



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Obesidade - Revisão Bibliográfica

Pedro Filipe Correia da Silva de Sá Esteves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Vítor Alexandre Pereira Gonçalves Branco

Covilhã, Junho de 2011

Dedicatória

Aos meus pais, Carlos Alberto de Sá Esteves e Ana Maria Correia da Silva de Sá Esteves por me terem possibilitado tamanha oportunidade e pelo apoio que sempre me deram que tornou este momento possível.

Aos meus irmãos, Carlos Filipe Correia da Silva de Sá Esteves e Diogo Filipe Correia da Silva de Sá Esteves companheiros inseparáveis com os quais partilho alegrias e tristezas.

À minha avó, Alice Augusta de Sá e ao meu avô, António Marques de Sá que partiram durante a realização deste trabalho mas para os quais este momento seria um motivo de enorme orgulho.

Agradecimentos

À minha namorada, Crisbety Marlene Soares de Pinho, que sempre me apoiou e que disponibilizou muito do seu tempo para me ajudar.

Ao meu orientador, o Dr. Vítor Alexandre Pereira Gonçalves Branco, por todo o tempo dispensado no apoio para que este trabalho possa agora existir.

À Faculdade de Ciências da Saúde, pela aprendizagem e formação que me proporcionou ao longo do curso.

A todos os meus colegas de mestrado, por fazerem desta caminhada que agora termina uma divertida conquista.

Resumo

Introdução: A obesidade é um assunto que nos dias de hoje merece especial destaque pela sua crescente prevalência entre a população mundial, incluindo as crianças, que desde cedo são afectadas por esta patologia correndo graves riscos de desenvolverem futuras comorbilidades. Esta é considerada a “Síndrome do Novo Mundo”, a epidemia do século XXI.

Embora haja uma predisposição genética, esta é uma doença multifactorial que resulta da interacção complexa entre factores genéticos, metabólicos, hormonais, ambientais comportamentais e culturais. Hipperfagia, consumo excessivo de lípidos e hidratos de carbono e sedentarismo são factores implicados na sua fisiopatologia.

O excesso de peso (definido como um índice de massa corporal [IMC] de 25 kg/m² ou mais) e a obesidade (IMC maior que 30 kg/m²) são a 5ª principal causa de morte a nível mundial e indiscutivelmente a maior causa de mortalidade evitável a seguir ao consumo tabágico, pelo que é fulcral unir esforços no sentido de travar esta tendência.

A obesidade está associada a um risco aumentado de várias doenças: doença arterial coronária, doença cerebrovascular, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, litíase biliar, embolia pulmonar, apneia do sono, distúrbios ginecológicos, osteoartrite, doenças psiquiátricas e certos tipos de cancro (mama, próstata, endométrio e cólon).

Os seus custos económicos representam 2 a 7% dos custos totais de saúde. Estima-se que em Portugal os custos directos (que compreendem as despesas com a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, investigação, formação e investimento) da obesidade absorvam 3,5% destas despesas.

Objectivo: O principal objectivo deste trabalho é fazer uma revisão a alguma da bibliografia disponível sobre obesidade, mostrando qual a sua história, definição, diagnóstico, classificação, prevalência, etiologia, comorbilidades associadas e tratamento não cirúrgico.

Outro dos objectivos prende-se com o incentivo a estudantes para a realização de investigação, pesquisa e revisão bibliográfica de temas importantes, de forma a acompanharem a evolução da Medicina e se manterem actualizados durante o seu percurso como profissionais de saúde.

Pretende-se ainda que este trabalho possa servir de referência para médicos no decurso da sua actividade clínica e para estudantes no seu processo de aprendizagem visto hoje em dia em todas as especialidades médicas sermos confrontados com casos de obesidade onde devemos intervir.

Métodos: Para a sua elaboração foi realizada uma pesquisa de artigos científicos através das bases de dados electrónicas Pubmed, E-medicine, Highwire, artigos com a palavra-chave “Obesity” e também combinações entre esta e “History”, “Definition”, “Diagnosis”, “Classification”, “Prevalence”, “Etiology”, “Comorbidities” e “Treatment”. Percebida a relevância, também se pesquisaram directamente as referências indicadas. Foram ainda consultados os livros das disciplinas médicas de Endocrinologia e Medicina Interna na

biblioteca Universitária e os dados estatísticos disponíveis em várias organizações de referência como é o caso da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Direcção Geral da Saúde (DGS).

Palavras-chave

Obesidade, excesso de peso, IMC, leptina, comorbilidades associadas, dieta, actividade física, terapia comportamental, Orlistat.

Abstract

Introduction: Obesity is an issue that today deserves special attention due to its increasing prevalence among the world's population, including children, who are affected early by this pathology running grave risks of developing other comorbidities. This is considered the "New World Syndrome", the 21st century epidemic.

Although there is a genetic predisposition, this is a multifactorial disease that results from the complex interaction between genetic, metabolic, hormonal, environmental, behavioral and cultural factors. Overeating, excessive ingestion of fats and carbohydrates and a sedentary lifestyle are factors involved in its pathophysiology.

Overweight (defined as a body mass index of 25 kg/m² or more) and obesity (BMI greater than 30 kg/m²) are the 5th leading cause of death worldwide and arguably the greatest cause of preventable death after the tobacco consumption, which makes it crucial to join efforts to stem this trend.

Obesity is associated with an increased risk of various diseases: coronary artery disease, cerebrovascular disease, hypertension, hyperlipidemia, type 2 diabetes, gallstones, pulmonary embolism, sleep apnea, gynecological disorders, osteoarthritis, psychiatric diseases and certain cancers (breast, prostate, endometrial and colon).

Its economic costs represent 2-7% of total healthcare costs. It is estimated that in Portugal the direct costs (which include the costs of prevention, diagnosis, treatment, rehabilitation, research, training and investment) of obesity absorb 3.5% of these costs.

Objective: The aim of this work is to review some of the available literature on obesity, showing what is its history, definition, diagnosis, classification, prevalence, etiology, associated comorbidities and nonsurgical treatment.

Another objective relates to the encouragement of students to conduct research, survey and review of important topics in order to monitor the progress of medicine and stay updated on their path to becoming health professionals.

It is also intended that this work can serve as a reference for doctors in their clinical activity and for students in their learning process because we are confronted with cases of obesity in all medical specialties.

Methods: A survey was performed through electronic databases Pubmed, E-medicine, Highwire, articles with the keyword "Obesity" and also combinations between this and "History", "Definition", "Diagnosis", "Classification", "Prevalence", "Etiology", "Comorbidities" and "Treatment". Relevant citations were also reviewed. Endocrinology and Internal Medicine textbook (available at the Universidade da Beira Interior library) and relevant references from national and international organizations (Direcção Geral da Saúde, World Health Organization) were also consulted.

Keywords

Obesity, overweight, BMI, leptin, associated comorbidities, diet, physical activity, behavioral therapy, Orlistat

Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Palavras-chave	v
Abstract.....	vi
Keywords.....	vii
Índice	viii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Acrónimos.....	xi
1.Introdução	1
1.1.Objectivo	3
1.2. Metodologia.....	4
2.História da Obesidade	5
3.Definição, Diagnóstico e Classificação.....	7
4.Prevalência	13
5.Etiologia.....	16
5.1. Balanço Energético.....	16
5.2. Appetite.....	19
5.3. Síndromes Genéticas Causadoras de Obesidade.....	22
6.Comorbilidades	28
7.Tratamento	35
7.1.Programas Alimentares.....	37
7.1.1. Dietas de muito baixas calorias (VLCDs)	38
7.1.2. Dietas Convencionais	39
7.2. Programas de actividade física.....	40
7.3. Terapia Comportamental	42
7.4. Farmacoterapia	43
7.5. Tratamento Cirúrgico	46
8.Conclusão	48
9.Referências	49

Lista de Figuras

Figura 1 - Circunferência da cintura e risco de complicações metabólicas	9
Figura 2 - Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de comorbidades associado	10
Figura 3 - Índice de Massa Corporal dos 2 aos 20 anos	11
Figura 4 - Índice de Massa Corporal dos 2 aos 20 anos	11
Figura 5 - Evolução da prevalência da obesidade nos EUA (1971-2000).....	13
Figura 6 - Prevalência da obesidade na Europa	14
Figura 7 - Percentagem de população portuguesa adulta com pré-obesidade e obesidade por sexo	14
Figura 8 - Percentagem de população portuguesa com pré-obesidade e obesidade por nível de escolaridade	15
Figura 9 - Equação do Balanço Energético	16
Figura 10 - Constituintes da Energia Total Dispendida	17
Figura 11 - Factores que regulam o apetite através de efeitos nos circuitos neuronais centrais	19
Figura 12 - Sistema Fisiológico Regulado pela Leptina	21
Figura 13 - Alguns genes de obesidade em humanos e ratos.....	24
Figura 14 - Via central através da qual a leptina actua para regular o apetite e o peso corporal	24
Figura 15 - Mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o aumento da glicemia capilar... ..	29
Figura 16 - Riscos relativos de doenças associadas á obesidade	30
Figura 17 - Algoritmo para o tratamento da obesidade.....	36
Figura 18 - Guia para selecção do tratamento	36
Figura 19 - Horas semanais de prática de actividade física, por sexo e grupo etário	41

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da obesidade em função do IMC	7
Tabela 2 - Causas secundárias de obesidade.....	27

Lista de Acrónimos

IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial de Saúde
DGS	Direcção Geral da Saúde
HIV	Vírus de Imunodeficiência Humana
TC	Tomografia computadorizada
RM	Ressonância Magnética
ONSA	Observatório Nacional de Saúde
SPEO	Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade
BAT	Tecido Adiposo Castanho
CCT	Consumo Calórico Total
MSG	Massa Sem Gordura
CCR	Consumo Calórico em Repouso
PYY	Péptido YY
CCK	Colecistoquinina
TNF- α	Factor de Necrose Tumoral alfa
IL-6	Interleucina-6
NPY	Neuropeptídeo Y
AgRP	Peptídeo relacionado ao gene Agouti
Alfa- MSH	Hormona Estimuladora de Melanocitos
MCH	Homona Concentradora de Melanocitos
5HT	Serotonina
PVN	Nucleo Hipotalamico Paraventricular
CRF	Factor de Libertação de Corticotropina
TSH	Tirotropina
POMC	Proopiomelanocortina
ACTH	Hormona Adrenocorticotrópica
FTO	Gene associado à massa gorda e obesidade

GI	Gastrointestinal
LASGB	Banda gástrica de Silicone ajustável laparoscopicamente
VBG	Gastroplastia com banda vertical
RYGB	Bypass Gástrico Y en Roux
BPD	Derivação Biliopancreatica
BPDDS	Derivação Biliopancreatica com Duodenal Switch
TVP	Trombose Venosa Profunda
AVC	Acidente Vascular Cerebral
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
VLDL	Lipoproteína de muita baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
SNC	Sistema Nervoso Central
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
VLCDs	Dietas de muito baixas calorias
LCD	Dietas com baixas calorias
FDA	Food and Drug Administration

1. Introdução

A obesidade é um distúrbio da composição corporal definido pelo excesso absoluto ou relativo de gordura corporal, resultante de um estado de desequilíbrio entre as calorias ingeridas e as calorias gastas, que pode ter um efeito adverso sobre a saúde e levar a expectativa de vida reduzida e aumento dos problemas de saúde (1, 2, 4, 6-8, 12). Embora muitas vezes visto como equivalente ao aumento de peso corporal (4) pode não o ser pois indivíduos magros mas muito musculados podem ter excesso de peso por padrões numéricos sem aumento da adiposidade (12).

A prevalência da obesidade tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas tanto nos países industrializados (2, 5, 6) como nos países em desenvolvimento (4, 6, 7) tornando-se um dos mais sérios problemas de saúde pública (1, 3, 6, 8), superando mesmo outras questões clássicas como a desnutrição e as doenças infecciosas devido à sua prevalência, custos e efeitos na saúde (2, 3). Actualmente 65% da população mundial vive em países onde o excesso de peso e a obesidade mata mais pessoas do que o baixo peso (7).

A obesidade mais do que dobrou em todo mundo desde 1980 (7). O que na década de 1950 ou 1960 era uma condição prevalente no Ocidente, principalmente nos EUA e em alguns países do norte da Europa e observada principalmente em adultos idosos, ampliou-se sob todos os aspectos (4). Segundo a OMS, em 2008, cerca de 1,5 bilhões de adultos, com 20 ou mais anos, estavam com excesso de peso (7). Destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos (7). Globalmente, um em cada três pessoas da população mundial tem excesso de peso (9) e mais de um em cada dez adultos é obeso (7).

Nos Estados Unidos cerca de 100 milhões de adultos têm excesso de peso ou obesidade, aproximadamente 35% das mulheres e 31% dos homens com mais de 19 anos (6). Em Portugal, o excesso de peso e a obesidade na população adulta tem uma prevalência média de cerca de 34% nos homens e de 12% nas mulheres, sendo de realçar a grande percentagem de homens com excesso de peso e obesidade em relação às mulheres.

Além disso, esta patologia não é mais um distúrbio limitado aos adultos (4). A prevalência tem aumentado rapidamente entre as crianças (2, 4, 6, 8, 12) e, nos EUA, cerca de 25% delas têm excesso de peso ou são obesas (4), sendo a sua prevalência ainda maior em alguns grupos minoritários(6). Em 2010, cerca de 43 milhões de crianças menores de 5 anos estavam com excesso de peso (7). Em Portugal, a prevalência de excesso de peso e obesidade em crianças dos 7 aos 9 anos é de cerca de 31,56%, sendo que as crianças do sexo feminino apresentam valores superiores às do sexo masculino.

Pode-se assim descrever a obesidade como a “Síndrome do Novo Mundo”(1), a epidemia do século XXI (2-4).

A obesidade, que já foi outrora vista como o resultado da falta de força de vontade ou da escolha de um estilo de vida baseado em comer demais e não realizar exercício é agora considerada mais adequadamente pelo mundo moderno como uma doença crónica de

etiologia principalmente genética modificada pelo meio ambiente que requer estratégias eficazes para a sua gestão (1).

O aumento da obesidade é multifactorial (1, 5, 6) envolvendo uma interacção complexa entre factores genéticos, metabólicos, hormonais, ambientais, comportamentais e culturais (1, 3, 5, 7). Embora haja, certamente, uma predisposição genética para a obesidade, vários factores ambientais estão também implicados (13), incluindo: um excesso no tamanho da refeição, a composição dos macronutrientes da dieta e o sedentarismo devido às conveniências dos tempos modernos (1, 5).

O excesso de peso (definido como um índice de massa corporal de 25 kg/m^2 ou mais (5, 7)) e a obesidade (IMC maior que 30 kg/m^2 (2, 5, 7)) são a 5ª principal causa de morte a nível mundial (7) e indiscutivelmente a maior causa de mortalidade evitável a seguir ao consumo tabágico (2, 6). Estima-se que pelo menos 2,8 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado de terem excesso de peso ou serem obesos (7). Além disso, 44% da carga de diabetes, 23% da carga de doença isquémica do coração e entre 7% a 41% da carga de certos cancros são atribuídos ao excesso de peso e à obesidade (7).

A obesidade está associada com um risco aumentado de várias doenças: doença arterial coronariana, doença cerebrovascular, hipertensão arterial, dislipidémia, diabetes tipo 2, litíase biliar, embolia pulmonar, apnéia de sono, distúrbios ginecológicos, esteatose hepática, osteoartrite, doenças psiquiátricas e certos tipos de cancros (mama, próstata, endométrio e cólon)(1, 5, 8, 9).

Além disso, é um factor de risco independente para o aumento da mortalidade (14).

O excesso de peso e a obesidade estão hoje em dia associados a mais mortes em todo o mundo do que o baixo peso (7).

Crescentes evidências suportam que a obesidade está associada a um aumento da morbidade, da incapacidade e das taxas de mortalidade (1, 6, 8-11). A obesidade na meia-idade está associada a índices de má qualidade de vida na velhice (6).

Um estudo realizado por Berrington de Gonzalez et al confirma vantagens para a saúde do IMC normal (20-24,9) e reforça que tanto o excesso de peso como o baixo peso tem consequências deletérias levando a risco aumentado de morte (6).

Este aumento dramático na prevalência da obesidade levanta sérias preocupações sobre um futuro caracterizado por aumento das taxas de diabetes e outras doenças associadas à obesidade em todo o mundo e uma redução da capacidade funcional relativamente a indivíduos com peso normal, o que levará a um aumento substancial dos custos associados à epidemia da obesidade (5, 11, 15).

O custo anual do tratamento da obesidade nos Estados Unidos equivale a aproximadamente 100 biliões de dólares (6) dos quais 52 biliões são custos directos de cuidados de saúde (6). Estes custos representam aproximadamente 5,7% de todas as despesas de saúde dos EUA (6). O custo da perda de produtividade devido à obesidade é de aproximadamente 3,9 biliões e outros 33 biliões são gastos anualmente em produtos e serviços para perda de peso (6). Os custos económicos da obesidade representam 2 a 7% dos

custos totais de saúde (2). Estima-se que em Portugal os custos directos (que compreendem as despesas com a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, investigação, formação e investimento) da obesidade absorvam 3,5% destas despesas (2, 3).

Os indivíduos com excesso de peso e obesidade têm quatro opções: aceitam o seu peso, alteram os seus comportamentos dietéticos e de actividade física, usam um medicamento para perda de peso ou realizam cirurgia para perda de peso (8). Estas opções vão de baixo risco/baixa efectividade ao maior risco/maior eficácia (8). Contudo, a base de qualquer estratégia de perda de peso são os comportamentos dietéticos e de actividade física do indivíduo porque, como a obesidade é fundamentalmente uma doença de desequilíbrio energético, todos os pacientes devem aprender como e quando a energia é consumida (dieta), como e quando a energia é gasta (actividade física) e como incorporar esta informação na sua vida diária (terapia comportamental).

O objectivo primário do tratamento é melhorar as condições co-mórbidas relacionadas com a obesidade e reduzir o risco de desenvolver comorbilidades futuras. Mesmo a redução de peso modesta na escala de 5%-10% do peso corporal inicial está associada a significativas melhorias numa ampla gama de condições co-mórbidas (16-21).

Apesar da maioria dos adultos nos Estados Unidos ter tentado perder peso em algum momento (22), a manutenção da perda de peso a longo prazo é fraca, com 50% do peso a ser recuperado dentro de um ano (23).

