

OBESIDADE E DISLIPIDEMIA – METAS DE REDUÇÃO; USO DE DIETAS E MEDICAMENTOS

OBESITY AND DYSLIPIDEMIA – REDUCTION TARGETS; USE OF DIETS AND DRUG PRODUCTS

Maria Cristina de
Oliveira Izar¹
Francisco Antonio
Helfenstein Fonseca¹
Hermes Toros Xavier²

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

2. Faculdade de Medicina da USP
Disciplina de Cardiologia, São Paulo,
SP, Brasil.

Correspondência:

Maria Cristina de Oliveira Izar. Rua
Loefgren, 1350. Vila Clementino. São
Paulo, SP, Brasil. CEP – 04040-001
e-mail: mcoizar@terra.com.br

Recebido em 20/11/2018,

Aceito em 11/03/2019

RESUMO

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte no Brasil desde o final da década de 1960, a despeito da tendência de queda observada nos últimos anos. A mudança de estilo de vida relacionada à urbanização e globalização, com alta ingestão calórica e menor gasto energético, o rápido aumento da população idosa devido à maior expectativa de vida levaram à maior prevalência de obesidade e dislipidemias e, consequentemente, doenças cardiovasculares e metabólicas. Pesquisas de base populacional, estudos de coorte e de caso e de controle apontam para a importância do crescimento dos fatores de risco e diferenças regionais indicam que as políticas públicas e o atendimento médico devem priorizar intervenções de saúde tendo como objetivo a prevenção e controle dos fatores de risco mais prevalentes em nosso meio. A abordagem terapêutica da obesidade deve incluir não apenas a redução isolada do peso, e sim, atrelada à melhora metabólica ampla que se associe à diminuição do risco de complicações cardiovasculares. De um modo geral, a perda de peso é mais frequentemente alcançada ao longo dos primeiros meses ou do primeiro ano de exposição aos fármacos e embora alguns sejam mais efetivos, eventos adversos são frequentes, limitando o tratamento a longo prazo. O grande avanço e a maior segurança nos últimos anos vieram com o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes, como análogos de GLP-1, permitindo o uso a longo prazo com manutenção de resultados e adicionando benefícios cardiovasculares. A abordagem terapêutica das dislipidemias no paciente obeso é imperativa para a evolução desse perfil de pacientes, nos quais múltiplos fatores fisiológicos, bioquímicos, metabólicos e clínicos, estão interconectados e diretamente relacionados com aumentos substanciais do risco de diabetes, de doença aterosclerótica cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

Descritores: Obesidade; Dislipidemias; Epidemiologia; Tratamento; Estilo de Vida.

ABSTRACT

Cardiovascular disease has been the no. 1 cause of death in Brazil since the late 1960s, despite the downtrend observed in recent years. Lifestyle changes related to urbanization and globalization, high calorie intake and lower energy expenditure, combined with a rapidly aging population due to increased life expectancy, have led to a greater prevalence of obesity and dyslipidemia, and consequently, cardiovascular and metabolic diseases. Population-based surveys, cohort and case-control studies underline the importance of the growth of risk factors, and regional differences indicate that public policies and medical care must prioritize health interventions in order to prevent and control the most prevalent risk factors in our country. The therapeutic approach to obesity must include not only weight reduction alone, but also in combination with comprehensive metabolic improvement, which is associated with a reduced risk of cardiovascular complications. In general, weight loss is more frequently achieved in the first few months or first year of exposure to medications, and although some drugs are more effective, adverse events are common, limiting treatment options to long-term therapy. The major advances and greater safety seen in recent years were achieved with the use of anti-hyperglycemic agents such as GLP-1 analogues, enabling long-term use with maintenance of results and adding cardiovascular benefits. The therapeutic approach to dyslipidemia in obese patients is imperative for the progress of this patient population, in which multiple physiological, biochemical, metabolic and clinical factors are interlinked and directly related to substantial increases in the risk of diabetes, atherosclerotic cardiovascular disease, and all-cause mortality.

