ~3% de perda de peso com relação ao placebo (84,85). Em um ECR de quatro anos, o tratamento com orlistat originou ~2,4% de perda de peso subtraída do placebo e diminuiu a incidência (6,2% *versus* 9,0%) de diabetes entre pacientes com obesidade e pré-diabetes (86). Atualmente, o orlistat é o único fármaco de perda de peso aprovado para uso em adolescentes. Apesar do seu bom perfil de segurança, o uso de orlistat está limitado pelos seus efeitos adversos gastrointestinais, incluindo fezes com gordura/*spotting*, flatulência e urgência fecal. Os pacientes devem ser avisados para tomar um suplemento vitamínico diário a fim de compensar a redução da absorção de vitaminas lipossolúveis.

A lorcaserina é um fármaco serotoninérgico com agonismo seletivo para os receptores 5-HT<sub>2c</sub>. Em três ECR, o tratamento com lorcaserina atingiu perda ponderal subtraída do placebo de 3,0% a 3,6% em um ano (87-89). Quando a lorcaserina foi continuada durante um segundo ano, quase metade do peso perdido foi recuperado (87). A informação da prescrição para a lorcaserina recomenda descontinuação do fármaco se a perda de peso for <5% após 12 semanas. No entanto, em um ensaio recentemente publicado, apenas 28% dos pacientes sob lorcaserina atingiram uma perda de peso de 5% em 12 semanas (90). Globalmente, a lorcaserina é bem tolerada, mas a sua eficácia é marginal. À luz das observações da doença valvar cardíaca em pacientes tratados com os fármacos serotoninérgicos removidos – fenfluramina e dexfenfluramina –, avaliações ecocardiográficas foram realizadas em ECRs da lorcaserina,

revelando um risco relativo de 1,16 (95% IC: 0,81 a 1,67) para o fármaco. A Food and Drug Administration (FDA) requisitou um ensaio de desfechos cardiovasculares (EDC), que está em curso.

A liraglutida é um agonista do receptor peptídeo-1-tipo glucagon (GLP-1), aprovado em 1,8 mg para DT2 e uma dose mais elevada de 3,0 mg para obesidade. É administrada em forma de injeção subcutânea diária. A liraglutida resulta em 4,0% a 5,4% de perda de peso subtraída do placebo em um ano (91,92). Em um dos ensaios nos quais tratamento duplo-cego foi prolongado por mais dois anos, 2,0% dos pacientes pré-diabéticos sob liraglutida desenvolveram diabetes em comparação com 6,2% no placebo (93). Em um ensaio de manutenção de peso, pacientes obesos que perderam em média 6,0% com dieta pobre em calorias conseguiram uma perda de peso adicional de 6,2% com liraglutida (*versus* 0,2% para placebo) em um ano (94). Um EDC com uma mediana de acompanhamento de 3,8 anos demonstrou menor incidência de ECAM com liraglutida 1,8 mg entre pacientes com DT2 (95). Náuseas e diarreia são muito comuns com a liraglutida, em especial no primeiro mês.

A fentermina/topiramato (PHEN/TPM) foi a primeira terapia de combinação aprovada nos Estados Unidos para o tratamento da obesidade em 2012. De todos os fármacos antiobesidade atualmente aprovados, a PHEN/TPM tem a eficácia mais robusta, com uma perda ponderal subtraída do placebo em um ano de 8,6% a 9,3% na dose de 15/92 mg em dois grandes ECR (96,97). O topiramato, um fármaco antiepiléptico, acarreta risco teratogênico de fendas palatinas; assim, um teste de gravidez negativo é necessário para mulheres em idade fértil antes de iniciarem terapia com PHEN/TPM e daí em diante mensalmente. A parestesia é o efeito adverso mais comum do PHEN/TPM, particularmente no início da terapia. Efeitos adversos relacionados com o humor e a memória necessitam de grande atenção do clínico. A titulação complexa da dose de PHEN/TPM e seu potencial para induzir efeitos adversos cognitivos e relacionados com o humor requerem um clínico experiente.

A naltrexona/bupropiona (NB) é a segunda terapia de combinação para obesidade, aprovada nos finais de 2014. Em ECRs de um ano, na dose recomendada de 32/360 mg/dia, a NB está associada com 3,3% a 4,8% de perda de peso subtraída do placebo (98-100). A perda de peso com NB não está relacionada com melhora da pressão arterial ou dos lipídios. A náusea é um efeito adverso muito frequente e incômodo da terapia com NB, levando a elevadas taxas de suspensão nos ECR. A NG também está ligada a aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, o que preocupou a FDA, levando-a a requisitar um EDC, que infelizmente foi suspenso devido a partilha inadequada de dados pelos patrocinadores durante o ensaio (101). A NB requer uma complexa titulação da dose.