1.1.Objectivo

O principal objectivo deste trabalho é fazer uma revisão a alguma da bibliografia disponível sobre obesidade, mostrando qual a sua história, definição, diagnóstico, classificação, prevalência, etiologia, comorbilidades associadas e tratamento não cirúrgico.

Outro dos objectivos prende-se com o incentivo a estudantes para a realização de investigação, pesquisa e revisão bibliográfica de temas importantes, de forma a acompanharem a evolução da Medicina e se manterem actualizados durante o seu percurso como profissionais de saúde.

Pretende-se ainda que este trabalho possa servir de referência para médicos no decurso da sua actividade clínica e para estudantes no seu processo de aprendizagem visto hoje em dia em todas as especialidades médicas sermos confrontados com casos de obesidade onde devemos intervir. Esta patologia é de extrema importância dado o aumento da sua prevalência na população mundial, incluindo a infantil, o que nos deve incentivar a unir esforços de forma a contrariar esta tendência. É uma morbidade prevenível, pelo que alterações do estilo de vida são fundamentais para a conseguir evitar e ter uma melhor qualidade de vida isenta de todas as complicações que dela advêm.

1.2. Metodologia

Para a sua realização foi realizada uma pesquisa de artigos científicos através das bases de dados electrónicas Pubmed, E-medicine, Highwire, artigos com a palavra-chave “Obesity” e também combinações entre esta e “History”, “Definition”, “Diagnosis”, “Classification”, “Prevalence”, “Etiology”, “Comorbidities” e “Treatment”. Os resultados obtidos foram filtrados por ano de publicação tendo sido rejeitados todos os artigos anteriores ao ano 2000 e utilizados apenas os apresentados em língua inglesa. Percebida a relevância, também se pesquisaram directamente as referências indicadas não se fazendo neste caso filtragem relativamente ao ano. Foram ainda consultados os livros das disciplinas médicas de Endocrinologia e Medicina Interna na biblioteca Universitária e os dados estatísticos disponíveis em várias organizações de referência como é o caso da OMS e da DGS.

2. História da Obesidade

A palavra obesidade vem do Francês obésité, do Latim obesitas “gordura, corpulência”, de obesus “que comeu a sua própria gordura”, participio passado de obdere “comer tudo, devorar”, de ob “superior” + edere “comer” (24). O Oxford English Dictionary documenta a sua primeira utilização em 1611 por Randle Cotgrave (25).

A atitude perante as pessoas com excesso de peso tem variado nas diferentes épocas e lugares. Em geral, quando a comida era escassa, o excesso de peso era visto como um sinal de prosperidade e bem-estar (26). Era comum entre os altos funcionários na Europa na Idade Média e do Renascimento (27), bem como nas antigas civilizações da Ásia Oriental. Quando a comida era abundante, as formas delgadas eram geralmente mais elegantes (26).

Estudiosos descobriram que no Período Neolítico (aproximadamente 10.000 anos a.C.), as “deusas” eram admiradas e cultuadas por seus quadris, coxas e seios volumosos (28).

Os gregos foram os primeiros a reconhecer a obesidade como um transtorno médico (29). Hipócrates, médico greco-romano, em seus manuscritos já alertava para os perigos que a obesidade oferecia para a saúde, afirmando que a morte súbita acontecia mais em indivíduos gordos do que em magros escrevendo mesmo que “Corpulence não é apenas uma doença em si, mas o prenúncio de outras” (30). Neste mesmo período, Galeno um outro estudioso, discípulo de Hipócrates, já estabeleceu uma classificação para a obesidade: a obesidade em natural (moderada) e obesidade mórbida (exagerada) (28). Galeno afirmava que a obesidade era consequência da falta de disciplina do indivíduo, por isso preconizava um tratamento que incluía: corridas, massagens, banho, descanso ou algum passatempo (lazer), e refeições com bastante comida, mas com alimentos de baixo valor calórico (28).

Também o cirurgião indiano Sushruta (século 6 a.C.) relacionou a obesidade com a diabetes e as doenças do coração (31). Ele recomendou actividade física para ajudar a curá-la e aos seus efeitos colaterais (31).

Durante o Império Romano os padrões de beleza foram-se modificando, e começaram a ser mais apreciados os corpos esbeltos e magros o que obrigava as mulheres a fazerem sofridos e prolongados jejuns (28). Porém as personalidades socialmente privilegiadas como artistas, nobres e políticos, tinham liberdade de manter seus hábitos alimentares excêntricos (28).

A primeira monografia sobre obesidade foi escrita no século XVI, em latim e tinha como objectivo focar os aspectos clínicos da obesidade, e a partir daí foram surgindo outros trabalhos, mudando o enfoque em torno da questão da obesidade, da preocupação estética para os problemas trazidos pelo excesso de peso em relação à saúde (28).

Com o início da revolução industrial, percebeu-se que o poderio militar e económico das nações eram dependentes do tamanho do corpo e da força dos seus soldados e trabalhadores o que levou ao aumento do índice de massa corporal do que é agora considerado baixo peso ao que é agora normal (32). Altura e peso aumentaram por isso ao

longo do século 19 no mundo desenvolvido (32). Durante o século 20, as populações atingiram o seu potencial genético para altura levando a que o peso começasse a aumentar muito mais do que altura, resultando em obesidade (32).

No entanto, nenhum julgamento moral sobre a forma do corpo era feito até meados do século 19, quando Sylvester Graham ligou a obesidade com o pecado da gula (26).

A obesidade como um problema genético ou hormonal tornou-se popular nos anos 1920 e 1930 e as teorias psicológicas da obesidade na década de 1940 (26). A comercialização de produtos de dieta alimentar iniciou-se na década de 1950 e o uso de terapia comportamental para tratar a obesidade na década de 1970 (26).

Assim, de diferentes formas, a obesidade foi estigmatizada pela sociedade, sendo que, na actualidade, existe uma tendência maior ao preconceito, excepto em algumas regiões, como na África, em que a obesidade nos homens é sinal de domínio e poder e nas mulheres é sinal de maior fertilidade, principalmente desde que a epidemia do HIV começou (30). Na cultura ocidental moderna, o excesso de peso é muitas vezes considerado desinteressante e a obesidade está associada com vários estereótipos negativos (33). Pessoas de todas as idades podem enfrentar a estigmatização social, e poderão ser alvo de intimidações ou rejeições pelos seus pares (33).

Todavia, com os avanços nas pesquisas ocorridos nas últimas décadas, descobriu-se que a obesidade é uma doença multifactorial, não estando vinculada, portanto, a um único aspecto individual (26).

3. Definição, Diagnóstico e Classificação

A obesidade é um distúrbio da composição corporal definido pelo excesso absoluto ou relativo de gordura corporal, resultante de um estado de desequilíbrio entre as calorias ingeridas e as calorias gastas, que pode ter um efeito adverso sobre a saúde e levar a expectativa de vida reduzida e aumento dos problemas de saúde (1, 2, 4, 6-8, 12).

Vários índices têm vindo a ser utilizadas para permitir o diagnóstico da obesidade. Os mais utilizados actualmente são o índice de massa corporal (IMC), a percentagem de gordura corporal, a espessura da pele e medidas antropométricas.

Como as diferenças de peso entre os indivíduos são apenas parcialmente devidas às variações da gordura corporal, o peso do corpo é um limitado, embora facilmente obtido, índice de obesidade (6).

O índice de massa corporal (IMC), também conhecido como índice de Quetelet, é usado muito mais frequentemente do que a percentagem de gordura corporal para diagnosticar pré-obesidade e obesidade devido a permitir numa forma rápida e simples dizer se um indivíduo adulto tem baixo peso, peso normal ou excesso de peso tendo por isso sido adoptado internacionalmente para classificar a obesidade (2, 3, 6, 8). Este mede a corpulência e determina-se dividindo o peso corporal, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros, ou dividindo-se o peso (em libras) pelo quadrado da altura (em polegadas) e multiplicando-se o resultado por 703 (1-4, 6, 7, 12).

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura (metros)}^2 \quad (1)$$

Como é o critério de classificação usado na maioria dos estudos de grande porte e a maioria dos dados de prognóstico de saúde se baseiam nele, hoje o IMC é o parâmetro básico recomendado para a classificação do excesso de peso e da obesidade (4, 12).

Tabela 1 - Classificação da obesidade em função do IMC

	IMC
Peso Baixo	<18,5
Normal	18,5-24,9
Excesso de Peso	25-29,9
Obesidade	
Classe I	30-34,9
Classe II	35-39,9
Classe III (extrema)	>40

O IMC é estreitamente relacionado com o grau de gordura corporal na maioria das situações (1, 2, 6, 34), no entanto deve ser considerado apenas um guia (7) porque em certos

casos, nomeadamente em pessoas mesomorfas indica excesso de peso ou obesidade leve adulteradamente enquanto em algumas pessoas com sarcopenia um IMC normal pode esconder excesso de adiposidade devido há elevada percentagem de massa gorda e redução da massa muscular ou também em indivíduos com edemas e com ascite podendo não ser uma determinação fiável da obesidade (2, 6). Além disso o IMC óptimo aumenta com a idade (1).

Tendo em vista essas limitações, algumas entidades defendem a definição de obesidade com base em percentagem de gordura corporal (6). A percentagem de gordura corporal pode ser estimada utilizando a equação de Deurenberg (1,6):

$$\text{Percentagem de gordura corporal} = 1,2 (\text{IMC}) + 0,23 (\text{idade}) - 10,8 (\text{sexo}) - 5,4 (2)$$

Onde a idade é em anos e sexo é 1 para masculino e 0 para o feminino (1, 6). Esta equação apresenta um erro padrão de 4% e é responsável por aproximadamente 80% da variação na gordura corporal (6).

Tendo em conta que os homens têm uma percentagem de gordura corporal de 15-20% e as mulheres têm cerca de 25-30% (12, 35), para os homens, percentagem de gordura corporal acima de 25% define a obesidade, e 21-25% está no limite enquanto para as mulheres, mais de 33% define a obesidade, e 31-33% está no limite (6).

Outros índices utilizados para estimar o grau e distribuição da obesidade incluem as quatro espessuras de pele normal (subescapular, tríceps, bíceps e supra-ilíaca), várias medidas antropométricas, dos quais as circunferências da cintura e quadril são as mais importantes, densitometria (pesagem hidrostática), TC ou RM e impedância eléctrica (1, 6, 12).

Tendo em conta que a gordura corporal não se acumula uniformemente um aspecto importante na avaliação do obeso adulto é a distribuição da gordura corporal (4). Isto é:

a) Quando o tecido adiposo se acumula na metade superior do corpo, sobretudo no abdómen, diz-se que a obesidade é central, andróide, abdominal ou visceral (“formato de maçã”), sendo típica do homem obeso (2, 4);

b) Quando a gordura se distribui, sobretudo, na metade inferior do corpo, particularmente na região glútea e coxas, diz-se que é do tipo ginóide ou gluteofemoral (“formato de pêra”), sendo típica da mulher obesa (2, 4).

A identificação destes tipos morfológicos tem grande importância dado estar demonstrado que estes dois tipos de obesidade estão associados a perfis metabólicos e factores de risco cardiovascular significativamente diferentes (2, 4).

Existe evidência científica que sugere haver uma predisposição genética que determina, em certos indivíduos, uma maior acumulação de gordura na zona abdominal, em resposta ao excesso de ingestão de energia e/ou á diminuição da actividade física.

A gordura subcutânea intraabdominal e abdominal tem mais significado que a gordura subcutânea presente nas nádegas e nos membros inferiores (12). Esta distinção é mais facilmente feita clinicamente determinando a relação cintura/anca com uma relação >0,9 na

mulher e >1 no homem sendo considerada anormal (12). Esta gordura visceral, localizada no interior do abdómen, está directamente relacionada com o desenvolvimento de insulinoresistência, responsável pela síndrome metabólica associada à obesidade (2, 12). Sabe-se que a obesidade visceral se associa a complicações metabólicas, como a diabetes tipo 2 e a dislipidémia, doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, a doença coronária e a doença vascular cerebral e ainda a hiperandrogenismo nas mulheres (2, 12). O mecanismo subjacente a esta associação é desconhecido mas pode estar relacionado com o facto dos adipócitos intraabdominais serem mais lipoliticamente activos que os de outros depósitos (12) secretando citocinas pró-inflamatórias (5).

Na prática clínica, a avaliação da obesidade abdominal faz-se pela medição da relação cintura/quadril determinada pela medição do perímetro da cintura, utilizando uma fita métrica, no ponto médio entre o rebordo inferior das costelas e a crista ilíaca e a medida do maior perímetro da região glútea (2, 3).

Admite-se, com valor clínico e epidemiológico, a classificação de dois níveis de risco de complicações associadas à obesidade, através da determinação do perímetro da cintura (2, 4). Ou seja, é indicador de risco muito aumentado e requer intervenção médica:

- a) Um perímetro da cintura ≥ 88 cm na mulher (2, 4, 36);
- b) Um perímetro da cintura ≥ 102 cm no homem (2, 4, 36).

Risco de complicações metabólicas	Circunferência da Cintura (cm)	
	Homem	Mulher
Aumentado	≥ 94	≥ 80
Muito aumentado	≥ 102	≥ 88

Figura 1 - Circunferência da cintura e risco de complicações metabólicas (Adaptado de (2))

Na pessoa idosa, a relação cintura/quadril é uma medida antropométrica mais importante do que o IMC para avaliar o risco de mortalidade (2, 3).

Embora várias classificações e definições para os graus de obesidade são aceites, a mais aceite e utilizada é a baseada no IMC (6). Esta classificação considera que um IMC entre 25-29,9 corresponde a excesso de peso e que um IMC superior a 30 corresponde a obesidade (6). A obesidade classifica-se por sua vez em três classes:

- Classe I (IMC 30,0-34,9) (2, 3);
- Classe II (IMC 35,0-39,9) (2, 3);
- Classe III (IMC $\geq 40,0$) (2, 3).

Existe relação entre as classes de obesidade e o risco de comorbilidades, que pode ser afectada por uma série de factores, incluindo a alimentação e o nível de actividade física (1-3).

Classificação	IMC (Kg/m ²)	Risco de Comorbilidades
Baixo peso	< 18.5	Baixo (mas risco aumentado de outros problemas clínicos)
Variação normal	18.5 – 24.9	Médio
Pré-obesidade	25.0 – 29.9	Aumentado
Obesidade Classe I	30.0 – 34.9	Moderado
Obesidade Classe II	35.0 – 39.9	Grave
Obesidade Classe III	≥ 40.0	Muito grave

Figura 2 - Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de comorbilidades associado (Adaptado de (2))

A literatura cirúrgica geralmente usa uma classificação diferente para reconhecer a obesidade particularmente grave (6). Nesse cenário, um IMC maior que 40 kg/m² é descrito como obesidade severa, sendo o IMC de 40-50 kg/m² chamado de obesidade mórbida, e o IMC maior que 50 kg/m² chamado de super obeso (6).

As características dinâmicas dos processos de crescimento e maturação, que ocorrem durante a idade pediátrica, tornam difícil o diagnóstico de excesso de peso e de obesidade em crianças e adolescentes, não existindo um critério consensual (2).

Contrariamente ao adulto, em que é possível definir pontos de corte para a pré-obesidade e obesidade, na criança e no adolescente, com velocidades de crescimento que registam, em ambos os sexos, uma enorme variabilidade inter e intra-individual, tal intenção não é possível e tal associação não foi, ainda, provada (2).

Assim e á semelhança das variáveis antropométricas, que servem de base ao seu cálculo, o valor do IMC em idade pediátrica deve ser percentilado, tendo como base tabelas de referência (2, 3). Ou seja:

a) Valores de IMC iguais ou superiores ao percentil 85 e inferiores ao percentil 95 permitem fazer o diagnóstico de pré-obesidade (2, 3, 6);

b) Valores de IMC iguais ou superiores ao percentil 95 permitem fazer o diagnóstico de obesidade (2, 3, 6, 37).

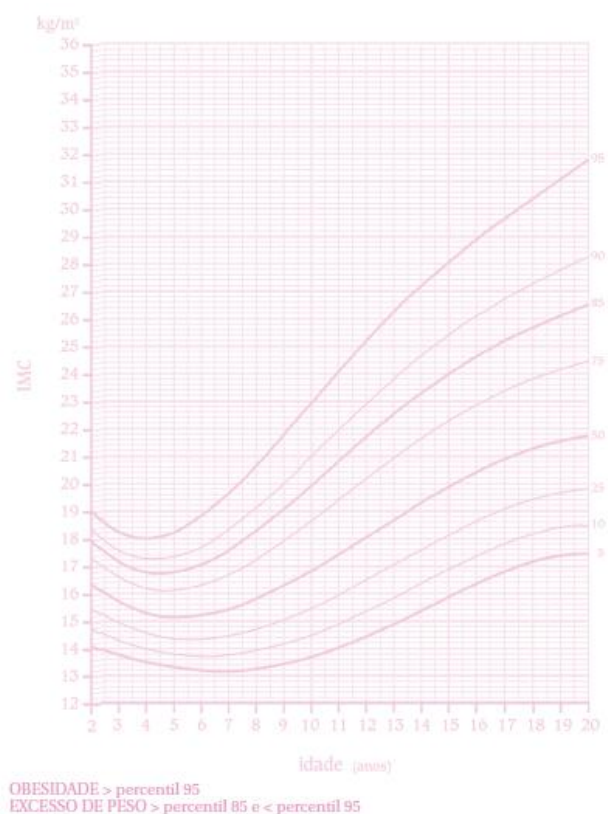


Figura 3 - Índice de Massa Corporal dos 2 aos 20 anos (Adaptado de (38))

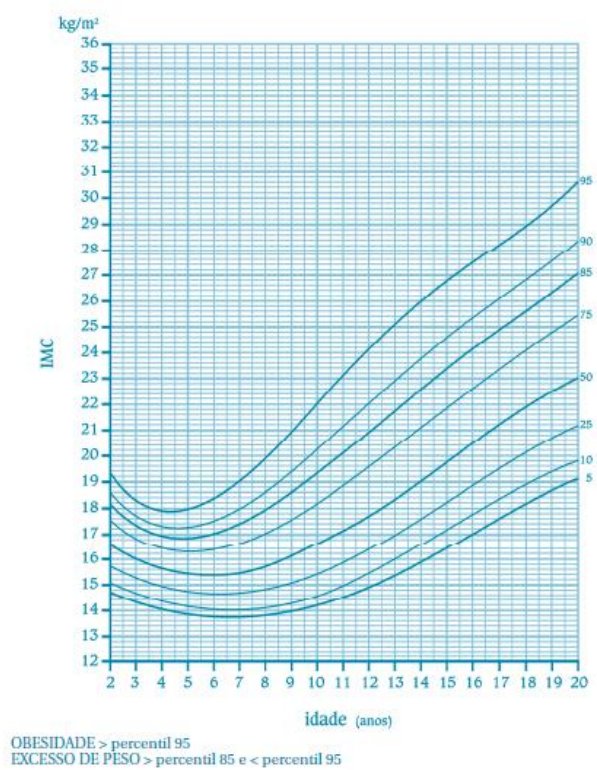


Figura 4 - Índice de Massa Corporal dos 2 aos 20 anos (Adaptado de (38))

Várias outras classificações da obesidade têm sido feitas. Quanto á circunstância em que ocorre, pode classificar-se a obesidade em:

Obesidade de longa duração - ocorre em indivíduos obesos desde criança. É a forma de mais difícil controlo. Entre as suas causas existem a predisposição genética e a hiperalimentação precoce (3);

Obesidade da puberdade - predominante em mulheres e tem como causas factores psicossomáticos (3);

Obesidade da gravidez (3);

Obesidade após interrupção de exercício físico - comum em desportistas, por diminuição do consumo calórico após a suspensão da actividade (3);

Obesidade secundária a medicamentos - pelo uso de medicamentos como corticosteróides, antidepressivos, estrogénios, anticonvulsivantes, antidiabéticos orais, alguns anti-hipertensores e anti-histamínicos (3);

Obesidade após a suspensão de hábitos tabágicos (pensa-se que a nicotina aumenta o gasto calórico pela sua acção lipolítica e é responsável pela diminuição do paladar e do apetite) (3);

Obesidade endócrina - responsável apenas por 4% das obesidades (tíróide, pâncreas e supra-renal) (3).