Keywords: Obesity; Dyslipidemia; Epidemiology; Treatment; Lifestyle.

EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE E DISLIPIDEMIA

Transição epidemiológica no Brasil

A transição epidemiológica mais importante ocorreu no Brasil na década de 1960, com as doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) tornando-se a principal causa de mortalidade e ultrapassando as doenças infecciosas e deficiências nutricionais. Essa transição ocorreu em paralelo com a crescente urbanização, melhores cuidados sanitários e nutricionais, maior cobertura de imunizações, e pelo crescimento econômico do país.^{1,2} Esta transição resultou na tripla carga de doenças: a carga ainda importante da mortalidade por doenças infecciosas, o aumento de causas externas de morte (homicídios, acidentes de trânsito), e o crescimento da mortalidade por doenças não-transmissíveis. As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte no Brasil desde o final da década de 1960. Duas importantes tendências contribuíram para manter esse *ranking* nas últimas décadas:^{1,3} A primeira foi a mudança de estilo de vida relacionada à urbanização e globalização, como a alta ingestão calórica, e o menor gasto energético.^{1,4} A segunda foi o rápido envelhecimento da população devido à maior expectativa de vida e menor fertilidade.

Tendências temporais para comportamentos de saúde mostram que o tabagismo declinou entre 1989 e 2013 de 43,3% para 19,2% nos homens, enquanto nas mulheres caiu de 27% para 11,2%. No entanto, de 1975 a 2013 houve aumento marcante na prevalência de sobrepeso e obesidade, tornando a obesidade um dos problemas mais desafiadores em saúde pública no nosso país. (Figura 1) O aumento da obesidade foi mais pronunciado nos homens, no meio rural,

e entre indivíduos com menor renda.⁵ Os dados de atividade física foram obtidos mais recentemente a partir do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL), com uma amostra representativa de adultos em 27 capitais e no Distrito Federal. De 2006 a 2012 os dados do VIGITEL mostraram aumento na atividade física e tempo de lazer em adultos, particularmente nos adultos jovens.⁶ No entanto, em 2013, uma elevada proporção de adultos (39,8% de homens e 51,5% de mulheres) ainda não atingia os níveis de atividade física recomendados (atividade física leve ou moderada de pelo menos 150 minutos por semana, ou intensa de 75 minutos por semana), considerando atividades de lazer, trabalho e transporte.⁷

Com relação à dislipidemia, a maior pesquisa realizada foi conduzida em 2002 pela Sociedade Brasileira de Cardiologia numa amostra de conveniência com 81.262 voluntários com idade ≥ 18 anos (média 44,7 anos) recrutados de 13 cidades brasileiras.⁸ O valor médio (DP) de colesterol era de 199 (35) mg/dL; 40% da população estudada apresentava colesterol > 200 mg/dL e 14% > 240 mg/dL. O colesterol aumentava com o aumento da idade e foi semelhante entre os sexos. No entanto, além de trabalhar com uma amostra de conveniência, essa pesquisa não coletou informações sobre o uso de hipolipemiantes.⁸ Outros estudos de base populacional regionais reportaram a prevalência de colesterol total ≥ 240 mg/dL variando de 4,2% a 31,3%, e ao contrário do que ocorre com o diabetes *mellitus*, hipertensão e tabagismo, a dislipidemia foi mais frequente nos grupos socioeconômicos superiores. Dados oriundos de seis pesquisas de base populacional para se obter a prevalência de síndrome metabólica incluindo adultos em regiões urbanas e rurais, mostraram que 53,9% dos homens e 67,5% das mulheres apresentam HDL-c < 40 ou < 50 mg/dL, respectivamente.⁹ A prevalência de triglicérides elevados variou de 13-17% nessas pesquisas. Dados da coorte do ELSA-Brasil¹⁰ mostram que a despeito do uso de estatinas, a prevalência de hipercolesterolemia (>200 mg/dL para o colesterol total) e hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL) foi de 61,5% e 31,2%, respectivamente. Embora a prevalência de hipercolesterolemia fosse semelhante entre homens e mulheres (58,9% e 63,6%, respectivamente), a hipertrigliceridemia foi quase duas vezes mais frequente em homens (40,9% vs 23,0%).¹⁰