Em suma, cinco medicamentos estão atualmente aprovados nos Estados Unidos para tratamento a longo prazo da obesidade, com uma perda de peso subtraída do placebo de ~9% para PHEN/TPM a ~3% para lorcaserina e orlistat (102).

**TABELA 1** Fármacos para o Manejo do Peso a Longo Prazo

Fármaco	Perda de Peso em um ano, Subtraída do Placebo	Eventos Adversos	Precauções	Contraindicações e Limitações
Orlistat	~3%	Urgência fecal, incontinência fecal, flatulência com diarreia, <i>spotting</i> com gordura	Multivitamínico diário para compensar a má absorção de vitaminas lipossolúveis	Síndrome de má absorção crônica; colestase
Lorcaserina	3,0% a 3,6%	Cefaleia, tonturas, fadiga, náusea, boca seca, obstipação, tosse, hipoglicemia em pacientes com diabetes	Monitorar sintomas de toxicidade de serotonina. Monitorar sinais e sintomas de doença valvar cardíaca.	Segurança em pacientes que tomam antidepressivos é desconhecida
Liraglutida	4,0% a 5,4%	Náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, dispepsia, dor abdominal, cefaleia, fadiga, hipoglicemia, aumento da lipase	Causa tumores de células C da tireoide em ratos e camundongos. Descontinuar se suspeita de pancreatite.	História pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireoide ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Não usar com insulina ou outros agonistas GLP-1
Fentermina/topiramato	8,6% a 9,3%	Parestesias, tonturas, insônia, disfagia, obstipação, boca seca	Pequeno aumento na frequência cardíaca. Monitorar eletrólitos para detectar acidose metabólica e aumento da creatinina. Monitorar atentamente depressão, ansiedade e problemas de memória.	Glaucoma; hipertireoidismo, em duas semanas após dose de MAOI. EAMR requer teste de gravidez negativo antes do tratamento e mensalmente a partir daí, para reduzir o risco de teratogenicidade
Naltrexona/bupropiona	3,3% a 4,8%	Náusea, vômitos, cefaleia, tonturas, insônia, boca seca, diarreia	Monitorar ideação e comportamento suicida. Monitorar aumentos da frequência cardíaca e pressão arterial. Casos raros de hepatotoxicidade	Hipertensão não controlada; convulsões; uso crônico de opioides; anorexia nervosa ou bulimia; durante abstinência do álcool, barbitúricos, benzodiazepinas e antiepiléticos; em duas semanas da dose de MAOI; coadministração com outros produtos contendo bupropiona

A gravidez é uma contraindicação para todos. A lorcaserina e a fentermina/topiramato são substâncias controladas de nível IV. Para o orlistat, a perda ponderal baseia-se em várias meta-análises. Para todos os outros, a perda ponderal é de ensaios de fase 3. Quando são testadas múltiplas doses, a perda de peso mostrada é para a dose mais efetiva.

EAMR = estratégias de avaliação e mitigação do risco; MAOI = inibidores da monoamina oxidase.

## DISPOSITIVOS MÉDICOS

Estão disponíveis seis dispositivos médicos aprovados pela FDA (**Tabela 2**), incluindo banda gástrica ajustável laparoscópica (BGA). Discutimos o procedimento da BGA na seção da cirurgia bariátrica.

Três balões intragástricos estão aprovados para uso durante até seis meses para auxiliar na perda de peso entre pacientes com IMC de 30 a 40 kg/m<sup>2</sup>. O Orbera (Apollo Endosurgery, Austin, Texas) é um balão único que é introduzido no estômago via procedimento endoscópico. Uma vez no local, é preenchido com 400 a 700 mL de soro para expandir. O ReShape (ReShape Medical, San Clemente, California) é semelhante, exceto que usa dois balões. O Obalon (Obalon Therapeutics, Carlsbad, California) é uma cápsula deglutível que se abre uma vez no estômago, e o balão enche-se com ar através de um cateter de insuflação. Todos estes três balões gástricos são para uso durante apenas seis meses. Algum peso é retomado nos meses após a remoção destes dispositivos.

O Maestro Rechargeable System (EnteroMedics, St. Paul, Minnesota) é uma forma de bloqueio do nervo vago, o qual se pensa que funcione através da supressão da comunicação neural entre o estômago e o cérebro, levando a aumento da saciedade e diminuição do aporte calórico (103). Eletrodos colocados nos troncos do nervo vago na junção esôfago-gástrica são conecta-

dos a um gerador de pulso recarregável chamado neurorregulador, que é fixado subcutaneamente. É claramente mais invasivo do que os balões gástricos e necessita de cirurgias com capacidade em procedimentos laparoscópicos.