A Obesidade pode, também, classificar-se, com base no consumo e gasto energético em:

Obesidade por hiperfagia (ingestão de alimentos muito calóricos e em grande quantidade) - estão, nestes casos, envolvidos mecanismos psíquicos (depressão, ansiedade e angústia muitas vezes relacionadas com perda de emprego e instabilidade na sociedade moderna, carências afectivas, baixa auto-estima, perfeccionismo e impulsividade) e /ou alterações orgânicas (alterações do centro da saciedade localizado no hipotálamo e/ou deficiente produção de leptina - hormona produzida pelas células adiposas e também pela placenta - e que condiciona a saciedade; alterações de produção de enzimas e hormonas digestivas) (3).

Obesidade por baixo ou insuficiente gasto energético: Vida sedentária e mulher menopausica (após a menopausa a taxa metabólica da mulher diminui, não necessitando do mesmo valor energético para manter o seu peso) (3).

A obesidade pode ainda classificar-se quanto ao número de células adiposas no organismo em:

Obesidade Hipercelular (em que se verifica um aumento do número de células adiposas) - presente na infância e adolescência e no adulto quando este possui mais de 75% de excesso de peso corporal (3, 6).

Obesidade Hipertrófica (em que se verifica um aumento do volume das células adiposas por acumulação intracelular de lípidos) - inicia-se na idade adulta, durante a gravidez e está subjacente nas obesidades de tipo andróide e ginóide (3, 6).

4. Prevalência

A prevalência da obesidade tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas tanto nos países industrializados como nos países em desenvolvimento tornando-se um dos mais sérios problemas de saúde pública, superando outras questões clássicas como a desnutrição, subnutrição e as doenças infecciosas.

A obesidade mais do que dobrou em todo mundo desde 1980. O que na década de 1950 ou 1960 era uma condição prevalente no ocidente, principalmente nos EUA e em alguns países do norte da Europa e observada principalmente em adultos idosos, ampliou-se sob todos os aspectos (1, 2). Segundo a OMS, em 2008, cerca de 1,5 bilhões de adultos, com 20 ou mais anos, estavam com excesso de peso. Destes, mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres eram obesos. Globalmente, mais de um em cada dez adultos era obeso.

A OMS reconhece que, neste século, a obesidade tem uma prevalência igual ou superior à da desnutrição e das doenças infecciosas.

Nos Estados Unidos da América, a prevalência da obesidade tem sofrido um aumento ao longo das últimas décadas (2). Entre 1960 e 1962, a prevalência de adultos obesos era de 13,4%, tendo aumentado para 14,5% entre 1971 e 1974, 15% entre 1976 e 1980, 23,3% entre 1988 e 1994 e 30,9% entre 1999 e 2000 (2). Actualmente nos Estados Unidos cerca de 100 milhões de adultos têm excesso de peso ou obesidade, aproximadamente 35% das mulheres e 31% dos homens com mais de 19 anos. Também a obesidade extrema ($IMC \geq 40$) tem vindo a aumentar afectando agora 4,7% da população (12).

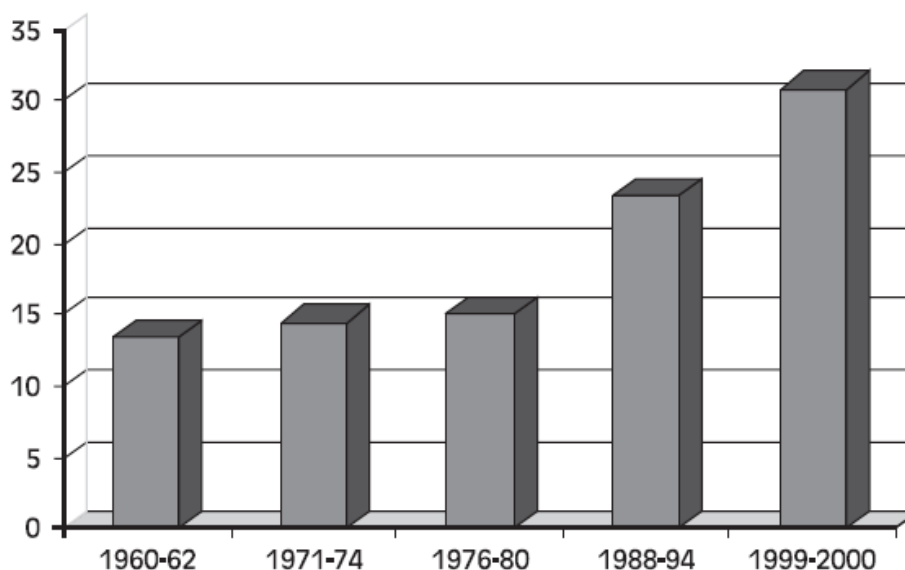


Figura 5 - Evolução da prevalência da obesidade nos EUA (1971-2000) (Adaptado de (2))

Na maioria dos países da Europa, a obesidade é a epidemia em maior crescimento, afectando, actualmente, 10 a 40% da população adulta (2).

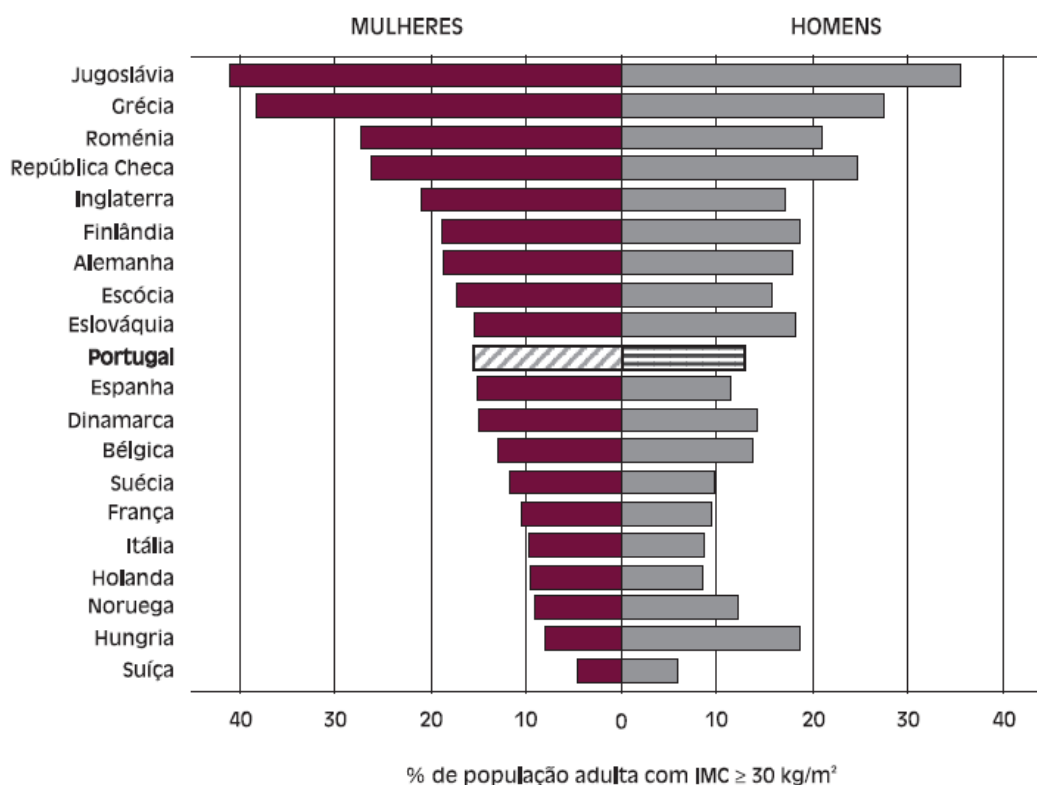


Figura 6 - Prevalência da obesidade na Europa (Adaptado de (2))

Em 1999 foi encontrada, na população da União Europeia com mais de 15 anos, uma prevalência da pré-obesidade de 41% (2).

Em Portugal o excesso de peso e a obesidade na população adulta têm uma prevalência média de cerca de 34% e de 12% para homens e mulheres respectivamente sendo de realçar a grande percentagem de homens com excesso de peso e obesidade em relação às mulheres (2).

Estudo	IMC (Kg/m2)			
	Homens		Mulheres	
	Pré-obesidade IMC 25-29,9	Obesidade IMC ≥ 30	Pré-obesidade IMC 25-29,9	Obesidade IMC ≥ 30
C. Afonso, %	38,8	7,3	28,1	10,8
ONSA, %	37,6	10,9	30,5	10,7
SPEO, 1999, %	41,1	12,9	30,8	15,4
SPEO, 2004, % ⁵	44,1	14,5	31,9	14,6

ONSA: Observatório Nacional de Saúde; SPEO: Sociedade Portuguesa Para o Estudo da Obesidade

Figura 7 - Percentagem de população portuguesa adulta com pré-obesidade e obesidade por sexo (Adaptado de (2))

Na população portuguesa com mais de 55 anos a prevalência da pré-obesidade e da obesidade é mais elevada, sendo maior 1,9 e 7,2 vezes maior que nos homens e mulheres com menos de 55 anos, respectivamente (2).

Além disso, a obesidade não é mais um distúrbio limitado aos adultos. A prevalência tem aumentado rapidamente entre as crianças (2) e, nos EUA, cerca de 25% delas tem excesso de peso ou são obesas, sendo a sua prevalência ainda maior em alguns grupos minoritários. Em 2010, cerca de 43 milhões de crianças menores de 5 anos estavam com excesso de peso.

Em Portugal a prevalência de excesso de peso e obesidade em crianças dos 7 aos 9 anos é de cerca de 31,56% (11% das quais são obesas) sendo que as crianças do sexo feminino apresentam valores superiores às do sexo masculino (2).

Existem, no entanto, disparidades a nível regional quanto á prevalência da pré-obesidade e da obesidade (2). É de realçar o interior norte e centro do País, onde se verifica a maior prevalência de pré-obesidade, e Setúbal e Alentejo, onde se destaca a maior prevalência de obesidade (2).

Nos países desenvolvidos verifica-se uma relação inversa entre o nível socioeconómico e a prevalência de obesidade (2, 6). Os portugueses mais escolarizados apresentam cerca de metade da prevalência de pré-obesidade e um quarto da prevalência de obesidade, quando comparados com os de baixa escolaridade (2). A prevalência da obesidade é, também, mais elevada nas classes sociais mais desfavorecidas (2).

	Nível de Escolaridade		
	Primário	Secundário	Superior
Pré-obesidade IMC 25–29,9	38,2 %	27,2 %	17,8 %
Obesidade IMC ≥ 30	12,5 %	3,7 %	3 %

Figura 8 - Percentagem de população portuguesa com pré-obesidade e obesidade por nível de escolaridade (Adaptado de (2))

Por outro lado, o grau de instrução dos pais, as actividades sedentárias e o grau de urbanização do local de residência influenciam, também, a prevalência da obesidade (2). Isto é:

- a) maior grau de instrução dos pais, menor prevalência de obesidade (2);
- b) mais horas de televisão, jogos electrónicos ou jogos de computador, maior prevalência de obesidade (2);
- c) quanto mais urbana a zona de residência, maior a prevalência de obesidade(2).

Se não se tomarem medidas drásticas para prevenir e tratar a obesidade, mais de 50% da população mundial será obesa em 2025 (2).

5. Etiologia

5.1. Balanço Energético

O balanço energético resulta da diferença entre a energia ingerida (alimentos) e a energia total dispendida [conjunto da taxa metabólica basal ou de repouso (aproximadamente 70% do gasto energético diário), da termogénese adaptativa (aproximadamente 15% do gasto energético diário) e da actividade física (12)].

A termogénese adaptativa ocorre no tecido adiposo castanho (Brown Adipose Tissue - BAT), o qual desempenha um importante papel no metabolismo (12). Em contraste com o tecido adiposo branco, o qual é usado para armazenar energia na forma de lípidos, o BAT gasta a energia armazenada na forma de calor (12).

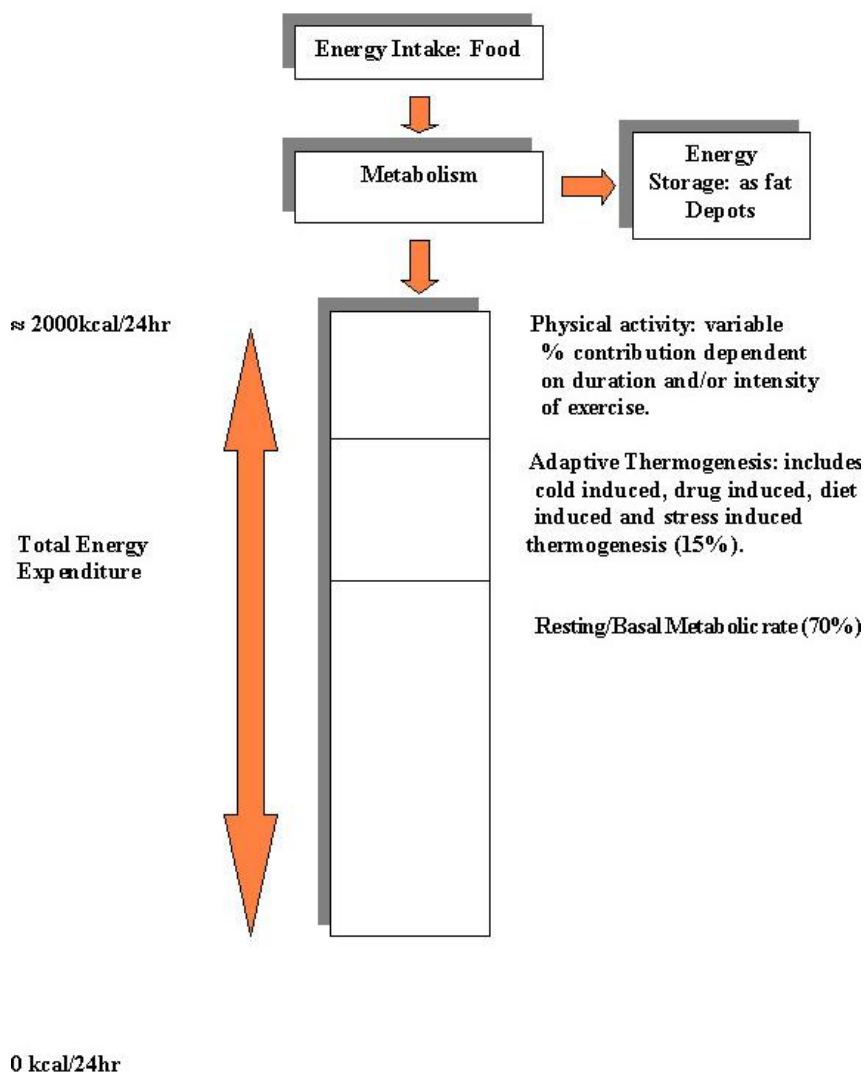


Figura 9 - Equação do Balanço Energético (Adaptado de (6))

Tendo em conta que a taxa metabólica basal e a termogénese são valores mais ou menos fixos (12), isto é, que não são facilmente alterados de forma significativa, o balanço energético pode ser alterado através do aumento ou diminuição da energia ingerida ou aumento ou diminuição da actividade física.

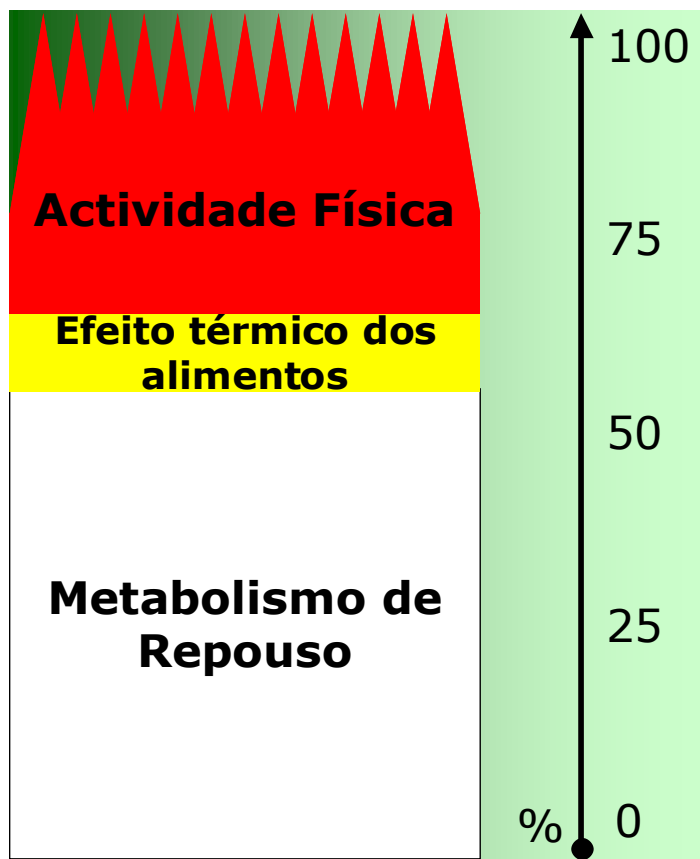


Figura 10 - Constituintes da Energia Total Dispendida (Adaptado de Themudo Barata, Curso de Nutrição e Actividade Física, Universidade da Beira Interior, 2011)

Um balanço energético positivo levará ao armazenamento de energia sob a forma de depósitos de gordura (1).