Em paralelo à epidemia de obesidade e ao rápido envelhecimento populacional, a prevalência do diabetes *mellitus* também está crescendo no Brasil. O único estudo multicêntrico de base populacional para avaliar diabetes *mellitus* que utilizou testes sanguíneos foi conduzido em nove grandes cidades brasileiras entre 1986 e 1988 com uma amostra aleatorizada de 21.847 indivíduos dos 30 aos 69 anos e reportou uma prevalência de diabetes de 7,6%, sem diferenças entre os sexos.¹¹ Com base em dados obtidos a partir do estudo VIGITEL, com indivíduos mais jovens, a partir dos 18 anos, observou-se 24% de aumento na prevalência de diabetes auto-referido nos brasileiros de 2006 a 2013 (5,5% a 6,8%).¹² Já na avaliação basal dos dados do ELSA-Brasil (2008–2010), 20% dos adultos de 35 a 74 anos tinham diabetes *mellitus*, definido pela presença de diagnóstico prévio (auto-referido ou pelo uso de medicação) ou diabetes *mellitus* não diagnosticado (com base em valores de glicemia de jejum, ou teste oral de tolerância à glicose, ou hemoglobina glicada alterados).¹³

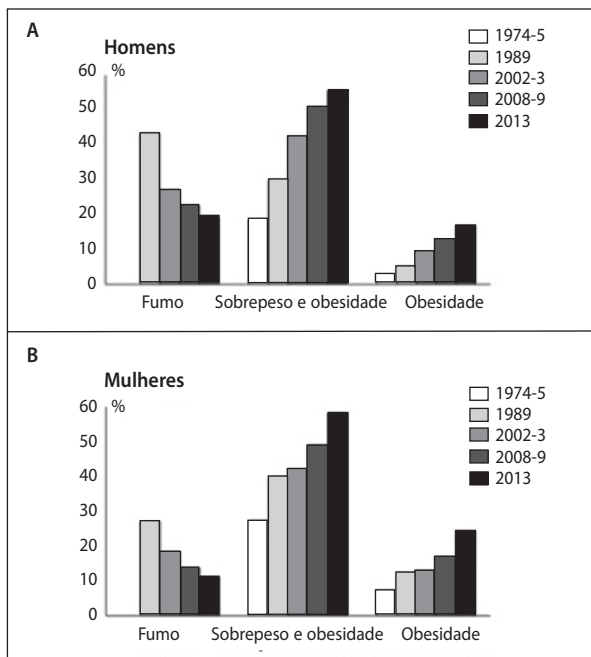


Figura 1. Prevalência de tabagismo, sobrepeso e obesidade (inclui IMC ≥ 25 kg/m²) e obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) em adultos, obtido de pesquisas de base populacional no Brasil de 1975 a 2013. Não há dados de tabagismo de 1974-1975.7 A, homens; B, mulheres. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; www.ibge.gov.br) e Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. IMC indica índice de massa corpórea.

Embora exista um grande número de estudos sobre a prevalência de fatores de risco cardiovasculares, muitos apresentam limitações por não serem representativos do país, ou pela ausência de confirmação laboratorial. O VIGITEL é uma das maiores fontes de informações, e embora seja um estudo realizado por telefone, foi realizado nas capitais estaduais. Inclui apenas dados autorreferidos de grandes cidades urbanas, que podem levar a viés de sub-reporte.