O AspireAssist (Aspire Bariatrics, King of Prussia, Pennsylvania) é um dispositivo que consiste em um tubo de gastrostomia que se conecta a um reservatório cutâneo fora do abdome. O paciente liga o conector externo e a tubagem ao reservatório cutâneo, abre a válvula e deixa sair alimentos 20 a 30 minutos após cada refeição. Para prevenir a obstrução no tubo, a comida tem de ser minuciosamente mastigada. Eletrólitos séricos devem ser monitorados. Alguns pacientes necessitam de suplementação com potássio. Para uma discussão detalhada sobre dispositivos médicos para o manejo do peso, aconselha-se a revisão abrangente por Lee e Dixon (104).

## CIRURGIA BARIÁTRICA

A cirurgia bariátrica ganhou considerável popularidade na década passada, com cerca de meio milhão de procedimentos realizados anualmente em todo o mundo (105). A cirurgia está indicada para pacientes com IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> e  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades relacionadas com o peso como o DT2, com limiares de

**TABELA 2** Dispositivos Médicos para o Manejo do Peso

Dispositivo	Indicações	Perda de Peso versus Controle	Eventos Adversos	Contraindicações
Balões intragástricos				
Orbera	IMC 30 a 40 kg/m <sup>2</sup>	10,2% versus 3,3%	Dor abdominal, distensão, náusea	Cirurgia GI prévia, doença inflamatória intestinal, úlceras gastroduodenais, grande hérnia do hiato, anomalias estruturais ou funcionais do esôfago, massa gástrica, coagulopatia grave, insuficiência hepática ou cirrose, patologia mental grave, alcoolismo ou toxicodependência, incapacidade de uso de inibidores da bomba de prótons, uso de aspirina, AINEs ou anticoagulantes
ReShape Duo	Até seis meses	6,8% versus 3,3%	Casos raros de obstrução ou perfuração gastrointestinal	
Obalon		6,6% versus 3,4% (em 6 meses)		
Sistemas de estimulação elétrica				
Maestro	IMC 35 a 45 kg/m <sup>2</sup> Uso a longo prazo	9,2% versus 6,0%* (em um ano)	Dor no local do disco neurorregulador, azia, dor abdominal, náusea, distensão	Cirrose, hipertensão portal, varizes esofágicas, grande hérnia do hiato
Sistemas de esvaziamento gástrico				
AspireAssist	Idade >22 anos IMC 35 a 55 kg/m <sup>2</sup> Uso a longo prazo	12,1% versus 3,5% (em um ano)	Dor, desconforto abdominal, náusea, alterações dos hábitos intestinais, anomalias eletrolíticas, irritação ou infecção local	Cirurgia GI prévia, estenose esofágica, gastroparesia grave, doença GI inflamatória, úlceras ou hemorragia grave, massa gástrica, dor abdominal crônica, doenças da coagulação, anemia moderada a grave, insuficiência hepática ou cirrose, doença pulmonar ou cardiovascular grave, doenças da alimentação, alteração física ou mental que poderia afetar o cumprimento, má saúde geral

\*Controle foi estimulação simulada.

AINE = anti-inflamatório não esteroide; GI = gastrointestinal; IMC = índice de massa corporal.

IMC inferiores para a BGA. Procedimentos cirúrgicos comuns são o *sleeve* gástrico (SG) (58%), *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) (38%), BGA (3%) e derivação biliopancreática com *switch* duodenal (1%) para o qual existem dados mínimos sobre resultados (106). O RYGB está associado com a maior perda ponderal em estudos de acompanhamento a longo prazo (Tabela 3). Em um estudo de 2.410 pacientes, as perdas de peso em quatro anos de acompanhamento para RYGB, SG e BGA foram de 27%, 18% e 11%, respectivamente (107).

A BGA é o procedimento menos invasivo dos quatro e envolve colocação laparoscópica de uma banda de silicone ajustável em torno do fundo gástrico. Vantagens deste procedimento são que pode ser realizado em contexto ambulatorial, tem a menor taxa de complicações e é reversível. Dois dispositivos, Lap-Band (Apollo Endosurgery) e Realize (Ethicon, Somerville, New Jersey), foram aprovados pela FDA. A banda Realize foi descontinuada no início de 2017. A BGA resulta em perda de peso de 14% a 30% após um ano (108). Embora o reganho de peso seja mais comum com a BGA em relação a outros procedimentos, verifica-se benefício a longo prazo para alguns pacientes (104,108).