A obesidade pode ser o resultado de um excesso de energia ingerida ou de uma baixa actividade física ou de ambas como acontece na maioria dos casos (1, 2, 12). Está assim directamente relacionada com um balanço energético positivo (2, 3).

A regulação do balanço energético não pode, no entanto, ser monitorizada simplesmente pela contagem das calorias em relação á actividade física (6, 12). Pelo contrário, a regulação ou desregulação do peso corporal depende de uma complexa interacção de sinais hormonais e neuronais (12). Alterações na estabilidade do peso por superalimentação forçada ou privação alimentar induzem alterações fisiológicas que resistem a essas perturbações: com perda de peso, o apetite aumenta e o gasto energético diminui; com superalimentação, o apetite diminui e o gasto energético aumenta (12). Este último

mecanismo compensatório frequentemente falha, permitindo que a obesidade se desenvolva quando a comida é abundante e a actividade física é limitada (12).

O sistema do equilíbrio energético é assim adaptativo (dinâmico) e variável, o que pode explicar porque há estabilidade relativa a longo prazo no peso e nas reservas de gordura (4). O ganho ou a perda ponderal causam aumentos ou reduções, respectivamente, no consumo calórico total (CCT) (4, 12). Se um indivíduo ganhar 10% de peso corporal por comer em excesso (ou seja, 7 a 12 kg nos indivíduos com ou sem obesidade), cerca de 66% desse ganho estará sob a forma de gordura (5 a 8 kg) e uns 33% (2 a 4 kg) sob a forma de massa sem gordura (MSG) (4). A MSG é o determinante principal do consumo calórico em repouso (CCR) e também influencia o CCT (4). Em geral, a relação é de cerca de 45-50 kcal de CCT por kg de MSG por dia, tanto em indivíduos magros quanto obesos (4). Portanto, poder-se-ia esperar que um ganho ponderal de 10% aumentaria o CCT em 100 a 200 kcal por dia (4). Já uma perda ponderal de 10% representa cerca de 80% de gorduras e 20% de MSG (2 a 3 kg), de forma que a redução esperada no CCT seria de 100 a 150 kcal por dia (4). Contudo depois da estabilização de um ganho ponderal de 10%, os aumentos do CCT são muito maiores do que esses valores (4). O CCT aumenta 870 kcal por dia (4). Por essa razão, há uma alteração na relação entre CCT e CCR, que aumenta de 45-50 para 55-60 kcal de CCT por kg de MSG por dia (4). Aparentemente, ter peso (ou gordura) excedente altera os gastos energéticos de todos os tecidos, em vez de apenas acrescentar os gastos calóricos dos tecidos recém-formados (4). A alteração do CCR parece explicar apenas uma pequena parte (cerca de 150 kcal por dia) da elevação do CCT (4). A maior parte desse aumento (500 a 700 kcal por dia) está relacionada de alguma forma aos gastos com a actividade física (4). Em contrapartida, uma perda ponderal estável em 10% diminui o CCT em 450 a 550 kcal por dia (4). Agora a relação entre CCT e MSG cai para cerca de 40 kcal por kg de MSG por dia (4). Nesse sentido, o CCR representa cerca de metade da alteração do CCT (4). As consequências dessas alterações são profundas (4). Se um indivíduo ganhasse 12 kg, então poderia ingerir cerca de 850 kcal por dia acima do seu nível pregresso de ingestão e manter o novo peso estável (à custa do peso mais alto e do acúmulo de gordura) (4). Em outras palavras, se o indivíduo decidir comer 850 kcal por dia acima da sua ingestão habitual, provavelmente ganharia cerca de 12 kg e pararia por aí, porque seria estabelecido um novo equilíbrio entre ingestão e CCT (4). Em outro sentido, se o indivíduo decidisse perder cerca de 17 kg, então precisaria ingerir menos 550 kcal por dia com relação à ingestão actual para manter indefinidamente esse novo peso (4). Um indivíduo que faz dieta e pretende reduzir a ingestão em 550 kcal por dia poderia perder cerca de 17Kg e estabilizar esse peso (4). Por essa razão, a estabilização do peso é restabelecida mesmo com alterações ininterruptas do componente ingestão da equação do equilíbrio (4).

5.2. Appetite

O apetite é influenciado por muitos factores que são integrados pelo cérebro, principalmente dentro do hipotálamo (12).

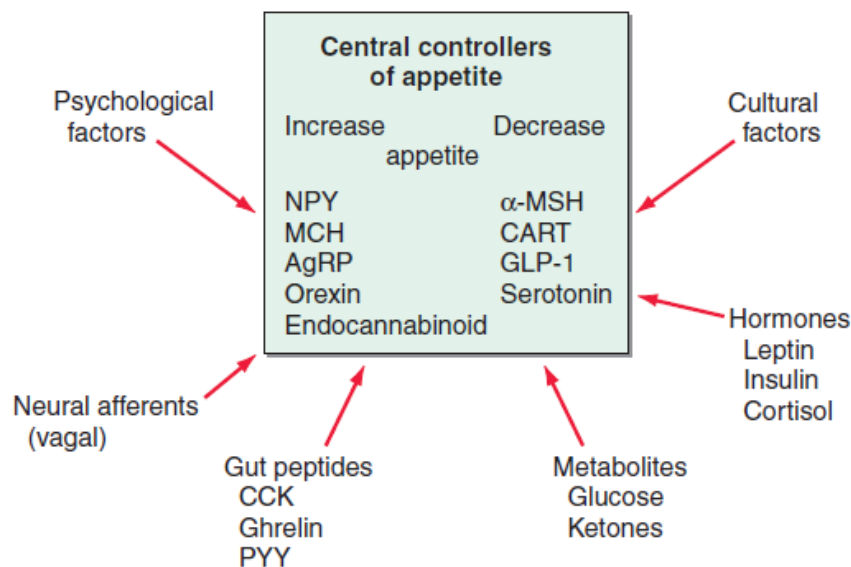


Figura 11 - Factores que regulam o apetite através de efeitos nos circuitos neuronais centrais. NPY, Neuropeptídeo Y; MPH, Hormona concentradora de melanócitos; AgRP - Proteína relacionada ao gene Agouti; MSH, Hormona estimuladora dos melanócitos; CART, transcrito relacionado com a cocaína e a anfetamina; GLP-1, Peptídeo relacionado com o glucagon; CCK, Colecistoquinina. (Adaptado de (12))

Sinais neuronais, hormonais e metabólicos impõem-se no centro hipotalâmico (12).

Aferências vagais são particularmente importantes ao trazerem informações das vísceras, como distensão intestinal (12).

Os sinais hormonais incluem os peptídeos intestinais, adipocinas e outros (por exemplo, insulina e cortisol) (5). Entre os peptídeos intestinais estão a grelina, a qual é produzida no estômago (5) e estimula a alimentação (39) e o peptídeo YY (PYY) e a colecistoquinina, os quais são produzidos no intestino delgado (5) e sinalizam para o cérebro através da acção directa no centro de controlo hipotalâmico e via nervo vago (12).

Tirando a grelina todas as outras hormonas derivadas do intestino funcionam como agentes anorécticos sendo responsáveis por limitar a ingestão alimentar para alcançar a digestão e absorção óptimas e evitar as consequências da alimentação em excesso, como hiperinsulinemia e resistência á insulina (5).

O peptídeo YY (PYY) é encontrado no intestino em níveis progressivamente mais altos distalmente, com os mais altos níveis no cólon e recto (5). É secretado pelas células L do intestino delgado distal e cólon (5). O PYY é libertado pós-prandialmente e os sinais para o

hipotálamo resultam em atraso do esvaziamento gástrico reduzindo assim a secreção gástrica (5).

A administração de PYY antes das refeições resulta em diminuição do consumo de alimentos (40).

A colecistoquinina (CCK), produzida na vesícula, pâncreas e estômago é concentrada no intestino delgado e libertada em resposta á gordura da dieta (5). Ela regula a contracção da vesícula biliar, a secreção pancreática exógena, o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal (5). A CCK também actua centralmente aumentando a saciedade e reduzindo o apetite e sobre o sinal da saciedade via receptores do subtipo CCK-A nas fibras vagais aferentes para o cérebro provocando a interrupção do apetite (5, 41). Assim, um agonista de CCK-A poderia também ser útil no tratamento da obesidade (1).

O fim da refeição é também regulado pela libertação pós-prandial de oxintomodulina (5). Este péptido é secretado pelas células do intestino que secretam PYY (5). Uma única infusão de oxintomodulina suprime o apetite e reduz a ingestão alimentar por mais de 12 horas (5). Está também associada com redução dos níveis de grelina em jejum (42).

O péptido similar ao glucagon tipo 1, o qual é um segmento de 6 a 29 aminoácidos, aumenta a saciedade e diminui a ingestão alimentar quando administrado por via intravenosa em humanos (43).

Várias hormonas, colectivamente denominadas adipocinas são produzidas pelos adipócitos (5). Os principais produtos de secreção são o factor de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), leptina e adiponectina (5).

O papel do TNF- α na obesidade tem sido associado á resistência á insulina através da libertação de ácidos gordos livres, redução na síntese de adiponectina e comprometimento da sinalização da insulina (5). O TNF- α também activa o factor nuclear Kappa B, levando a uma série de alterações inflamatórias no tecido vascular (5).

A IL-6 é uma citocina pleitrópica circulante resultando em inflamação, diminuição das defesas do hospedeiro e lesão tecidual (5). É secretada por muitos tipos de células, incluindo células imunitárias e endoteliais, fibroblastos e adipócitos (5). Actua inibindo a transdução do sinal do receptor da insulina nos hepatócitos, aumentando os ácidos gordos livres circulantes do tecido adiposo e reduzindo a secreção de adiponectina (5).

A leptina, hormona derivada do adipócito (12), actua como um sinal dominante a longo prazo responsável por informar o cérebro das reservas adiposas de energia (5, 12). A leptina é transportada através da barreira hematoencefálica e liga-se a receptores específicos nos neurónios moduladores do apetite e ao núcleo arqueado no hipotálamo para influenciar o apetite (5), o gasto energético e a função neuroendócrina (12). Friedman e colegas descobriram a leptina (da palavra grega leptos, que significa fina (12)) em 1994 o que levou a um explosão de investigação e grande aumento do conhecimento sobre regulação da alimentação humana e o ciclo de saciedade (6). A leptina é uma proteína de 16 kD produzida predominantemente no tecido adiposo branco (12) e, em menor medida, na placenta, músculo-esquelético e fundo do estômago de ratos (6, 44). A leptina tem uma miríade de

funções nos hidratos de carbono, no osso e no metabolismo reprodutivo que ainda estão sendo desvendados, mas o seu papel na regulação do peso corporal é a principal razão por que ganhou destaque (6). O principal papel da leptina na regulação do peso corporal, é sinalizar a saciedade no hipotálamo e, assim, reduzir a ingestão alimentar e o armazenamento de gordura enquanto modula o gasto energético (45) e o metabolismo dos hidratos de carbono para evitar ganho de peso adicional (6). Os receptores de leptina estão concentrados no hipotálamo e pertencem à mesma classe dos receptores de IL-2 e hormona de crescimento (46).

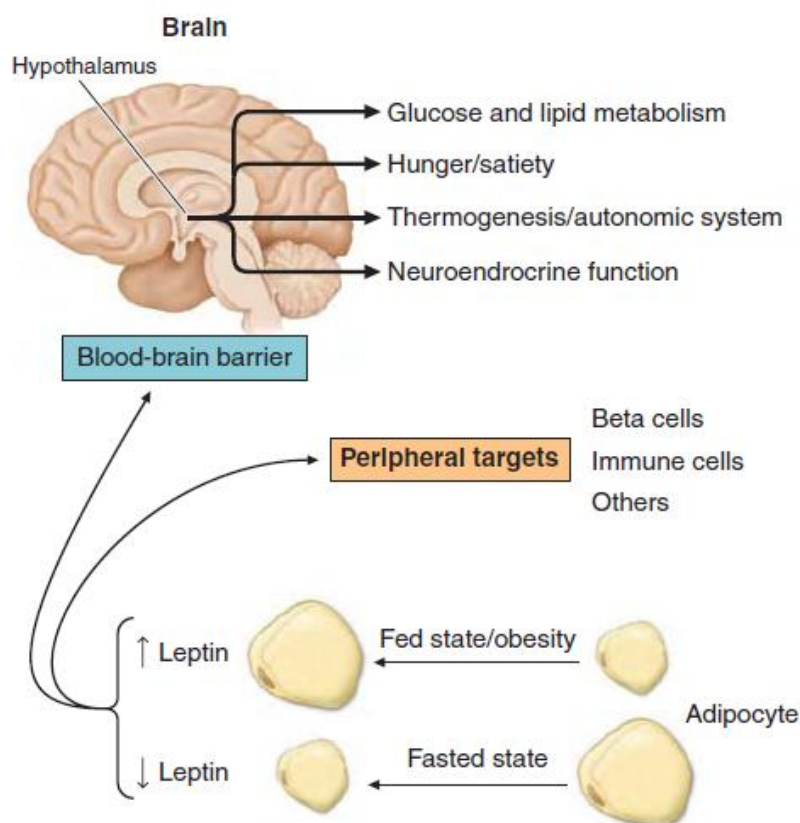


Figura 12 - Sistema Fisiológico Regulado pela Leptina (Adaptado de (12))

Ao contrário do modelo de camundongo ob / ob em que este péptido foi caracterizado pela primeira vez, a maioria dos seres humanos que são obesos não estão com deficiência de leptina mas têm resistência à insulina (5, 6). Portanto, eles têm elevados níveis circulantes de leptina(6).

A adiponectina é uma adipocina derivada da proteína do plasma (5). É sensibilizante á insulina, aos antiinflamatórios, aos antiaterogénicos e á oxidação lipida e tem efeitos protectores vasculares (12). Em contraste com outras adipocinas, os níveis do RNA mensageiro (mRNA) da adiponectina estão reduzidos no tecido adiposo em indivíduos obesos e diabéticos (12, 47) e voltam a níveis normais após a perda de peso (48).

Os metabolitos, incluindo a glicose, podem influenciar o apetite, como pode ser visto pelo efeito da hipoglicemia a induzir fome (12). No entanto, a glicose não é normalmente um regulador importante do apetite (12).

Estes diversos sinais neuronais, hormonais e metabólicos actuam influenciando a expressão e libertação de vários péptidos hipotalâmicos [por exemplo: neuropeptídeo Y(NPY), proteína relacionada ao gene Agouti (AgRP), hormona estimuladora dos melanócitos (α -MSH) e hormona concentradora dos melanócitos (MCH)] que estão integrados com as vias de sinalização serotoninérgica, catecolaminérgica, endocanabinoide e opioide (12).

O neuropeptídeo Y e a serotonina (5-HT) desempenham um importante papel na regulação do peso corporal (12). O aumento da actividade do NPY foi encontrado no hipotálamo de ratos obesos (44). O NPY aumenta a ingestão alimentar através da sua interacção com um único subtipo Y5 do receptor de NPY e portanto antagonistas do receptor Y5 podem ser efectivos no tratamento da obesidade (49).

As acções inibitórias da 5-HT na ingestão alimentar estão localizadas no núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN), o sítio onde a NPY é mais activo na indução de comportamento alimentar (50). A 5-HT induz redução na ingestão alimentar mediada por receptores 5-HT_{1B} pós-sinápticos (1). As acções hipofágicas de 5-HT podem ser mediadas pelo menos parcialmente através da via do NPY (1).

O factor de libertação de corticotropina (CRF) também causa perda de peso reduzindo o apetite e actua em oposição ao NPY na regulação dos balanços energéticos (1). Factores psicológicos e culturais também desempenham um papel na expressão final do apetite (12).

5.3. Síndromes Genéticas Causadoras de Obesidade

Embora mais de 90% dos casos humanos da obesidade são poligênicos, o reconhecimento de variantes monogênicas melhoraram muito o nosso conhecimento sobre a etiopatogenia da obesidade (6).

Além de raras síndromes genéticas envolvendo a leptina, o seu receptor e o sistema da melanocortina, defeitos específicos nesta rede complexa de controlo do apetite que influenciam casos comuns de obesidade não estão bem definidos (12).

A identificação da mutação do gene *ob*, cujo produto é a leptina, em ratos geneticamente obesos (*ob / ob*) representou um grande avanço no campo, o que levou a um interesse renovado em perceber as bases patobiológicas da predisposição genética da obesidade (1, 12). Qualquer mutação do gene *ob* leva a codificação indevida da leptina o que resulta em obesidade (51). O rato *ob / ob* desenvolve obesidade severa, resistência á insulina e hiperfagia, bem como um metabolismo deficiente (por exemplo, torna-se gordo mesmo quando ingere o mesmo número de calorias que seus irmãos magros) (6, 12). Alguns seres humanos com um defeito genético similar e similares consequências fenotípicas foram

identificados (6). Esta variante da obesidade, embora menor, no grande esquema de obesidade humana, é extremamente sensível à injeção de leptina, com redução da ingestão e perda de peso profunda (6).

Níveis elevados de leptina diminuem a ingestão de alimentos e aumentam o gasto energético.

Outro rato mutante, db / db, o qual é resistente à leptina, tem uma mutação no receptor da leptina e desenvolve uma síndrome similar (6, 12). Camundongos / Fa Fa também apresentam mutações do receptor da leptina (6). Estes ratos têm início precoce da obesidade e hiperfagia, como os camundongos ob / ob, mas eles têm os níveis de leptina normais ou elevados (6). Homólogos humanos deste modelo são raros e as suas condições estão associadas com hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico e secreção de tirotrópina (TSH) defeituosa, mas não associada com hipercortisolismo, hiperglicemia e hipotermia, como ocorre nos camundongos db / db (6).

Várias famílias com início precoce da obesidade causada por mutações inativadoras da leptina ou no receptor da leptina foram descritas, demonstrando assim a relevância biológica da leptina em seres humanos (12).