O estudo INTERHEART, braço latino-americano, indicou que a obesidade abdominal, dislipidemia, fumo, história de hipertensão e diabetes, falta de prática de exercícios físicos regulares correspondiam a mais de 86% do risco atribuível populacional para infarto do miocárdio na região.¹⁴ O braço brasileiro do INTERHEART incluiu 313 casos e 364 controles pareados por sexo e idade. O maior risco atribuível populacional observado foi para a relação ApoB/ApoA-1 (57,0%; IC 95%, 38,6%–73,4%), relação cintura-quadril (51,0%; IC 95%, 27,2%–74,4%), estresse permanente (43,8%, IC 95%, 25%–64,7%), hipertensão (43,2%; IC 95%, 35,4%–51,4%), e fumo (40,3%, IC 95%, 28,9%–52,8%).¹⁴ No estudo AFIRMAR (*Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil*), um estudo caso-controle, os fatores de risco independentes para infarto do miocárdio mostraram um padrão convencional (fumo, diabetes *mellitus*, obesidade central, entre outros) com forças de associação distintas.¹⁵ A maior parte dos fatores de risco descritos são evitáveis, preveníveis por meio de implementação de políticas adequadas. O estudo INTERSTROKE,¹⁶ que usou metodologia semelhante, demonstrou que em uma comunidade da região Sul do Brasil, a combinação de hipertensão arterial, fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda, presença de placa carotídea, tabagismo pesado, diabetes *mellitus* e abuso de álcool, baixos níveis de HDL-c e inatividade física explicavam 98,9% da incidência dos AVCs isquêmicos. De acordo com o estudo PURE (*Prospective Urban and Rural Epidemiological*) os comportamentos protetores no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (dieta saudável, atividade física regular, não fumar), são adotados menos frequentemente por populações vivendo em países de baixa e média renda.¹⁷ Esse mesmo padrão ocorre no Brasil, onde estudos mostraram maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares, principalmente o tabagismo, hipertensão e obesidade nos grupos socioeconômicos mais baixos.^{1,13,18}

Com relação à expectativa de vida no Brasil, observou-se de modo geral seu aumento ao nascimento de 1990 a 2015, mas com importante heterogeneidade entre os estados. A redução da mortalidade por doenças infecciosas foi o maior contribuinte para a maior expectativa de vida na maior parte dos estados do Norte e Nordeste. Já a redução da mortalidade por doenças cardiovasculares foi o maior contribuinte nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. No entanto, em homens, causas externas reduziram a expectativa em 17 dos 27 estados. Embora, as taxas de morte por doença isquêmica cardíaca (DIC) e doença cerebrovascular (DCV) ajustadas para a idade tenham declinado com o tempo, estas permanecem como as principais causas de morte no país e nos estados. Já as causas de morte prematura mudaram substancialmente, dos quadros diarréicos do 1º para o 13º lugar, e depois para 36º, respectivamente, enquanto a violência mudou do 7º para 1º e depois 2º lugares.¹⁹

Dessa forma, políticas públicas e atenção médica devem priorizar intervenções de saúde tendo como objetivo a prevenção e controle dos fatores de risco mais prevalentes em nosso meio.

TRATAMENTO DA OBESIDADE

O aumento do tecido adiposo se associa a um estado inflamatório crônico devido à infiltração de macrófagos e linfócitos neste tecido, modificando a síntese e liberação de citocinas que se associam à redução da sensibilidade à insulina.²⁰⁻²³ Assim, a obesidade está estreitamente ligada a distúrbios de carboidratos e de lipídios. Consequentemente, o tratamento da obesidade deve incluir não apenas a redução do peso isolada, mas atrelada a uma melhora metabólica ampla que se associe a diminuição do risco de complicações cardiovasculares.²⁴⁻²⁹ Além disso, na presença da obesidade e aumento da glicemia, vários metabólitos como produtos finais da glicação, redução de adiponectina, aumento de citocinas pró-inflamatórias e maior expressão de fatores pró-trombóticos se associam com disfunção endotelial, aterosclerose e eventos trombóticos.^{26, 30-33}

Assim, tendo em vista que a maioria das intervenções sobre a obesidade apresenta resultados apenas parciais na obtenção do peso ideal, torna-se relevante que os fármacos usados no seu tratamento possuam efeitos adicionais anti-hiperglicemiante, anti-inflamatório, antitrombótico, hipolipemiante, propiciem melhora da função endotelial e atenuem mecanismos de doença cardiovascular. Outro aspecto interessante relacionando obesidade e diabetes com doença cardiovascular é sua frequente associação com calcificação vascular.³⁴