No procedimento SG, uma linha de grampos é colocada ao longo da grande curvatura do estômago, segui-

da de remoção de aproximadamente 80% da vertente lateral do estômago de forma vertical. A SG ganhou popularidade na passada década devido à facilidade do procedimento e a menor frequência de complicações graves (106).

No RYGB uma pequena bolsa gástrica é criada no estômago superior. O jejuno é então seccionado e sua porção média, a alça de Roux, é conectada à bolsa gástrica, permitindo assim que a comida contorne grande parte do estômago. O procedimento é mais exigente do que a SG e tem uma taxa de complicações levemente superior, mas associa-se com a maior perda ponderal sustentada com uma taxa de remissão de DT2 muito elevada (109,110).

A cirurgia bariátrica é agora chancelada pela maioria das organizações de diabetes como uma intervenção efetiva para DT2, estando incluída no algoritmo de tratamento (111) com uma recomendação para pacientes com obesidade classe III e para aqueles com obesidade classe II cuja hiperglicemia é inadequadamente controlada pelas terapias de estilo de vida e médica. A cirurgia bariátrica também leva a uma redução significativa na prevalência de hipertensão e dislipidemia ao longo de um acompanhamento de dois anos, embora dados de ECRs de acompanhamento mais longo sejam

**TABELA 3** Cirurgia Bariátrica

Procedimento	Perda ponderal*		Prós e Contrast†	
	1 Ano	≥6 Anos	Prós	Contras
BGA	14% a 30%	13% a 14%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimento pequeno de ambulatório</li> <li>• Ajustável e reversível</li> <li>• Baixa taxa de complicações</li> <li>• Baixo risco de má absorção de vitaminas e minerais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos perda de peso a longo prazo do que outros procedimentos bariátricos</li> <li>• Taxas elevadas de reoperação por deslizamento da banda, obstrução ou erosão</li> <li>• Possível dilatação progressiva do esôfago devido a obstrução da banda</li> </ul>
RYGB	23% a 43%	25% a 28%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda ponderal acentuada e sustentada a longo prazo</li> <li>• Elevadas taxas de remissão de DT2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimento complexo que requer capacidade</li> <li>• Necessita de internamento hospitalar de um a dois dias</li> <li>• Taxa mais elevada de complicações perioperatórias se comparado com a BGA e SG</li> <li>• Complicações tardias que incluem úlcera marginal, hérnia interna e obstrução do intestino delgado</li> <li>• Requer suplementação vitamínica e mineral de longa duração</li> </ul>
Sleeve gástrico	20% a 28%	22%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de peso significativa</li> <li>• Procedimento menos complexo do que o RYGB</li> <li>• Pode ser convertido em RYGB posteriormente</li> <li>• Menor risco de déficit vitamínico e mineral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco levemente superior de reganho de peso em comparação com RYGB</li> <li>• Taxa de complicações superior à BGA</li> <li>• DRGE no pós-operatório</li> <li>• Complicações tardias que incluem sintomas obstrutivos crônicos</li> </ul>

Derivação biliopancreática com *switch* duodenal não está listada na tabela porque constitui ~1% das cirurgias bariátricas. \*Fonte dos dados: Piché *et al.* (108).  
 † Adaptado de Schauer *et al.* (113)

BGA = banda gástrica ajustável laparoscópica; DRGE = doença do refluxo gastroesofágico; DT2 = diabetes tipo 2; RYGB = *bypass* gástrico em Y de Roux; SG = *sleeve* gástrico.

inadequados (112). Taxas de complicações graves da cirurgia bariátrica diminuíram ao longo dos anos, com estudos recentes mostrando taxas de morbidade e mortalidade perioperatória de 5% e 0,3% respectivamente (113,114).

## CONCLUSÕES

A obesidade, além de alterar a qualidade de vida, está associada a numerosas doenças crônicas. Felizmente, a perda de peso melhora o manejo de muitas destas doenças, em especial o DT2. Embora a prevalência global de obesidade não tenha diminuído, mais opções te-

rapêuticas estão disponíveis hoje em dia, melhorando dessa forma o manejo de pacientes com obesidade e comorbidades associadas.

**AGRADECIMENTOS** Os autores agradecem a Katelyn Daigle pela assistência editorial na preparação do manuscrito.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:** Dr. Kishore M. Gadde, Pennington Biomedical Research Center, 6400 Perkins Road, Baton Rouge, Louisiana 70810. -mail: kishore.gadde@pbrc.edu.