A obesidade nestes indivíduos começa logo após o nascimento, é grave e é acompanhada por anormalidades neuroendócrinas (12). A mais proeminente destas é o hipogonadismo hipogonadotrófico, que é revertido com a reposição da leptina (12).

Proopiomelanocortina (POMC) e hormona estimulante do melanócito alfa (α -MSH) actuam centralmente no receptor de melanocortina tipo 4 (MC 4) para reduzir a ingestão dietética (52).

Mutações no gene de codificação da proopiomelanocortina (POMC) causam também obesidade severa por incapacidade de sintetizar α -MSH, um neuropeptídeo chave que inibe o apetite no hipotálamo (12). A ausência de POMC também causa insuficiência adrenal secundária devido à ausência da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), assim como a pele clara e cabelo vermelho devido à ausência de α -MSH (6, 12).

Os dados sugerem que até 5% das crianças que são obesas têm mutações de MC4 ou POMC (6).

Mutação da proenzima convertase 1 (PC-1) pensa-se que causam obesidade impedindo a síntese de α -MSH através do seu precursor peptídeo, POMC (6, 12). O α -MSH liga-se ao receptor de melanocortina tipo 4 (MC4), um receptor hipotalâmico chave que inibe comer (12). Raros pacientes identificados com alterações desta enzima têm obesidade clinicamente significativa, hipogonadismo hipogonadotrófico e insuficiência adrenal (6). Mutações de perda heterozigótica da função desse receptor conta para no máximo 5% dos casos graves de obesidade grave (12). Este é um dos poucos modelos da obesidade não está associada com resistência à insulina (6).

Estes cinco defeitos genéticos definem uma via através da qual a leptina (por estimulação de POMC e aumento do α -MSH) restringe o consumo alimentar e limita o peso (12).

Gene	Gene Product	Mechanism of Obesity	In Human	In Rodent
<i>Lep (ob)</i>	Leptin, a fat-derived hormone	Mutation prevents leptin from delivering satiety signal; brain perceives starvation	Yes	Yes
<i>LepR (db)</i> POMC	Leptin receptor Proopiomelanocortin, a precursor of several hormones and neuropeptides	Same as above Mutation prevents synthesis of melanocyte-stimulating hormone (MSH), a satiety signal	Yes Yes	Yes Yes
<i>MC4R</i>	Type 4 receptor for MSH	Mutation prevents reception of satiety signal from MSH	Yes	Yes
AgRP	Agouti-related peptide, a neuropeptide expressed in the hypothalamus	Overexpression inhibits signal through MC4R	No	Yes
PC-1	Prohormone convertase 1, a processing enzyme	Mutation prevents synthesis of neuropeptide, probably MSH	Yes	No
<i>Fat</i>	Carboxypeptidase E, a processing enzyme	Same as above	No	Yes
<i>Tub</i>	Tub, a hypothalamic protein of unknown function	Hypothalamic dysfunction	No	Yes
<i>TrkB</i>	TrkB, a neurotrophin receptor	Hyperphagia due to uncharacterized hypothalamic defect	Yes	Yes

Figura 13 - Alguns genes de obesidade em humanos e ratos (Adaptado de (12))

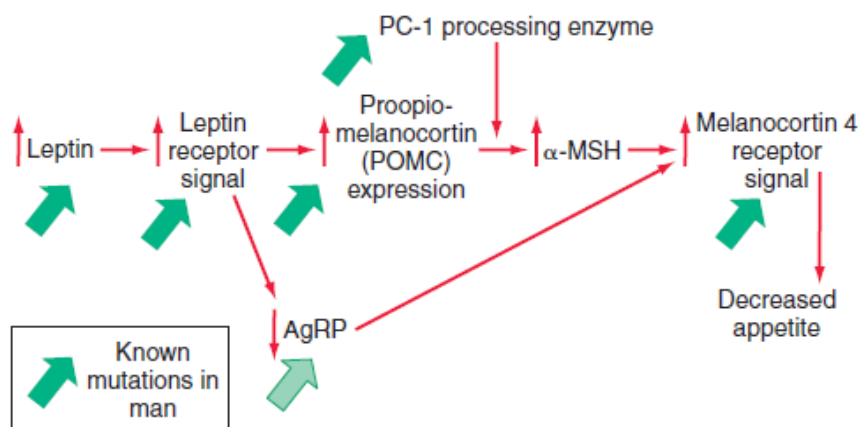


Figura 14 - Via central através da qual a leptina atua para regular o apetite e o peso corporal (Adaptado de (12))

PPAR-gama é um fator de transcrição que está envolvido na diferenciação dos adipócitos (6). Todos os seres humanos com as mutações do receptor descrito tem obesidade mórbida (6).

Além dos modelos de obesidade monogênica mencionados acima, as análises de ligação do genoma completo e tecnologia de microarrays têm revelado uma crescente lista de potenciais genes de susceptibilidade de obesidade (6). Entre os identificados, que estão sendo activamente estudados estão os genes nos braços do cromossoma 2p, 10p, 5p, 11q e 20q (6).

Até agora, 200 genes, marcadores de genes e regiões cromossômicas foram associados com a obesidade humana (53).

Os dados recentes de ligação genética vêm do gene FTO (associada á massa gorda e obesidade) (8). Um número de alelos variantes no primeiro intrão do FTO demonstrou ser fortemente e significativamente associado com traços associados á obesidade em vários estudos do genoma (54). Indivíduos que eram homocigóticos para os alelos de alto risco pesavam aproximadamente 3 kg mais que os indivíduos homocigóticos para os alelos de baixo risco (55-57). Homocigosidade parece ocorrer em aproximadamente 16% das várias populações estudadas (8). O produto destes parece ser uma enzima que está provavelmente envolvida na desmetilação de DNA de fita simples no núcleo hipotalâmico envolvido na regulação do balanço energético (58).

Herbert e colegas identificaram uma variante genética comum perto de INSIG2 (gene 2 induzido pela insulina) que estava presente em aproximadamente 10% das suas coortes e estava associado com aproximadamente 2 Kg de excesso de peso comparado com os indivíduos com alelos de baixo risco (59). Embora o mecanismo pelo qual este alelo de alto risco aumenta o risco de obesidade não ser conhecido, evidências de modelos animais sugerem que isto pode promover anormalidades no metabolismo dos triglicéridos (8).

Os dados sugerem que uma possível etiologia inflamatória e infecciosa possa existir para a obesidade (6). O tecido adiposo é conhecido por ser um repositório de várias citocinas, especialmente a interleucina-6 e factor de necrose tumoral alfa (6). Os dados mostraram que a infecção pelo adenovírus 36 está associada com a obesidade em galinhas e ratos (6). Os seres humanos que não são obesos têm uma prevalência de 5% de infecção pelo adenovírus 36 enquanto os seres humanos que são obesos têm uma prevalência de 20-30% (6).

A obesidade é assim um grupo heterogêneo de transtornos (12) apresentando uma etiologia multifactorial (1, 4-6).

É comumente observada nas famílias (2, 6) e a herdabilidade do peso corporal é semelhante á da altura (12). As estimativas da transmissibilidade genética têm oscilado entre 20-80% (4).

A herança é geralmente não mendeliana (poligénica) (12) sendo compatível com a actuação de vários factores inter-relacionados (4), no entanto, é difícil distinguir o papel dos genes e dos factores ambientais (12). Os adoptados apresentam mais semelhanças com os pais biológicos do que com os pais adoptivos no que respeita á obesidade, oferecendo forte apoio às influências genéticas (12). Da mesma forma, os gémeos idênticos têm IMC muito semelhante, quer criados juntos ou separados (6), e os seus IMC são muito mais fortemente correlacionadas do que os dos gémeos dizigóticos (12). Estes efeitos genéticos parecem estar relacionados tanto com o consumo como com o gasto energético (12).

Seja qual for o papel dos genes, é claro que o ambiente desempenha um papel fundamental na obesidade (6), como evidenciado pelo facto de que a fome evita a obesidade mesmo no indivíduo mais propenso á obesidade (12).

Os genes influenciam a susceptibilidade á obesidade em resposta a uma dieta específica e disponibilidade da nutrição e a alterações no nível de actividade física (1, 2, 4, 6,

12). Factores ambientais adicionais podem contribuir para o aumento da prevalência de obesidade (12). Presume-se que a genética explique 40-70% da variância na obesidade (6, 12). Ambas as correlações epidemiológicas e dados experimentais sugerem que a privação de sono leva ao aumento da obesidade (6). Menos bem apoiado em humanos são alterações potenciais na flora intestinal com capacidade para alterar o balanço energético e um possível papel para infecções virais obsigenicas (12). Gordon e colegas inesperadamente descobriram que bactérias intestinais parecem ter um importante efeito sobre o peso corporal (8, 60, 61).

Em suma, vários aspectos devem assim ser considerados no desenvolvimento da obesidade entre os quais:

- Factores metabólicos (6);
- Factores genéticos (6);
- Nível de actividade física (6);
- Comportamento (6);
- Factores endócrinos (6);
- Raça, Sexo e Idade (6);
- Factores étnicos e culturais (6);
- Nível socioeconómico (6);
- Hábitos alimentares (6);
- Cessação do tabagismo (6);
- Gravidez e menopausa (2, 6);
- Factores psicológicos (6);
- História de diabetes gestacional (6);
- História de lactação em mãe (6);
- Conjunto de causas secundárias de obesidade (6).

Tabela 2 - Causas secundárias de obesidade (Adaptado de (6))

Causas Secundárias de Obesidade
1 - Hipotireoidismo
2 - Síndrome de Cushing
3 - Insulinoma
4 - Obesidade hipotalâmica
5 - Síndrome do ovário poliquístico
6 - Síndromes genéticas como Prader-Willi, Alstrom, Bardet-Biedl, Cohen, Borjeson-Forsman-Lehmann e Frohlich
7 - Deficiência de hormona de crescimento
8 - Uso de contraceptivos orais
9 - Gravidez
10 - Medicação (por exemplo, fenotiazinas, ácido valpróico, carbamazepina, antidepressivos tricíclicos, lítio, glicocorticóides, acetato de megestrol, tiazolidinedionas, sulfoniluréias, insulina, antagonistas adrenérgicos, antagonistas da serotonina especialmente ciproheptadina)
11 - Cessação Tabágica
12 - Desordens alimentares (especialmente transtorno de compulsão alimentar, bulimia nervosa e transtorno da alimentação nocturna)
13 - Hipogonadismo
14 - Pseudohipoparatiroidismo
15 - Obesidade relacionada com o tubo digestivo

Apesar disso, a causa fundamental da obesidade e do sobrepeso na maioria dos casos é um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas.

6. Comorbilidades

A obesidade está associada a uma série de comorbilidades secundárias que diminuem significativamente a qualidade de vida dos doentes, para além de aumentarem significativamente o risco de mortalidade precoce (50 a 100% de aumento do risco de morte comparado com indivíduos de peso normal) (3, 6, 12). A obesidade e o excesso de peso juntos são a 2ª causa prevenível de morte nos EUA, com 300000 mortes por ano (12). Um estudo mostrou aumento de 20 a 40 % de mortalidade de homens e mulheres com excesso de peso na meia idade e aumento de 2 a 3 vezes o risco de mortalidade entre os indivíduos obesos (15). A expectativa de vida de um individuo moderadamente obeso pode estar encurtada em 2 a 5 anos e um homem de 20 a 30 anos com IMC > 45 pode perder 13 anos de vida (12).

Embora nenhuma relação causa-efeito tenha sido exaustivamente demonstrada, estudos mostram que os doentes melhoram bastante o seu estado clínico após a perda substancial de peso (6). O aumento do risco de problemas de saúde começa imediatamente quando se está apenas ligeiramente acima do peso idealmente recomendado (e não apenas quando excessivamente obeso) (3, 9), e este aumenta proporcionalmente com o aumento do IMC.

Para além dos distúrbios físicos que possa causar, a obesidade causa muito sofrimento psicológico para quem enfrenta esta doença e para a sua família. Além disso, para o sistema de saúde os custos com o seu tratamento são extremamente elevados pelo que é imperioso a prevenção. Associando-se às doenças crónico-degenerativas, determina custos elevados para a saúde (directos e indirectos) (9), reduzindo a produtividade, afectando a qualidade e a esperança de vida e causando um milhão de mortes por ano no continente europeu (3).

Vários são os factores que modulam a morbilidade e mortalidade associadas á obesidade (6). Elas incluem o sexo do doente, a idade de início da obesidade, a sua duração, a gravidade, a quantidade de adiposidade central, outras doenças associadas e o funcionamento do sistema cardio-respiratório (6). A obesidade quando associada a hábitos tabágicos tem o seu prognóstico agravado (6).

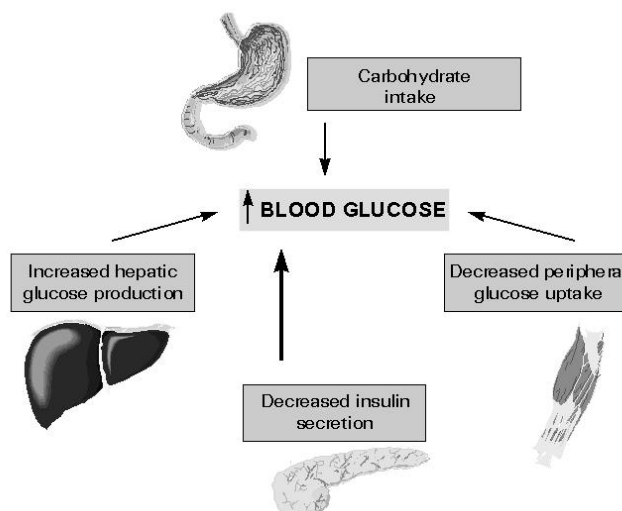


Figura 15 - Mecanismos fisiopatológicos que contribuem para o aumento da glicemia capilar (Adaptado de (6))

Além da massa total de gordura corporal, os dados sugerem que a distribuição de gordura regional afecta substancialmente a incidência de comorbilidades associadas á obesidade (62). A obesidade abdominal ou visceral, de tipo andróide, (mais frequente no sexo masculino) e a obesidade de tipo ginecóide (sexo feminino) têm maior significado como factor de risco do que a obesidade generalizada, dada a presença de gordura intra-abdominal (3). Alto teor de gordura abdominal (incluindo visceral e, em menor medida, a gordura abdominal subcutânea) está fortemente correlacionado com o agravamento das consequências clínicas e metabólicas da obesidade (aumento da mortalidade (12)) (6). Como resultado, a obesidade andróide é mais preditiva de comorbilidades relacionadas com a adiposidade do que a obesidade ginecóide, que tem uma distribuição relativamente periférica (glúteo) (6). A obesidade andróide ou visceral está associada a diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, disfunção endotelial, síndrome do ovário poliquístico, doença coronária, acidente vascular cerebral e morte, sendo que a associação a estas doenças está dependente da gordura intra-abdominal e não da gordura total do corpo (2). O aumento da gordura subcutânea, embora não se acompanhe de risco aumentado para a síndrome metabólica, está, contudo, associado a doenças ortopédicas e a alterações psicossociais graves (2, 3).

A obesidade resulta em todo um conjunto de sintomas isolados que criam desconforto no dia-a-dia, como, por exemplo, o cansaço fácil, a sudorese excessiva, dores osteoarticulares e/ou musculares, queixas estas resultantes apenas do efeito da força da gravidade, sem patologia alguma subjacente (3).

No entanto, está também associada a uma série de patologias, que são de seguida descritas como por exemplo as doenças cardiovasculares (sobretudo doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais) que são a principal causa de morte no nosso país. Uma circunferência da cintura maior que 94 cm nos homens e maior que 80 cm para mulheres e índice cintura/anca superior a 0,95 em homens e maior que 0,8 nas mulheres são os limites para um aumento significativo do potencial risco cardiovascular (6). Circunferência de 102 cm

para homens e 88 cm nas mulheres indicam um marcado aumento do risco que requerer intervenção terapêutica urgente (6).

AUMENTO		
GRANDE (RR < 3x)	MODERADO (RR 2-3x)	LIGEIRO (RR 1-2x)
Diabetes tipo 2	Doença coronária	Câncer (mama, na pós-menopausa endométrio)
Doença vesicular	Hipertensão	S. ovário poliquístico
Dislipidemia	Osteoartrose (joelho)	Alt. hormonas de reprodução, diminuição da fertilidade
Insulinorresistência	Hiperuricemia e gota	Dor lombar
Dispneia		Risco anestésico
Apneia do sono		Malformações fetais associadas à obesidade materna

Figura 16 - Riscos relativos de doenças associadas à obesidade (Adaptado de (2))

Tendo em consideração o que foi afirmado anteriormente, são vários os sistemas afectados por esta patologia sendo o grau de afectação de cada um deles influenciado pela susceptibilidade genética que varia na população (12):

Sistema Cardiovascular: Hipertensão arterial (2,9 vezes mais prevalente nos adultos obesos do que nos não obesos), doenças das artérias coronárias, hipertrofia ventricular esquerda, cor pulmonale, cardiomiopatias, aterosclerose (estimula o seu avanço), hipertensão pulmonar, veias varicosas e trombose venosa profunda (TVP) são algumas das patologias que afectam com maior prevalência o sistema cardiovascular dos obesos (1, 3, 6, 7, 12).

A obesidade associa-se também a um risco 3 ou 4 vezes mais elevado de Cardiopatia Isquémica (angina de peito, enfarte de miocárdio e morte súbita) e de Acidente Vascular Cerebral (AVC) (1, 3, 7, 12). A relação cintura / anca é o melhor preditor deste risco (12). Quando os efeitos adicionais da hipertensão arterial e intolerância à glicose são incluídos, esta associação é ainda mais evidente (12).

Estas co-morbilidades devem-se a um perfil lipídico aterogénico com aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e triglicéridos e com diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e da adiponectina (protector vascular) (12).

A hipertensão secundária à obesidade leva ao aumento da resistência periférica, do débito cardíaco, do tonus de estimulação do sistema nervoso simpático, da sensibilidade ao sal e à retenção de sal mediada pela insulina (12).

Sistema Nervoso Central (SNC): AVC, hipertensão intracraniana idiopática, meralgia parestésica são algumas das patologias mais prevalentes no SNC dos obesos (6). A obesidade relaciona-se também com distúrbios psicossociais e emocionais acompanhados de depressão,

ansiedade e diminuição da auto-estima causados pela rejeição social (devido à sobrevalorização cultural da estética num contexto social) (3).