## REFERÊNCIAS

1. The GBD 2015 Obesity Collaborators, A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years *N Engl J Med*, 377 (2017), pp. 13-27 View Record in ScopusGoogle Scholar
2. S.B. Heymsfield, T.A. Wadden Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity *N Engl J Med*, 376 (2017), p. 1492 View Record in ScopusGoogle Scholar
3. D. Mozaffarian, D.S. Ludwig The 2015 US Dietary Guidelines: lifting the ban on total dietary fat *JAMA*, 313 (2015), pp. 2421-2422 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar



4. R.J. de Souza, G.A. Bray, V.J. Carey, 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*, 95 (2012), pp. 614-625 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
5. M.W. Schwartz, R.J. Seeley, L.M. Zeltser, et al. Obesity pathogenesis: an Endocrine Society scientific statement *Endocr Rev*, 38 (2017), pp. 267-296 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
6. K.D. Hall, J. Guo Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition *Gastroenterology*, 152 (2017), pp. 1718-1727.e3 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
7. T. Fall, M. Mendelson, E.K. Speliotes Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology*, 152 (2017), pp. 1695-1706 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
8. A.E. Locke, B. Kahali, S.J. Berndt, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology *Nature*, 518 (2015), pp. 197-206 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
9. M.A. Angulo, M.G. Butler, M.E. Cataletto Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings *J Endocrinol Invest*, 38 (2015), pp. 1249-1263 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
10. J.R. Speakman Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome: time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res*, 3 (2006), pp. 7-11 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
11. J.R. Speakman Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis *Int J Obes (Lond)*, 32 (2008), pp. 1611-1617 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
12. D.J. Barker Developmental origins of adult health and disease *J Epidemiol Community Health*, 58 (2004), pp. 114-115 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
13. P. Cordero, J. Li, J.A. Oben Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18 (2015), pp. 361-366 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
14. J.R. Brobeck Mechanism of the development of obesity in animals with hypothalamic lesions *Physiol Rev*, 26 (1946), pp. 541-559 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
15. S.M. Sternson, A.K. Eisel Three pillars for the neural control of appetite *Annu Rev Physiol*, 79 (2017), pp. 401-423 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
16. H.R. Berthoud, H. Munzberg The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: from electrical self-stimulation to opto-genetics *Physiol Behav*, 104 (2011), pp. 29-39 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
17. H.R. Berthoud, H. Munzberg, C.D. Morrison Blaming the brain for obesity: Integration of hedonic and homeostatic mechanisms *Gastroenterology*, 152 (2017), pp. 1728-1738 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
18. S. Carnell, C. Gibson, L. Benson, et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions *Obes Rev*, 13 (2012), pp. 43-56 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
19. S. Scholtz, A.D. Miras, N. Chhina, et al. Obese patients after gastric bypass surgery have lower brain-hedonic responses to food than after gastric banding *Gut*, 63 (2014), pp. 891-902 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
20. M. Hollmann, L. Hellrung, B. Pleger, et al. Neural correlates of the volitional regulation of the desire for food *Int J Obes (Lond)*, 36 (2012), pp. 648-655 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
21. R.L. Goldman, M. Canterberry, J.J. Borckardt, et al. Executive control circuitry differentiates degree of success in weight loss following gastric-bypass surgery *Obesity (Silver Spring)*, 21 (2013), pp. 2189-2196 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
22. M.A. Wijngaarden, I.M. Veer, S.A. Rombouts, et al. Obesity is marked by distinct functional connectivity in brain networks involved in food reward and salience *Behav Brain Res*, 287 (2015), pp. 127-134 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
23. H.R. Berthoud, H. Munzberg, B.K. Richards, et al. Neural and metabolic regulation of macronutrient intake and selection *Proc Nutr Soc*, 71 (2012), pp. 390-400 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
24. M.J. Franz, J.J. VanWormer, A.L. Crain, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up *J Am Diet Assoc*, 107 (2007), pp. 1755-1767 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
25. M. Madra, L.M. Zeltser BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice *Transl Psychiatry*, 6 (2016), Article e776 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
26. N.A. King, K. Horner, A.P. Hills, et al. Exercise, appetite and weight management: understanding the compensatory responses in eating behaviour and how they contribute to variability in exercise-induced weight loss *Br J Sports Med*, 46 (2012), pp. 315-322 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
27. C.H. Hillman, K.I. Erickson, A.F. Kramer Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition *Nat Rev Neurosci*, 9 (2008), pp. 58-65 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
28. L.A.J. Quetelet, T. Smibert (Eds.), *A Treatise on Man and the Development of His Faculties* [Knox R, translator], William and Robert Chambers, Edinburgh, UK (1842)
29. S.B. Heymsfield, C.M. Peterson, D.M. Thomas, et al. Scaling of adult body weight to height across sex and race/ethnic groups: relevance to BMI *Am J Clin Nutr*, 100 (2014), pp. 1455-1461 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
30. A. Keys, F. Fidanza, M.J. Karvonen, et al. Indices of relative weight and obesity *J Chronic Dis*, 25 (1972), pp. 329-343 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
31. S.B. Heymsfield, W.T. Cefalu Does body mass index adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA*, 309 (2013), pp. 87-88 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
32. M.D. Jensen, D.H. Ryan, C.M. Apovian, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. 2985-3023 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
33. P. Poirier, M.A. Cornier, T. Mazzone, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation*, 123 (2011), pp. 1683-1701 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
34. WHO Expert Consultation Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies *Lancet*, 363 (2004), pp. 157-163 Google Scholar
35. M.S. Lauer, K.M. Anderson, W.B. Kannel, et al. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study *JAMA*, 266 (1991), pp. 231-236 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
36. K.P. Davy, J.E. Hall Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286 (2004), pp. R803-R813 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
37. L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes *Circ Res*, 120 (2017), pp. 1501-1517 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
38. S. Kenchaiah, J.C. Evans, D. Levy, et al. Obesity and the risk of heart failure *N Engl J Med*, 347 (2002), pp. 305-313 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
39. D. Aune, A. Sen, T. Norat, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies *Circulation*, 133 (2016), pp. 639-649 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
40. M.J. Pencina, R.B. D'Agostino Sr., M.G. Larson, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study *Circulation*, 119 (2009), pp. 3078-3084 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
41. Q. Sun, R.M. van Dam, D. Spiegelman, et al. Comparison of dual-energy x-ray absorptiometric and anthropometric measures of adiposity in relation to adiposity-related biologic factors *Am J Epidemiol*, 172 (2010), pp. 1442-1454 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
42. T.S. Church, M.J. LaMonte, C.E. Barlow, et al. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes *Arch Intern Med*, 165 (2005), pp. 2114-2120 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
43. S. Carbone, C.J. Lavie, R. Arena Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox *Mayo Clin Proc*, 92 (2017), pp. 266-279 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
44. C.M. Prado, M.C. Gonzalez, S.B. Heymsfield Body composition phenotypes and obesity paradox *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 18 (2015), pp. 535-551 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
45. W. Shen, M. Punyanitya, J. Chen, et al. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat *Obesity (Silver Spring)*, 14 (2006), pp. 727-736 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
46. S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study *Lancet*, 366 (2005), pp. 1640-1649 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
47. N.Y. Krakauer, J.C. Krakauer A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index *PLoS One*, 7 (2012), Article e39504 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
48. D.M. Thomas, C. Bredlau, A. Bosty-Westphal, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model *Obesity*, 21 (2013), pp. 2264-2271 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
49. K. Dhana, M. Kavousi, M.A. Ikram, et al. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality *J Epidemiol Community Health*, 70 (2016), pp. 90-96 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
50. R.N. Bergman, D. Stefanovski, T.A. Buchanan, et al. A better index of body adiposity *Obesity (Silver Spring)*, 19 (2011), pp. 1083-1089 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
51. W. Shen, Z. Wang, M. Punyanitya, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification *Obes Res*, 11 (2003), pp. 5-16 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
52. S.B. Heymsfield, H.H. Hu, W. Shen, et al. Emerging technologies and their applications in