Sistema gastrointestinal: No caso deste sistema a obesidade aumenta a prevalência de esofagite de refluxo, esteatohepatite não alcoólica, esteatose hepática, cirrose, hemorróidas e hérnias (1, 6).

Esta doença está associada a uma secreção biliar aumentada de colesterol, supersaturação da bÍlis e uma maior incidência de colecistite e cálculos biliares, principalmente os de colesterol (1, 3, 6, 12). Um doente com peso 50% acima do seu peso ideal tem assim cerca de seis vezes mais risco de desenvolver cálculos biliares sintomáticos (12). Paradoxalmente, o jejum aumenta a supersaturação da bÍlis por diminuir o componente fosfolipídico, pelo que a colecistite induzida pelo jejum é uma complicação grave de dietas exageradas (12). A doença da vesícula biliar é assim a mais comum doença gastrointestinal nos indivíduos obesos (1).

Sistema respiratório: Os indivíduos obesos sofrem mais frequentemente de apneia do sono, dificuldades respiratórias, aumento da predisposição para infecções respiratórias, asma e síndrome de Pickwickian (hipoventilação) (1, 3, 6, 12).

A apneia do sono pode ser central, obstrutiva (mais comum) ou mista e está relacionada com a hipertensão destes doentes (12). Estas manifestações são causadas pelo aumento da quantidade de gordura na parede torácica e abdominal e devem-se á diminuição da complacência da parede torácica, aumento do trabalho respiratório, aumento da ventilação/ minuto (devido ao aumento da taxa metabólica), diminuição da capacidade residual funcional e do volume de reserva expiratório(1, 3, 12). Podem também dever-se á má oxigenação dos tecidos, condicionada por distúrbios da relação entre a ventilação e a área corporal a ser perfundida (3).

Oncologia: A obesidade é responsável por 14% das mortes por cancro no homem e por 20% das mortes por cancro na mulher (2, 12). A obesidade no sexo masculino está associada a alta mortalidade por cancro do esófago, cólon, recto, pâncreas, fígado e próstata (1, 3, 6, 7, 12). Nas mulheres, está mais associado a mortalidade por cancro da vesícula biliar, ductos biliares, mama (particularmente após a menopausa), endométrio, cérvix e ovários (1, 3, 6, 7, 12).

É ainda discutível se estas alterações se devem a um efeito exclusivo da dieta ou a alterações hormonais secundárias á obesidade (1). Alguns destes últimos cancros podem ser devidos ao aumento das taxas de conversão da androstenediona em estrona no tecido adiposo de mulheres obesas (12).

Ortopedia: Nestes doentes são muito frequentes as osteoatrozes e osteoartrites (da anca e do joelho) (6), resultantes do excesso de peso sobre o esqueleto e do desalinhamento articular (12, 63). A prevalência da Gota está também aumentada (12).

Metabolismo: Resistência á insulina, hiperinsulinemia, Diabetes Mellitus tipo 1 (insulinodependente) e tipo 2 e perfil lipídico aterogénico são algumas das possíveis consequências metabólicas da obesidade (1, 3, 6, 7, 12).

A diabetes e a resistência á insulina estão mais associadas á gordura intraabdominal e o processo pelo qual se desenvolvem está ainda sob investigação existindo, no entanto, várias hipóteses como a insulina provocar dessensibilização dos seus receptores, os ácidos gordos livres impedirem a acção da insulina ou vários péptidos circulantes produzidos pelos adipócitos (TNF-alfa, IL-6, adiponectina, resistina) serem capazes de modificar a acção da insulina (12). Com o progressivo aumento de peso, há aumento das necessidades de insulina no organismo que, a longo prazo, leva a falência da capacidade de secreção de insulina pelo pâncreas (3). Apesar de nem todos os obesos desenvolverem diabetes, a obesidade é o maior factor de risco para diabetes e 80% dos diabéticos são obesos (12).

A perda de peso e o exercício físico estão associados a aumento na sensibilidade á insulina e muitas vezes permitem o controlo dos níveis de glicemia (12). Uma perda de peso média de 7% reduz o risco de desenvolver diabetes tipo 2 em mais de 55% (64).

A obesidade está também associada a dislipidemia (caracterizada por aumento do colesterol total, aumento dos triglicéridos, aumento do LDL e diminuição do HDL) (1, 6). Por cada kg de peso perdido há uma diminuição correspondente de 1% no HDL e 3% nos triglicerídeos (1).

Os ácidos gordos livres conduzidos pelo sistema porta para o fígado vão estimular este órgão a produzir lipoproteínas de muita baixa densidade, mais glicose e a inibir a captação de insulina com hiperinsulinémia como consequência (3).

Mesmo perdas de peso modestas reduzem a dislipidemia (65) e a diabetes mellitus (66).

Ginecologia: As mulheres obesas têm maior tendência a apresentar hirsutismo, irregularidades menstruais, puberdade precoce, infertilidade e aumento do volume da glândula ovárica (1, 3, 6, 12). Estas manifestações devem-se ao aumento na produção de androgénios, diminuição da globulina ligadora de hormonas sexuais e aumento da conversão periférica de androgénios em estrogénios (3, 12). Muitas destas mulheres com oligomenorreia têm a síndrome dos ovários poliquísticos com as consequentes anovulações e hiperandrogenismo ovariano (6, 12). 40% das mulheres com síndrome do ovário poliquístico são obesas (12). A maioria das não obesas com esta síndrome são também resistentes a insulina, o que sugere que a resistência á insulina, a hiperinsulinemia ou a combinação das 2 causam ou contribuem para a fisiopatologia da síndrome em obesas e não obesas (12). A

perda de peso ou o tratamento com fármacos que sensibilizam os receptores da insulina geralmente restauram a menstruação (12).

Urologia: Os homens obesos têm maior tendência a apresentar hipogonadismo hipogonadotrópico e incontinência de stress (6). O hipogonadismo no sexo masculino está associado ao aumento do tecido adiposo com um padrão de distribuição de gordura mais típico das mulheres (12). Esta manifestação deve-se ao facto de os níveis de testosterona plasmática e globulina ligadora das hormonas sexuais (globulina de ligação á testosterona) estarem reduzidos e os níveis de estrogénio (obtidos da conversão de androgénios adrenais no tecido adiposo) estarem aumentados (12).

A testosterona livre pode estar diminuída quando o peso é mais de 200% do peso recomendado. Deste modo, os homens podem também desenvolver ginecomastia mas a masculinização, a libido e a espermatogénese estão mantidas na maioria dos indivíduos (12).

Obstetrícia: Hipertensão durante a gravidez, macrossomia fetal, distocia pélvica, malformações fetais (como por exemplo, defeitos no tubo neural como espinha bífida) são mais comuns em mulheres obesas (1, 6). Há ainda um aumento no risco da realização de uma cesariana devido ao tamanho fetal (1).

Dermatologia: Entre os problemas de pele associados com a obesidade é comum a acantose nigricante, que se manifesta pelo escurecimento e espessamento das pregas da pele no pescoço, cotovelos e espaços interfalângicos dorsais (6, 12). A acantose reflecte a gravidade da resistência á insulina subjacente e diminui com a perda de peso (12).

Aumento da friabilidade da pele pode também estar presente, especialmente nas pregas da pele, o que aumenta o risco de infecções por fungos e leveduras (12).

Os obesos têm frequentemente estase venosa (12) e intertrigo (tanto bacteriana quanto fúngica) (6).

Outras patologias: Alteração de factores hemostáticos (como aumento dos níveis de fibrinogénio e do inibidor do activador do plasminogénio) (3), varizes e edemas linfáticos são também associados a este tipo de doentes (6).

Verifica-se ainda um aumento do risco cirúrgico (3, 6), complicações pós-operatórias como infecções, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar (TEP) (6) e diminuição da mobilidade e da capacidade de realizar tarefas básicas como a manutenção da sua higiene pessoal (6).

A obesidade infantil, que é cada vez mais frequente, está associada a uma maior mortalidade e incapacidade prematuras na idade adulta (7). Mas, além de aumento do risco futuro, as crianças obesas têm patologia do sistema respiratório, aumento do risco de

fracturas, hipertensão arterial, marcadores precoces de doença cardiovascular, resistência á insulina e patologia do foro psicológico (7).

Assim sendo, facilmente se entende a urgente necessidade em travar as dietas hipercalóricas e o sedentarismo.

7. Tratamento

O excesso de peso e a obesidade, bem como as comorbilidades a eles associadas, são largamente evitáveis (7). Para tal é fundamental a existência de ambientes e comunidades que moldem as escolhas das pessoas, tornando a escolha de alimentos saudáveis e a actividade física regular a escolha mais fácil (7).

A estratégia de combate á obesidade é hoje, claramente, multisectorial (3). Só através de uma acção global, conjunta, bem estruturada, envolvendo todos os intervenientes interessados, se poderá mudar o curso desta epidemia (3).

O principal objectivo do tratamento da obesidade é melhorar as comorbilidades a ela associadas e reduzir o risco de desenvolver futuras comorbilidades (12).

Como todas as condições médicas crónicas, a gestão eficaz da obesidade deve basear-se numa parceria entre um paciente altamente motivado e uma equipa dedicada de profissionais de saúde, que inclua médico, psicólogo, fisioterapeuta, nutricionista e profissionais de outras especialidades de acordo com as comorbilidades do paciente (5, 6).

As três principais fases de qualquer programa de emagrecimento de sucesso são:

- Fase de triagem pré-inclusão (6);
- Programa de emagrecimento definitivo (6);
- Fase de manutenção (que no mínimo se deve prolongar por pelo menos 2 anos após a perda de peso concluída mas que pode durar para o resto da vida do sujeito) (6).

O início do tratamento passa pela realização de uma história clínica completa na qual se deve incluir um inventário da dieta e uma análise do nível de actividade física do sujeito (3, 6).

Devem ser excluídas á partida as causas raras de obesidade e a depressão (causa ou consequência da ingestão excessiva e da diminuição da actividade física) (6). Deve ser ainda investigado se o resto da família do paciente tem problemas de peso, quais as expectativas do paciente e o seu nível de motivação (6).

A informação obtida na história, exame físico e testes de diagnóstico é utilizada então para determinar o risco do paciente e desenvolver um plano de tratamento (1, 12).

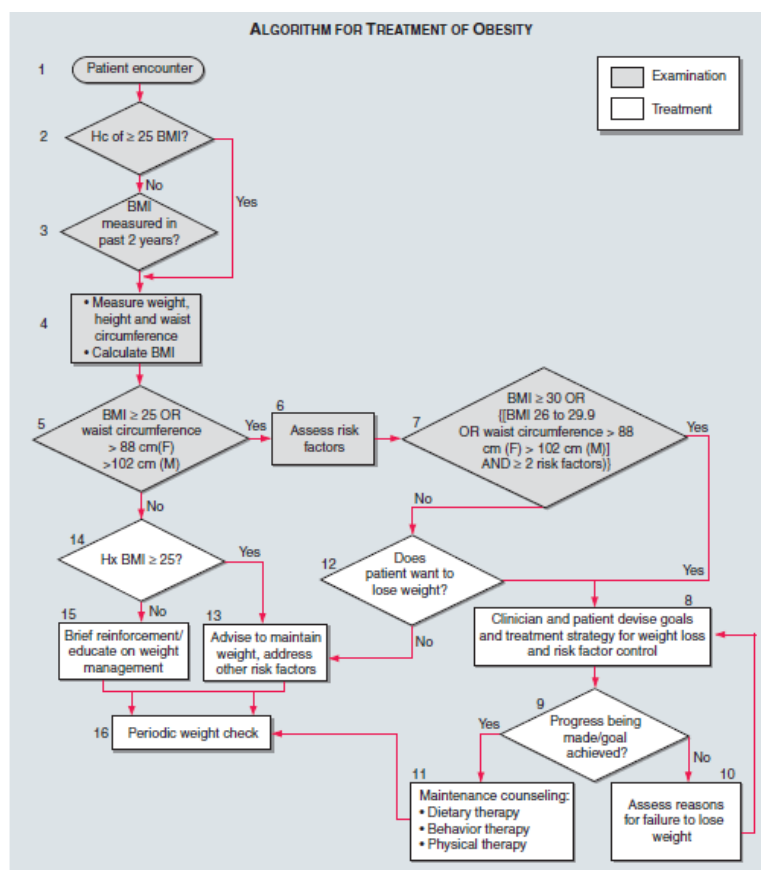


Figura 17 - Algoritmo para o tratamento da obesidade. Ht, Altura; Hx, História; Wt, Peso. (Adaptado de (12))

A agressividade do tratamento e a modalidade a utilizar é determinada pelo risco do paciente, pelas suas expectativas e recursos disponíveis (12).

O tratamento começa sempre com alterações do estilo de vida e pode ainda incluir farmacoterapia e cirurgia dependendo da categoria de risco do IMC (1, 8, 12). A sua escolha deve ser guiada pelo IMC, comorbilidades e preferência do doente (5).

Treatment	Body mass index category, kg/m ²				
	25–26.9	27–29.9	30–34.9	35–39.9	≥40
Diet, exercise and behaviour	+	+	+	+	+
Pharmacotherapy	-	With co-morbidities	+	+	+
Surgery	-	-	-	With co-morbidities	+

Figura 18 - Guia para selecção do tratamento (Adaptado de (36))

Uma meta razoável para a perda de peso no cenário de um programa de tratamento médico é cerca de 0,9 a 1,5 kg por semana (6). O objectivo inicial deve ser a perda de 10% do peso corporal após 6 meses (12).

A meta de perda de peso para cada indivíduo deve ser individualizada e não pode ser baseada apenas no padrão de peso para a altura (6). É assim preciso considerar o peso da família, o peso do paciente e o ambiente cultural (3), étnico e racial no estabelecimento de metas individualizadas de perda de peso (6).

Para a obesidade infantil o objectivo passa por reduzir a taxa de ganho de peso para se adequar ao perfil esperado com base nas curvas de crescimento normal (67-69). A intenção aqui não é causar perda de peso (6).

O tratamento da obesidade deve actuar em três elementos essenciais do estilo de vida: hábitos alimentares, actividade física e modificação comportamental (3, 6, 12) pois a restrição calórica como única intervenção em geral não é eficaz (4).

Como a obesidade é fundamentalmente uma doença de desequilíbrio energético, todos os pacientes devem saber como e quando a energia é consumida (dieta), como e quando a energia é gasta (actividade física) e como incorporar esta informação em sua vida diária (terapia comportamental) (12).

7.1. Programas Alimentares

O foco principal de um programa alimentar é reduzir as calorias totais consumidas (5, 12). A restrição calórica representa o tratamento de primeira linha em todos os casos de obesidade (8) com excepção de casos de gravidez, lactação, doença terminal, anorexia nervosa, colelitíase e osteoporose (1).

Quando comparada em monoterapia com o exercício físico a restrição calórica tem efeitos notáveis.

A fome é uma ingestão calórica inferior a 200 kcal por dia e não está medicamente indicada (6). É potencialmente perigosa e pode levar a cetose, distúrbios electrolíticos, deficiências de vitaminas, minerais e outros micronutrientes e tem um potencial marcado para morbidade e mortalidade (6).

A fome não está validada como um método eficaz de atingir perda de peso substancial e sustentada (6).

A obtenção de um deficit calórico é no entanto o componente mais importante para conseguir uma perda de peso sustentada (5, 6, 8).

O gasto energético é relacionado com o peso corporal sendo necessárias 22 kcal de energia para a manutenção básica de 1 kg de peso em um adulto típico (6). Dessa forma os indivíduos obesos tendem a reduzir o seu gasto energético á medida que perdem peso, amortecendo o efeito dos deficits calóricos á medida que a perda de peso progride (6, 12).

Existe também uma redução no gasto energético com a idade sendo esta estimada em cerca de 100 kcal por década após a idade de 30 anos o que faz com que os idosos tenham maior dificuldade em conseguir perda de peso (6).

Presumivelmente devido à sua maior proporção de massa magra os homens tendem a perder mais peso do que as mulheres quando deficits calóricos são semelhantes (6).

7.1.1. Dietas de muito baixas calorias (VLCDS)

As VLCDS envolvem uma redução da ingestão calórica para 800 kcal por dia ou menos (1, 5, 6, 12), com uma ingestão de 50 a 80 g de proteínas (1 g por kg de peso corporal ideal por dia para preservar a massa corporal magra (4)) e 100% do consumo diário recomendado de vitaminas e minerais (12).

Quando usadas em configurações ideais permitem alcançar a perda de 1,5 a 2,5 kg por semana com uma perda total média de 20 kg depois de 3 a 4 meses (aproximadamente 13% do peso corporal inicial após 6 meses) (1, 4, 6, 12, 70).

O objectivo principal de uma VLCD é promover uma perda de peso rápida e significativa a curto prazo (5, 6, 12). No entanto essa perda de peso rapidamente cessa e a velocidade de perda estabiliza (6).

De acordo com uma revisão do National Task Force indicações para iniciar um VLCD incluem indivíduos bem motivados, que são moderadamente ou severamente obesos (IMC > 30), falharam em abordagens mais conservadoras para perda de peso e têm uma condição médica que seria imediatamente melhorada com a perda de peso rápida (12). Estas condições incluem diabetes tipo 2 mal controlada, hipertrigliceridemia, apneia do sono obstrutiva e edema periférico sintomático (12).

Embora estas dietas estejam associadas com perda de peso notável a curto prazo e melhoria da pressão arterial e do controlo glicémico não podem ser mantidas por mais do que 3 a 6 meses depois dos quais uma dieta com baixas calorias (LCD) deve ser iniciada (5, 6).

Entre as principais complicações estão a queda do cabelo, afinamento da pele, hipotermia, colelitíase (aumento do risco com perda de peso maior que 1,5 kg por semana) e distúrbios electrolíticos (6). A supervisão médica é fundamental porque a perda de electrólitos pode ser significativa (4-6).

É necessário cuidado especial quando prescritas a crianças, adolescentes ou idosos e o seu uso é contra-indicado na gravidez, em estados de perda proteica, doença cardíaca, renal, hepática, psiquiátrica ou cerebrovascular clinicamente significativa ou qualquer outra doença crónica (6).

As VLCDS têm pouca ou nenhuma utilidade no controlo do peso a longo prazo (a manutenção do peso perdido tem sido difícil após sair da dieta) (4-6, 71, 72) e são provavelmente melhor usadas como medidas paliativas antes da cirurgia bariátrica (6).

7.1.2. Dietas Convencionais

As dietas convencionais podem ser subclassificadas em:

- Equilibradas (dietas com baixas calorias ou porções reduzidas) (6);
- Dietas pobres em gordura (6);
- Dietas pobres em hidratos de carbono (6);
- Dietas de nível médio (os 3 principais macronutrientes [gordura, hidratos de carbono e proteínas] comidos em porções semelhantes de 30-40%) (6);
- Rações moda (6).

As LCDs são o tipo de dieta que nutricionistas e outros profissionais de controlo de peso mais comumente prescrevem e são a base dos programas de peso populares e comerciais (4, 6).

Estas dietas envolvem a ingestão de 800 a 1200 kcal por dia e estão associadas com uma perda média de peso de 0,4 a 0,5 kg por semana com uma perda total média de 6 a 8 kg na configuração ideal (8% do peso corporal depois de 6 meses (73)) (6, 70).

As principais complicações deste tipo de dieta são deficiência de vitamina A, cetose, fome, distúrbios electrolíticos e colelitíase (6).

Estas dietas são úteis para perda de peso a curto prazo (6).

Estudos comparando a perda de peso a curto prazo (4 a 6 semanas) entre VLCDs e LCDs mostrou uma tendência para maior perda de peso nos grupos VLCD que nos grupos LCD (1, 74). Outros estudos avaliaram também a perda de peso intermédia que resultou depois de 24 a 26 semanas entre uma dieta VLCD e LCD o que mostrou que a perda de peso era semelhante entre os dois grupos (1, 74, 75).

Dietas normais em calorias envolvem ingestão calórica superior a 1200 kcal por dia (6). A composição sugerida neste tipo de dietas é a ingestão de 0,8 a 1,5 g por kg de proteínas (não exceder 100g/dia), 10 a 30% de gordura (de preferência mais de 90% de gordura poliinsaturada e menos de 10% de gordura saturada), mais de 50 g por dia de hidratos de carbono e mais de 1 L de água por dia (6).

Uma dieta pobre em gordura apresenta uma composição com menos de 25% de gordura.

Dietas pobres em gordura parecem não ser mais eficazes do que outros tipos de dietas de redução de peso com base em uma meta-análise de 6 estudos.

Dietas pobres em hidratos de carbono restringem a ingestão de hidratos de carbono a 20 g por dia e são relativamente ricas em gordura e proteínas (76).

O princípio desta dieta é que a depleção das reservas de glicogénio devido á restrição severa de hidratos de carbono leva á excreção de água e a natureza cetogénica da dieta suprime o apetite (5). Também o conteúdo rico em proteína é altamente saciante reduzindo a ingestão alimentar espontânea e assim diminuindo a energia consumida (77).

Apresentam uma perda de peso inicial maior do que nas LCDs (78, 79) e nas dietas pobres em gorduras (80) mas esta diferença não é encontrada após um ano o que sugere que

há um maior ganho de peso após a dieta e que a aderência a longo prazo é mais difícil neste tipo de dietas (79).

Vários estudos destas dietas demonstraram melhoria nos factores de risco para doença cardíaca coronária, incluindo um aumento nos níveis de colesterol HDL e uma diminuição nos níveis de triglicérides (12).

Dados sobre efeitos a longo prazo de uma dieta pobre em hidratos de carbono em roedores causa preocupação pois estas dietas podem estar associadas a uma esperança de vida reduzida e a predisposição para neoplasia (6).

Nenhum tipo de dieta é o mais adequado para todos os indivíduos (5). Dado as baixas taxas de aderência em qualquer dos tipos de dieta (5, 8), certas dietas podem ser mais adequadas para uns do que para outros (5). A aderência á dieta é um preditor mais importante de perda de peso e redução dos factores de risco cardiovasculares que um tipo específico de dieta (5, 6, 8, 81).

A restrição calórica sozinha tem efeitos notáveis quando comparada com o exercício sozinho (82-84).

Um problema visto em virtualmente todos o estudos de terapia dietética para obesidade é o ganho de peso depois do período de perda (85-88) o que sugere que abordagens específicas para a manutenção do peso devem ser desenvolvidas e devem ser diferentes das abordagens usadas para produzir perda de peso (8).

Melhorar os hábitos alimentares é um problema da sociedade e não apenas um problema individual (89). Por isso, exige uma base populacional e uma abordagem multisectorial, multidisciplinar e culturalmente relevante (89).

7.2. Programas de actividade física

A obesidade está relacionada com um estilo de vida sedentário (5).

A actividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requer gasto de energia (90).

A inactividade física tem sido identificada como o 4º principal factor de risco para a mortalidade global (6% das mortes no mundo) (90). Além disso, estima-se que o sedentarismo seja a principal causa de 21-25% dos cancros da mama e do cólon, 27% das diabetes e aproximadamente 30% da doença isquémica do coração (90).

A prevalência de sedentarismo nos países desenvolvidos é considerável e relevante (6). Nos Estados Unidos, apenas cerca de 22% dos adultos e 25% dos adolescentes relatam actividade física regular notável (6). Além disso 25% dos adultos e 14% dos adolescentes relatam ausência de actividade física notável no lazer (6).

No que se refere á actividade física também é preocupante constatar que á medida que a idade avança diminui a sua prática (2).

Se dividirmos a maioria da população em dois grandes grupos, os que não praticam qualquer tipo de actividade física e aqueles que a praticam, pelo menos, 3 horas e meia por

semana, constatamos que mais de metade da população portuguesa não pratica actividade física regular, o que contribui para a pré-obesidade e obesidade (2).

Horas	Sexo		Idade cronológica		
	Masculino	Feminino	15-34	35-54	>55
0	49,5 %	70 %	47,8 %	65 %	70,7 %
≤ 1,5	2,7 %	2,7 %	1 %	5,1 %	2,3 %
1,5-3,5	7,5 %	6,5 %	8,8 %	6,8 %	4,8 %
≥ 3,5	40,4 %	20,8 %	42,3 %	23,2 %	22,2 %

Figura 19 - Horas semanais de prática de actividade física, por sexo e grupo etário (Adaptado de (2))

Todos os indivíduos podem beneficiar com o exercício físico regular e até um aumento modesto de actividade física pode produzir efeitos benéficos (8).

Ninguém é demasiado idoso para iniciar a prática de exercício físico ou actividade desportiva mas o homem após os 40 anos de idade ou a mulher após os 50, bem como os portadores de patologias como cardiopatias, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, hábitos tabágicos ou patologia pulmonar (asma brônquica), osteoartrites ou osteoporose deverão ser previamente aconselhados pelo seu médico assistente (3). Também deverão ter aconselhamento médico prévio, os indivíduos com antecedentes de dor ou pressão torácica durante o esforço, os que tenham já revelado fadiga fácil ou dificuldade respiratória e aqueles com antecedentes familiares de patologia coronária precocemente desenvolvida (3). Qualquer anomalia clinicamente significativa encontrada requer avaliação completa por médicos especialistas e só após estas questões serem adequadamente geridas e estabilizadas, um programa de exercício activo deve ser iniciado (6).

Embora o exercício por si só seja apenas moderadamente eficaz para perda de peso, a combinação de modificação da dieta e exercício físico é a abordagem mais eficaz para o tratamento da obesidade (5, 12).

O papel mais importante do exercício parece, no entanto, ser a manutenção da perda de peso (5, 8, 12).

O exercício causa lipólise resultando em libertação de ácido gordos livres dos triglicerídeos armazenados na gordura para uso como fonte de energia pelo músculo aumentando assim o gasto energético (1, 91).

O exercício aeróbio isotónico é de grande valor para os indivíduos que são obesos (6). Um programa inicial de 30 a 45 minutos de exercício de intensidade moderada (por exemplo, caminhada rápida) pelo menos três dias por semana é recomendado (5). O objectivo final deve passar por atingir um mínimo de 30-60 minutos de exercício aeróbio contínuo 5 a 7 vezes por semana (3, 6, 12). Este deve ser programado com inicio gradual e progressão efectiva a fim de evitar quaisquer prejuízos para a saúde ou mesmo excesso de fadiga (3). Andar é o modo de exercício mais comum, seguro e acessível que pode ser prescrito (5). O National

Weight Control Registry recomenda que os indivíduos inicialmente caminhem 4000 passos por dia com aumento gradual até 12000 passos por dia durante um período de 6 meses (91).

Exercício anaeróbio isométrico pode ser cautelosamente adicionado como um complemento após o objectivo anterior ser alcançado (6).

Estudos têm demonstrado que as actividades de vida são tão eficazes como os programas de exercícios estruturados para melhorar a aptidão cardiorespiratória e promover a perda de peso (12).

O exercício é vital para qualquer programa de controlo de peso porque ajuda a aumentar a massa muscular, aumentando assim a actividade metabólica do corpo inteiro, reduzir a proporção de gordura corporal e diminuir a quantidade de perda de massa muscular compensatória que é típica no cenário de perda de peso (6).

Níveis regulares e adequados de actividade física em adultos reduzem o risco de hipertensão, doença coronária, acidente vascular cerebral, diabetes, cancro da mama e do cólon, depressão, risco de quedas, melhoram a saúde óssea e funcional e são um factor determinante no gasto de energia e, portanto, fundamentais para o equilíbrio energético e controlo do peso (90).

Tal como a alteração dos hábitos alimentares, também o aumento da actividade física é um problema da sociedade e não apenas um problema individual (90).

7.3. Terapia Comportamental

A terapia comportamental é usada para ajudar às mudanças e reforçar os novos comportamentos alimentares e de actividade física (12) visando os obstáculos que limitam a aderência a estes (5).

Este tipo de tratamento exige um profissional treinado para ter um debate aprofundado com o paciente sobre as alterações necessárias, na sequência de um inventário detalhado das actividades diárias do paciente (6). Um plano individualizado para mudar essas práticas é, então, desenvolvido em conjunto com o paciente (6). A eficácia desta modalidade depende tanto de um paciente altamente motivado como de um conselheiro dedicado que esteja disposto a manter um seguimento de longo prazo (6).

São então desenvolvidas estratégias para o ensino de atitudes positivas relacionadas com hábitos alimentares saudáveis, saúde física e bem-estar social envolvendo toda a família (3). Estratégias estas que incluem técnicas de auto-monitoramento de hábitos alimentares e actividade física (por exemplo, escrever um diário, pesagem e medição da comida e da actividade física), gestão do stress de situações que levam a alimentação excessiva, controlo de estímulos (por exemplo usando pratos menores, não comendo em frente da televisão ou no carro), apoio social da família e amigos, resolução de problemas e reestruturação cognitiva para corrigir objectivos irrealistas e equívocos sobre a perda de peso e a imagem corporal ajudando os pacientes a desenvolverem pensamentos mais positivos e realistas sobre si

mesmos e prevenção de recaída após episódios de alimentação excessiva e ganho de peso (1, 5, 12).

Indivíduos que recebem terapia comportamental regular, como contactos com o gerenciador do tratamento, são mais propensos a alcançarem e manterem a perda de peso a longo prazo (5).

Os programas que são mais estruturados e combinam dieta (restrição calórica de 1200 a 1800 kcal por dia), exercício e terapia comportamental podem ser mais bem sucedidos, embora a eficácia desses programas também seja questionada (4). Os programas desse tipo podem gerar perdas ponderais na faixa de 9 a 14 kg ao longo de 5 a 6 meses, com índices de abandono de apenas 20 a 24% (4). Perdas ponderais medidas de 9 a 10% têm sido a regra e cerca de 60 a 80% conseguem manter o peso depois de 1 ano (4). Embora a maioria dos participantes volte a ganhar peso depois de sair desses programas, o peso readquirido depois de 1 a 2 anos geralmente é menor do que o peso perdido inicialmente (4).

No contexto da prevenção da obesidade, o equilíbrio entre a responsabilidade individual e o da comunidade em geral deve ser ponderado (3).

7.4. Farmacoterapia

Não há muitos medicamentos disponíveis para o tratamento da obesidade e os que estão disponíveis têm baixa eficácia a longo prazo (6). Ao prescrever um medicamento antiobesidade os doentes devem ser activamente envolvidos em um programa de alteração do estilo de vida que forneça as estratégias e habilidades necessárias para utilizar eficazmente o medicamento aumentando a perda de peso total (12). A farmacoterapia só deve ser prescrita em conjunto com modificações do estilo de vida e nunca como monoterapia (1, 5).

O tratamento farmacológico adjuvante deve ser considerado para pacientes com IMC > 30 kg/m² ou com IMC > 27 kg/m² que tenham também comorbidades relacionadas com a obesidade para as quais a terapia alimentar e de actividade física não tiveram sucesso (5, 12). Nunca deve ser usado para a perda de peso “cosmética” (1).

Os principais medicamentos utilizados para controlar a obesidade são:

- medicamentos de acção central que diminuem a ingestão alimentar, alterando os neurotransmissores da monoamina (6, 12);
- medicamentos que diminuem a absorção selectiva de macronutrientes do trato gastrointestinal como a gordura (6, 12);
- medicamentos que aumentam o gasto energético (6);
- medicamentos que bloqueiam selectivamente o sistema endocanabinoide (12).

Os medicamentos que suprimem o apetite ou anorexiantes afectam a saciedade (ausência de fome depois de comer) e a fome (sensação biológica que inicia o acto de comer) (12). Ao aumentar a saciedade e diminuir a fome esses agentes ajudam os pacientes a reduzir a ingestão calórica sem uma sensação de privação (12). O local de destino para as acções dos anorexiantes são as regiões hipotalamicas ventromedial e lateral no sistema nervoso central

(12). Seu efeito biológico sobre a regulação do apetite é produzido por aumentar a neurotransmissão de três monoaminas: noradrenalina, serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] e em menor grau a dopamina (12). Os agentes adrenérgicos simpaticomiméticos clássicos (benzofetamina, fendimetrazina, dietilpropiona, mazindol e fentermina) funcionam estimulando a libertação de noradrenalina ou bloqueando a sua recaptação (12). A benzofetamina, fendimetrazina e o mazindol não estão mais disponíveis no EUA (1, 6). A fendimetrazina, dietilpropiona e a fentermina estão disponíveis para uso a curto prazo (1, 6). Em contraste, a sibutramina (Meridia) funciona como um inibidor da recaptação da noradrenalina e da serotonina induzindo diminuição da ingestão alimentar (devido a diminuir o apetite e aumentar a saciedade) e aumento da termogénese (5, 6, 12, 92). Em 8 de Outubro de 2010 foi retirada do mercado dos EUA por aumentar o risco de enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (6). Fenilpropanolamina é também usada a curto prazo.

Similarmente aos outros medicamentos antiobesidade a perda de peso é reforçada quando o medicamento é usado juntamente com terapia comportamental e o peso corporal aumenta quando a medicação é suspensa (12).

Os medicamentos de acção periférica diminuem a absorção selectiva de nutrientes. O Orlistat é o único medicamento antiobesidade aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FDA) no mercado.

O Orlistat (Xenical) é um derivado hidrogenado sintético de um inibidor da lipase natural, lipostatin, produzido pela *Streptomyces toxytricini* (12). Tem como função bloquear a acção da lipase gástrica, pancreática, carboxilesterase e fosfolipase A₂ reduzindo a digestão dos triglicéridos e assim a sua absorção (1, 4-6, 12). O medicamento actua no lúmen do estômago e do intestino delgado formando uma ligação covalente com o sítio activo destas lipases bloqueando a digestão e absorção de cerca de 30% da gordura dietética (1, 5, 12).

Dois grandes ensaios clínicos mostraram perda de peso sustentada de 9 a 10% após 2 anos (6, 12). Além disso, reduz também a LDL e os níveis de colesterol independentemente da redução de peso, atrasa a diabetes, melhora o controlo glicémico em pacientes diabéticos e reduz significativamente a pressão sanguínea sistólica e diastólica (5).

Após a descontinuação do medicamento a gordura fecal retorna às concentrações normais dentro de 48 a 72 horas (12). Como o orlistat é minimamente absorvido no trato gastrointestinal (< 1%) não tem efeitos adversos sistémicos (12). Efeitos adversos do trato GI são relatados em pelo menos 10% dos doentes tratados com orlistat e incluem flatulência, urgência fecal, esteatorreia, aumento da defecação, fezes líquidas, incontinência, cólicas abdominais e deficiências de vitaminas liposolúveis (1, 4, 5, 12, 93). Estes efeitos secundários são geralmente experimentados precocemente diminuindo á medida que os pacientes controlam a sua ingestão de gordura (4) e raramente levam o paciente a abandonar a toma (12). As concentrações séricas das vitaminas liposolúveis D e E e β-caroteno podem ser reduzidas e suplementos vitamínicos são recomendados para evitar possíveis deficiências (12, 94).

Actualmente, o orlistat é também o único medicamento que a FDA aprovou para o uso como um adjuvante de perda de peso em adolescentes (6).

Efedrina e cafeína são opções de segunda linha no tratamento médico da obesidade (6). Ambos atuam aumentando o gasto de energia, mas elas estão associadas com potencial de taquicardia, hipertensão arterial e palpitações (6). Estes medicamentos estão associados com maior perda de peso quando usado em combinação do que quando usados isoladamente (6). Eles causam 25-40% da sua perda de peso por induzir a termogênese, mas também diminuir a ingestão de alimentos, responsável por 60-75% do efeito de perda de peso (6).

A importância do sistema endocanabinóide na compreensão e tratamento das doenças alimentares aumentou (95-98).

Os receptores canabinóides e os seus ligantes endógenos têm sido implicados em uma variedade de funções fisiológicas, incluindo alimentação, modulação da dor, comportamento emocional e metabolismo lipídico periférico (12). Dois endocanabinóides foram identificados, a anandamida e o glicerideo 2-araquidonil (12). Foram também identificados dois receptores canabinóides, o CB1 (abundante no cérebro) e CB2 (presentes nas células do sistema imunológico) (8, 12). A activação do receptor canabinoide tipo 1 (CB1) está associada com aumento do apetite (6). O primeiro antagonista selectivo do receptor canabinóide CB1, o Rimonabant foi descoberto em 1994 (5, 8, 12). O medicamento antagoniza o efeito orexigenico do 9-tetrahydrocannabinol (THC) e suprime o apetite quando administrado isoladamente em modelos animais (12). Vários estudos têm demonstrado a sua eficácia como um agente para perda de peso (6, 12, 99, 100). Causa perda de peso média de 3 a 6 kg após 1 ano de seguimento usando uma dose de 5 a 20mg por dia (6). Melhorias concomitantes foram vistas na circunferência da cintura e nos factores de risco cardiovascular (12).