- lipid compartment measurement *Trends Endocrinol Metab*, 26 (2015), pp. 688-698 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
53. P. Wolf, Y. Winhofer, M. Krššák, et al.Heart, lipids, and hormones *Endocr Connect*, 6 (2017), pp. R59-R69 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
54. K.M. Gadde, D.B. AllisonCombination therapy for obesity and metabolic disease *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 16 (2009), pp. 353-358 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
55. K. Elfhag, S. RossnerWho succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain *Obes Rev*, 6 (2005), pp. 67-85 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
56. R.R. Wing, D.F. Tate, A.A. Gorin, et al.A self-regulation program for maintenance of weight loss *N Engl J Med*, 355 (2006), pp. 1563-1571 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
57. C.L. Rock, S.W. Flatt, N.E. Sherwood, et al.Effect of a free prepared meal and incentivized weight loss program on weight loss and weight loss maintenance in obese and overweight women: a randomized controlled trial *JAMA*, 304 (2010), pp. 1803-1810 CrossRefGoogle Scholar
58. J.O. Hill, H.R. WyattRole of physical activity in preventing and treating obesity *J App Physiol*, 99 (2005), pp. 765-770 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
59. P.D. Thompson, D. Buchner, I.L. Piña, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease *Circulation*, 107 (2003), pp. 3109-3116 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
60. L.G. Womble, T.A. Wadden, B.G. McGuckin, et al.A randomized controlled trial of a commercial internet weight loss program *Obes Res*, 12 (2004), pp. 1011-1018 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
61. T. Stewart, H. Han, R.H. Allen, et al.H.E.A.L.T.H.: efficacy of an internet/population-based behavioral weight management program for the U. S. Army *J Diabetes Sci Technol*, 5 (2011), pp. 178-187 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
62. D.F. Tate, E.H. Jackvony, R.R. WingEffects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial *JAMA*, 289 (2003), pp. 1833-1836 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
63. D.F. Tate, E.H. Jackvony, R.R. WingA randomized trial comparing human e-mail counseling, computer-automated tailored counseling, and no counseling in an Internet weight loss program *Arch Intern Med*, 166 (2006), pp. 1620-1625 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
64. E.R. Breton, B.F. Fuemmeler, L.C. AbromsWeight loss—there is an app for that! But does it adhere to evidence-informed practices? *Transl Behav Med*, 1 (2011), pp. 523-529 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
65. J.G. Thomas, D.S. BondReview of innovations in digital health technology to promote weight control *Curr Diab Rep*, 14 (2014), p. 485 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
66. C.K. Martin, A.C. Miller, D.M. Thomas, et al. Efficacy of SmartLoss, a smartphone-based weight loss intervention: results from a randomized controlled trial *Obesity (Silver Spring)*, 23 (2015), pp. 935-942 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
67. Diabetes Prevention Program Research Group, W.C. Knowler, E. Barrett-Connor, S.E. Fowler, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin *N Engl J Med*, 346 (2002), pp. 393-403 View Record in ScopusGoogle Scholar
68. Diabetes Prevention Program Research Group, W.C. Knowler, S.E. Fowler, R.F. Hamman, et al.10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study *Lancet*, 374 (2009), pp. 1677-1686 View Record in ScopusGoogle Scholar
69. Look AHEAD Research Group, X. Pi-Sunyer, G. Blackburn, F.L. Brancati, et al.Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial *Diabetes Care*, 30 (2007), pp. 1374-1383 View Record in ScopusGoogle Scholar
70. Look AHEAD Research Group, R.R. Wing, P. Bolin, F.L. Brancati, et al.Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes *N Engl J Med*, 369 (2013), pp. 145-154 View Record in ScopusGoogle Scholar
71. A. Baum, J. Scarpa, E. Bruzelius, et al.Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (2017), pp. 808-815 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
72. G.D. Foster, H.R. Wyatt, J.O. Hill, et al.A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 2082-2090 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
73. G.D. Foster, H.R. Wyatt, J.O. Hill, et al.Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial *Ann Intern Med*, 153 (2010), pp. 147-157 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
74. P.M. Clifton, D. Condo, J.B. KeoghLong term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets: a systematic review and meta analysis *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24 (2014), pp. 224-235 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
75. S.L. Pagoto, B.M. AppelhansA call for an end to the diet debates *JAMA*, 310 (2013), pp. 687-688 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
76. M.F. Hjorth, C. Ritz, E.E. Blaak, et al. Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: results from 3 randomized clinical trials *Am J Clin Nutr*, 106 (2017), pp. 499-505 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
77. L.J. Appel, T.J. Moore, E. Obarzanek, et al., DASH Collaborative Research GroupA clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure *N Engl J Med*, 336 (1997), pp. 1117-1124 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
78. R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó, et al.Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1279-1290 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
79. K.M. GaddeCurrent pharmacotherapy for obesity: extrapolation of clinical trials data to practice *Expert Opin Pharmacother*, 15 (2014), pp. 809-822 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
80. K.M. Gadde, Y.P. RajPharmacotherapy of obesity: clinical trials to clinical practice *Curr Diab Rep*, 17 (2017), p. 34 Google Scholar
81. K.K. Kim, H.J. Cho, H.C. Kang, B.B. Youn, et al. Effects on weight reduction and safety of short-term phentermine administration in Korean obese people *Yonsei Med J*, 47 (2006), pp. 614-625 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
82. J.G. Kang, C.Y. Park, J.H. Kang, et al.Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity *Diabetes Obes Metab*, 12 (2010), pp. 876-882 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
83. L.J. Aronne, T.A. Wadden, C. Peterson, et al. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults *Obesity*, 21 (2013), pp. 2163-2171 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
84. E.S. Leblanc, E. O'Connor, E.P. Whitlock, et al. 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*, 155 (2011), pp. 434-447 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
85. S.Z. Yanovski, J.A. YanovskiLong-term drug treatment of obesity. A systematic and clinical review *JAMA*, 311 (2014), pp. 74-86 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
86. J.S. Torgerson, J. Hauptman, M. Boldrin, et al.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*, 27 (2004), pp. 155-161 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
87. S.R. Smith, N.J. Weissman, C.M. Anderson, et al.Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management *N Engl J Med*, 363 (2010), pp. 245-256 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
88. M.C. Fidler, M. Sanchez, B. Raether, et al.A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (2011), pp. 3067-3077 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
89. P.M. O'Neil, S.R. Smith, N.J. Weissman, et al.Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study *Obesity*, 20 (2012), pp. 1426-1436 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
90. S.R. Smith, W.T. Garvey, F.L. Greenway, et al.Coadministration of lorcaserin and phentermine for weight management: a 12-week, randomized, pilot safety study *Obesity*, 25 (2017), pp. 857-865 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
91. X. Pi-Sunyer, A. Astrup, K. Fujioka, et al.A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management *N Engl J Med*, 373 (2015), pp. 11-22 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
92. M.J. Davies, R. Bergenstal, B. Bode, et al.Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial *JAMA*, 314 (2015), pp. 687-699 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
93. C.W. le Roux, A. Astrup, K. Fujioka, 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*, 389 (2017), pp. 1399-1409 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
94. T.A. Wadden, P. Hollander, S. Klein, 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*, 37 (2013), pp. 1443-1451 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
95. S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen, et al.Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med*, 375 (2016), pp. 311-322 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
96. D.B. Allison, K.M. Gadde, W.T. Garvey, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP) *Obesity*, 20 (2012), pp. 330-342 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
97. K.M. Gadde, D.B. Allison, D.H. Ryan, et al.Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial *Lancet*, 377 (2011), pp. 1341-1352 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
98. F.L. Greenway, K. Fujioka, R.A. Plodkowski, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-