Os efeitos adversos mais prevalentes em doses altas incluem tonturas, alterações de humor, ansiedade, humor deprimido, ideação suicida, dores de cabeça, náuseas, vômitos e diarreia (5, 6, 8, 12). O Rimonabant pode obter a aprovação da FDA como adjuvante de perda de peso nos próximos anos.

A bupropiona, que é licenciado para uso como um antidepressivo e na cessação do tabagismo, está associada com uma perda de peso moderada (101). Os relatórios preliminares sugerem os resultados similares com a venlafaxina.

O topiramato, licenciado como um agente antiepiléptico adjuvante, foi associado a perda de peso profunda de quase 15 a 18% do peso inicial (6). A quantidade de perda de peso parece ser maior com pesos bases maiores (6). O mecanismo exacto desse efeito está a ser activamente investigado (6). Embora o grau de eficácia seja emocionante, a propensão para efeitos adversos, especialmente efeitos no SNC como sonolência, parestesias, perda de memória e confusão é preocupante (6). As doses para controlo do peso são mais baixas do que aquelas para a gestão de crises (6). O topiramato não tem aprovação da FDA para utilização para perda de peso (6).

A monoterapia em doentes obesos produz perda de peso subótima (102) mas o uso de mais do que um medicamento para perda de peso ao mesmo tempo não está aprovada (103).

Medicamentos em estudo

Agentes nas fases iniciais de investigação incluem antagonistas da grelina, análogos de α -MSH, enterostatina, antagonistas do neuropeptídeo YY (8), agonistas beta 3-adrenérgicos, e nutracêuticos e diversos produtos à base de plantas (incluindo o extracto do cacto Africano *Hoodia gordonii* que pode causar a supressão do apetite clinicamente significativa) (6).

O Péptido YY modula a actividade neuronal nos sistemas cerebrais envolvidos na ingestão alimentar como maneira de reduzir a ingestão alimentar espontânea (104). Estudos demonstraram que esta molécula pode aumentar a saciedade, reduzir a fome e reduzir a ingestão alimentar em humanos quando administrada por via intravenosa ou subcutânea (105). Está sendo desenvolvido como um inalador nasal cujos estudos preliminares em fases 1 e 2 deram resultados encorajadores (99, 106, 107).

O tratamento da obesidade não é completo sem atenção dada às várias possíveis comorbidades (6). Abordar estes problemas pode ter efeitos profundos sobre o bem-estar do paciente e o risco de morbidade e mortalidade (6).

Os resultados da maioria dos programas de gestão de perda de peso são desanimadores. Em média, os participantes dos melhores programas de perda de peso perdem aproximadamente 10% do seu peso corporal, mas as pessoas geralmente recuperam dois terços do peso perdido dentro de 1 ano e quase todo ele dentro de 5 anos.

Embora a obesidade esteja associada a um aumento da morbidade e mortalidade, a perda de peso maciça mal controlada pode ter consequências igualmente desastrosas. Entre as complicações potencialmente importante num cenário de perda de peso deve-se estar atento às arritmias cardíacas, aos distúrbios de electrólitos (dos quais a hipocaliemia é o mais importante), à hiperuricemia e às sequelas psicológicas (como a depressão e o desenvolvimento de transtornos alimentares).

7.5. Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida é ainda uma das opções terapêuticas (4, 5). Deve ser considerado para pacientes com obesidade severa ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) ou moderada ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) associada com uma comorbidade séria (5, 12).

Actualmente a terapia cirúrgica oferece a melhor probabilidade de maior grau de perda de peso (8, 12).

Existem duas categorias de técnicas usadas, as restritivas que limitam a quantidade de comida que o estômago suporta e diminuem a taxa de esvaziamento gástrico como é o caso da banda gástrica de silicone ajustável laparoscopicamente (LASGB) ou da gastroplastia com banda vertical (VBG) e os bypasses restritivos e de má absorção selectiva como é o caso

do bypass gástrico Y em Roux (RYGB), derivação biliopancreática (BPD) e derivação biliopancreática com duodenal switch (BPDDS) (1, 5, 12).

O bypass mais comumente utilizado e aceite é o bypass gástrico Y em Roux (12) que resulta em perda de peso por restrição gástrica causando saciedade precoce e má absorção, bem como redução da fome devido a diminuir os níveis de grelina e aumentar o PYY (5). A perda aproximada com esta técnica é de 50% em um ano (108). As complicações a ela associadas são deficiência de ferro, cálcio, vitamina B12, vitaminas lipossolúveis, ácido fólico e electrólitos (5).

Estes procedimentos produzem uma perda de peso média de 30 a 35% que é mantida em 60% dos pacientes após 5 anos (12). Em geral a perda de peso média é maior depois de procedimentos restritivos e de má absorção selectiva do que apenas restritivos (12).

O bypass gástrico tem grandes efeitos benéficos na mortalidade com redução de 92% nas mortes por diabetes e 60% nas mortes devidas a cancro (8).

O tratamento cirúrgico para a obesidade resolve a maioria das comorbilidades da obesidade severa como a hipertensão, níveis séricos de lipídios e diabetes mellitus (1,8).

A mortalidade cirúrgica é <1% (12). Contudo todas as técnicas usadas acarretam risco de complicações graves (complicações intra-operatórias, riscos da anestesia e problemas pós-operatórios) (4). As complicações cirúrgicas mais comuns incluem estenose do estômago e úlceras marginais (ocorrendo em 5 a 15% dos pacientes) que apresentam náuseas e vômitos após comerem ou incapacidade para avançar para dieta com alimentos sólidos (12).

Na obesidade mórbida, os riscos associados a esses procedimentos devem ser contrabalançados com o número restrito de tratamentos adicionais disponíveis e as complicações potencialmente fatais que podem desenvolver-se nos indivíduos com obesidade mórbida (4).

Visto este trabalho ser direccionado a estudantes e médicos de Medicina Geral e Familiar e Medicina Interna decidiu-se pelo não aprofundamento de cada uma destas técnicas alertando-se para a necessidade de referenciação quando os procedimentos não cirúrgicos se mostrarem ineficazes.

8. Conclusão

Com a leitura deste trabalho facilmente se percebe que a obesidade é um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo, tanto nos países industrializados como nos em desenvolvimento.

Sabe-se hoje que é um dos factores de risco para muitas das doenças vistas na prática clínica diariamente e caso nada se altere os seus custos tornar-se-ão insustentáveis.

A obesidade tem de deixar de ser vista como uma consequência da falta de força de vontade individual que leva a hiperfagia e sedentarismo mas sim como uma doença de etiologia genética, modificada por um ambiente direccionado cada vez mais ao consumo de refeições hipercalóricas e à realização da mínima actividade física.

É um problema social e não individual e por isso todos devem tentar combater esta epidemia. Os profissionais de saúde deverão actuar na linha da frente deste combate e embora não possuindo farmacoterapia que permita um grau de perda de peso muito atraente tanto para o paciente como para si deve tentar tratar esta doença da mesma maneira vigorosa com que trata outras doenças, fazendo uma combinação de dieta, exercício físico, terapia comportamental e farmacoterapia de modo a melhorar a qualidade de vida de doente.

Tendo em conta a crescente investigação em curso nesta área existe um considerável optimismo que melhores tratamentos para a obesidade surgirão.

Este trabalho é o primeiro passo no estudo da obesidade o qual se pretende continuar com a realização de uma investigação onde sejam estudados os benefícios percentuais da perda de peso em algumas das principais comorbilidades.

9. Referências

1. Nammi S, Koka S, Chinnala KM, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J.* 2004 Apr 14;3:3.
2. António Sérgio FC, João Breda, José Luis Medina, Manuela Carvalheiro, Maria Daniel Vaz de Almeida, Teresa Dias. Programa Nacional de Combate à Obesidade. In: Divisão de Doenças Genéticas CeG, editor.: Direcção Geral da Saúde; 2005.
3. Frota AC. Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida. In: Saúde SdPePd, editor.: Direcção Geral da Saúde; 2007. p. 16.
4. Francis S. Greenspan DGG. *Endocrinologia Básica e Clínica.* Sétima ed.: Mc Graw-Hill; 2006.
5. Kaila B, Raman M. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Can J Gastroenterol.* 2008 Jan;22(1):61-8.
6. Uwaifo GI. Obesity. *E-Medicine*; 2011 [updated 2011 19 April 2011; cited]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/123702-overview>.
7. Obesity and overweight. World Health Organization; 2011 [updated 2011 Março 2011; cited]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
8. Bessesen DH. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2027-34.
9. What are the health consequences of being overweight? . World Health Organization; 2006 [updated 2006; cited]; Available from: <http://www.who.int/features/qa/49/en/index.html>.
10. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995 Sep 14;333(11):677-85.
11. Alley DE, Chang VW. The changing relationship of obesity and disability, 1988-2004. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2020-7.
12. Anthony S. Fauci EB, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Seventeenth ed.: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008.
13. Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health.* 2002 Feb;92(2):246-9.
14. Birmingham CL, Muller JL, Palepu A, Spinelli JJ, Anis AH. The cost of obesity in Canada. *CMAJ.* 1999 Feb 23;160(4):483-8.
15. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):763-78.
16. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. *Obes Res.* 1995 Sep;3 Suppl 2:211s-6s.
17. Bosello O, Armellini F, Zamboni M, Fitchet M. The benefits of modest weight loss in type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997 Mar;21 Suppl 1:S10-3.

18. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992 Jun;16(6):397-415.
19. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1987 Oct;147(10):1749-53.
20. Health Nlo. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obes Res*. 1998:515-2095.
21. Organization WH. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. 2000.
22. Serdula MK, Mokdad AH, Williamson DF, Galuska DA, Mendlein JM, Heath GW. Prevalence of attempting weight loss and strategies for controlling weight. *JAMA*. 1999 Oct 13;282(14):1353-8.
23. MG P. The maintenance of treatment effects in the long-term management of obesity. *Clin Psychol Sci Pract*. 1998:526-43.
24. Harper D. 2008 [updated 2008; cited]; Available from: <http://www.etymonline.com/index.php?term=obesity>.
25. Oxford English Dictionary 2008. 2008 [updated 2008; cited]; Available from: <http://www.oed.com/>.
26. Cassell JA. Social anthropology and nutrition: a different look at obesity in America. *J Am Diet Assoc*. 1995 Apr;95(4):424-7.
27. Bloomgarden ZT. Prevention of obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3172-8.
28. Bariatric Surgery. *Fitness Performance Journal*. 2006;5.
29. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev*. 2007 Mar;8 Suppl 1:31-6.
30. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1197-209.
31. Dwivedi G, Shridhar. *History of Medicine: Sushruta - the Clinician - Teacher par Excellence*. 2007.
32. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29:1-5.
33. Puhl R, Brownell KD. Bias, discrimination, and obesity. *Obes Res*. 2001 Dec;9(12):788-805.
34. Taylor RW, Keil D, Gold EJ, Williams SM, Goulding A. Body mass index, waist girth, and waist-to-hip ratio as indexes of total and regional adiposity in women: evaluation using receiver operating characteristic curves. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jan;67(1):44-9.
35. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):694-701.
36. National Heart LaBl, North American Association for the Study of Obesity. *Practical Guide to the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. National Institute of Health; 2000.
37. Chinn S. Definitions of childhood obesity: current practice. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Oct;60(10):1189-94.

38. Consultas de Vigilância de Saúde Infantil e Juvenil - Actualização das curvas de crescimento. In: Saúde DGd, editor.; 2006.
39. Tschöp M WC, Tataranni P.A., Devanarayan V, Ravussin E, Heiman M.L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;707-9.
40. Degen L, Oesch S, Casanova M, Graf S, Ketterer S, Drewe J, et al. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology*. 2005 Nov;129(5):1430-6.
41. Boosalis MG, Gemayel N, Lee A, Bray GA, Laine L, Cohen H. Cholecystokinin and satiety: effect of hypothalamic obesity and gastric bubble insertion. *Am J Physiol*. 1992 Feb;262(2 Pt 2):R241-4.
42. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4696-701.
43. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998 Feb 1;101(3):515-20.
44. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell*. 1998 Feb 20;92(4):437-40.
45. Mizuno TM, Kelley KA, Pasinetti GM, Roberts JL, Mobbs CV. Transgenic neuronal expression of proopiomelanocortin attenuates hyperphagic response to fasting and reverses metabolic impairments in leptin-deficient obese mice. *Diabetes*. 2003 Nov;52(11):2675-83.
46. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*. 1998 Mar 7;351(9104):737-42.
47. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jan;24(1):29-33.
48. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2007 May;9(3):282-9.
49. Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature*. 1997 Jan 9;385(6612):119-20.
50. Shor-Posner G, Grinker JA, Marinescu C, Brown O, Leibowitz SF. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Res Bull*. 1986 Nov;17(5):663-71.
51. Andersson LB. Genes and obesity. *Ann Med*. 1996 Feb;28(1):5-7.
52. Cummings DE, Schwartz MW. Melanocortins and body weight: a tale of two receptors. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):8-9.
53. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res*. 1999 Jan;7(1):111-29.
54. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008 May;9(3):246-50.
55. Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes*. 2008 Apr;57(4):1147-50.

56. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruukonen A, et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1419-26.
57. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*. 2008;53(6):546-53.
58. Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007 Nov 30;318(5855):1469-72.
59. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006 Apr 14;312(5771):279-83.
60. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1022-3.
61. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.
62. Wijga AH, Scholtens S, Bemelmans WJ, de Jongste JC, Kerkhof M, Schipper M, et al. Comorbidities of obesity in school children: a cross-sectional study in the PIAMA birth cohort. *BMC Public Health*. 10:184.
63. Davis MA, Neuhaus JM, Ettinger WH, Mueller WH. Body fat distribution and osteoarthritis. *Am J Epidemiol*. 1990 Oct;132(4):701-7.
64. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002 Jan;25(1):148-98.
65. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1992 Aug;56(2):320-8.
66. UK prospective study of therapies of maturity-onset diabetes. I. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia*. 1983 Jun;24(6):404-11.
67. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996 Dec;25(4):871-85.
68. Maffei C. Childhood obesity: the genetic-environmental interface. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999 Apr;13(1):31-46.
69. Proimos J, Sawyer S. Obesity in childhood and adolescence. *Aust Fam Physician*. 2000 Apr;29(4):321-7.
70. Very low-calorie diets. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health. *JAMA*. 1993 Aug 25;270(8):967-74.

71. Torgerson JS, Agren L, Sjostrom L. Effects on body weight of strict or liberal adherence to an initial period of VLCD treatment. A randomised, one-year clinical trial of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Feb;23(2):190-7.
72. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes.* 1989;13 Suppl 2:39-46.
73. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med.* 1993 Oct 1;119(7 Pt 2):688-93.
74. Rossner S, Flaten H. VLCD versus LCD in long-term treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997 Jan;21(1):22-6.
75. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med.* 2003 May 22;348(21):2082-90.
76. RC A. Dr. Atkins' New Diet Revolution. Harper. 1992.
77. Astrup A, Breum L, Toubro S, Hein P, Quaade F. The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in obese subjects on an energy restricted diet. A double blind trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992 Apr;16(4):269-77.
78. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med.* 2003 May 22;348(21):2074-81.
79. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2004 May 18;140(10):778-85.
80. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 13;166(3):285-93.
81. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005 Jan 5;293(1):43-53.
82. Anderssen S, Holme I, Urdal P, Hjermann I. Diet and exercise intervention have favourable effects on blood pressure in mild hypertensives: the Oslo Diet and Exercise Study (ODES). *Blood Press.* 1995 Nov;4(6):343-9.
83. Bertram SR, Venter I, Stewart RI. Weight loss in obese women--exercise v. dietary education. *S Afr Med J.* 1990 Jul 7;78(1):15-8.
84. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med.* 1988 Nov 3;319(18):1173-9.

85. Kramer FM, Jeffery RW, Forster JL, Snell MK. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *Int J Obes.* 1989;13(2):123-36.
86. Mark AL. Dietary therapy for obesity is a failure and pharmacotherapy is the future: a point of view. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Sep;33(9):857-62.
87. Stunkard A, Mc L-HM. The results of treatment for obesity: a review of the literature and report of a series. *AMA Arch Intern Med.* 1959 Jan;103(1):79-85.
88. Wadden TA, Butryn ML. Behavioral treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Dec;32(4):981-1003, x.
89. Diet. World Health Organization; [cited]; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/diet/en/index.html>.
90. Physical Activity. World Health Organization; [cited]; Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/index.html>.
91. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, Jelinek CA, Raskin P, Lebovitz HE, et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2000 Jun;2(3):175-87.
92. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother.* 1999 Sep;33(9):968-78.
93. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, O'Neil PM, Smith DK, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jun;69(6):1108-16.
94. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002 Jul;22(7):814-22.
95. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, 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.* Apr 16;377(9774):1341-52.
96. Goldfield GS, Lorello C, Doucet E. Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: a mechanism of reduced reinforcing value of food? *Am J Clin Nutr.* 2007 Aug;86(2):308-15.
97. Grudell AB, Sweetser S, Camilleri M, Eckert DJ, Vazquez-Roque MI, Carlson PJ, et al. A controlled pharmacogenetic trial of sibutramine on weight loss and body composition in obese or overweight adults. *Gastroenterology.* 2008 Oct;135(4):1142-54.
98. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* Sep 2;363(10):905-17.
99. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. 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 Apr 16-22;365(9468):1389-97.

100. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005 Nov 17;353(20):2121-34.
101. Gadde KM, Xiong GL. Bupropion for weight reduction. *Expert Rev Neurother*. 2007 Jan;7(1):17-24.
102. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2001 Jan 22;161(2):218-27.
103. Prescription medication for treatment of obesity. NHLBI; [cited]; Available from: <http://www.niddk.nih.gov/health/nutrit/nutrit.htm>.
104. Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007 Nov 1;450(7166):106-9.
105. Sloth B, Davidsen L, Holst JJ, Flint A, Astrup A. Effect of subcutaneous injections of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, ad libitum energy intake, and plasma free fatty acid concentration in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Aug;293(2):E604-9.
106. Black SC. Cannabinoid receptor antagonists and obesity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004 Apr;5(4):389-94.
107. Rosenstock J, Hollander P, Gadde KM, Sun X, Strauss R, Leung A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of topiramate controlled release in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1480-6.
108. Korner J, Inabnet W, Conwell IM, Taveras C, Daud A, Olivero-Rivera L, et al. Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Sep;14(9):1553-61.