- controlled, phase 3 trial *Lancet*, 376 (2010), pp. 595-605 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 99.** T.A. Wadden, J.P. Foreyt, G.D. Foster, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial *Obesity*, 19 (2011), pp. 110-120 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 100.** P. Hollander, A.K. Gupta, R. Plodkowski, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes *Diabetes Care*, 36 (2013), pp. 4022-4029 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 101.** S.E. Nissen, K.E. Wolski, L. Prcela, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial *JAMA*, 315 (2016), pp. 990-1004 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 102.** R. Khera, M.H. Murad, A. Chandar, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse effects: a systematic review and meta-analysis *JAMA*, 315 (2016), pp. 2424-2434 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 103.** S. Ikramuddin, R.P. Blackstone, A. Brancatisano, et al. Effect of reversible intermittent intra-abdominal vagal nerve blockade on morbid obesity: the ReCharge randomized clinical trial *JAMA*, 312 (2014), pp. 915-922 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 104.** P.C. Lee, J. Dixon. Medical devices for the treatment of obesity *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14 (2017), pp. 553-564 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 105.** L. Angrisani, A. Santonicola, P. Iovino, et al. Bariatric surgery worldwide 2013 *Obes Surg*, 25 (2015), pp. 1822-1832 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 106.** Z. Khorgami, S. Shoar, A. Andalib, et al. Trends in utilization of bariatric surgery, 2010-2014: sleeve gastrectomy dominates *Surg Obes Relat Dis*, 13 (2017), pp. 774-778 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 107.** M.L. Maciejewski, D.E. Arterburn, Van Scoyoc, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss *JAMA Surg*, 151 (2016), pp. 1046-1055 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 108.** M.E. Piché, A. Auclair, J. Harvey, et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015 *Can J Cardiol*, 31 (2015), pp. 153-166 [ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 109.** P.R. Schauer, D.L. Bhatt, J.P. Kirwan, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes: 3-year outcomes *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 2002-2013 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 110.** S. Ikramuddin, J. Korner, W.J. Lee, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial *JAMA*, 309 (2013), pp. 2240-2249 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 111.** F. Rubino, D.M. Nathan, R.H. Eckel, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations *Diabetes Care*, 39 (2016), pp. 861-877 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 112.** A.J. Beamish, T. Olbers, A.S. Kelly, et al. Cardiovascular effects of bariatric surgery *Nat Rev Cardiol*, 13 (2016), pp. 730-743 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 113.** P.R. Schauer, G. Mingrone, S. Ikramuddin, et al. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes *Diabetes Care*, 39 (2016), pp. 902-911 [CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar](#)
- 114.** N.T. Nguyen, J.E. Varela. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14 (2017), pp. 160-169
- 
- PALAVRAS-CHAVE** tecido adiposo, fármacos antiobesidade, cirurgia bariátrica, obesidade, excesso de peso, perda ponderal