Tem sido descrito nestes pacientes deficiência em algumas vitaminas (D e K2) que parece associada com maior calcificação vascular, ativação do sistema renina angiotensina e do sistema nervoso simpático.³⁵⁻³⁹

A obesidade e, particularmente, a concomitância de diabetes se associa com distúrbios no balanço de incretinas, que contribui para maior hiperlipidemia pós-prandial, distúrbios na saciedade e no metabolismo de glicose associada com comprometimento de uma diversidade de ações relevantes mediadas pelas incretinas sobre o sistema cardiovascular.⁴⁰⁻⁴³

Tratamento medicamentoso

Mesmo com a disponibilidade de alguns medicamentos mais seguros e efetivos nos últimos anos, o tratamento não farmacológico concomitante é fundamental e inclui dieta saudável e adequada aliada a um plano de atividade física individualizado.

De um modo geral, a perda de peso é mais frequentemente alcançada ao longo dos primeiros meses ou do primeiro ano de exposição aos fármacos e embora alguns sejam mais efetivos, eventos adversos são frequentes, limitando o tratamento em longo prazo. O grande avanço e a maior segurança nos últimos anos vieram com o uso de medicamentos anti-hiperglicemiantes como análogos GLP-1, permitindo o uso em longo prazo com manutenção de resultados e adicionando benefícios cardiovasculares.

Orlistate

Este inibidor da lipase gástrica e pancreática é um medicamento aprovado em nosso país para o tratamento da obesidade e deve ser prescrito na dose de 120 mg três

vezes ao dia junto às principais refeições. Orlistate inibe aproximadamente 30% da absorção de gorduras da dieta e possui eliminação predominantemente fecal.⁴⁴

Resultados favoráveis foram observados com o orlistate em estudo desenvolvido na Suécia, mostrando ao lado de perda de peso, melhora no perfil lipídico e glicêmico.⁴⁵ Mais recentemente, metanálise envolvendo 33 estudos randomizados mostrou perda de peso média de 2,12 kg e confirmou benefícios metabólicos, particularmente no perfil lipídico e de segurança.⁴⁶

Liraglutida

Este análogo do glucagon like peptide-1 (GLP-1) também foi aprovado no Brasil para a redução de peso em pacientes com índice de massa corpórea ≥ 27 kg/m² e ao menos um fator de risco adicional.^{47,48}

O medicamento deve ser administrado por via subcutânea em doses graduais até o alcance da meta de 3,0 mg, sendo a perda de peso dose-dependente. O fármaco produz saciedade e proporciona vários benefícios cardiovasculares, incluindo discreta, mas significante melhora no perfil lipídico.

Em estudo envolvendo 3731 pacientes não diabéticos com obesidade ou sobrepeso, duplo-cego controlado por placebo e com duração de 56 semanas, a exposição ao fármaco se associou a uma perda média de 8,4 \pm 7,3 kg de peso e no braço placebo a perda foi de 2,8 \pm 6,5 kg (diferença de 5,6 kg) [29].⁴⁸ O estudo mostrou que a exposição ao fármaco determinou perda de pelo menos 5% em aproximadamente 2/3 dos pacientes e superior a 10% em 1/3 dos pacientes. Além disso, confirmou vários benefícios cardiovasculares e metabólicos, como diminuição de biomarcadores inflamatórios, trombóticos e da sensibilidade à insulina. Benefícios no perfil lipídico também foram observados e o tratamento se mostrou seguro, sendo observados apenas alguns distúrbios gastrointestinais, principalmente náuseas no início do tratamento.⁴⁸ O fármaco foi testado em pacientes diabéticos para segurança cardiovascular e se mostrou não apenas seguro, mas reduziu o desfecho primário (morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular cerebral não fatais), bem como mortalidade cardiovascular e por todas as causas.⁴⁹

Lorcaserina

Este fármaco é um agonista do receptor 2C da serotonina. Embora ainda não comercializado no Brasil, dados de sua segurança cardiovascular e efetividade foram recentemente mostrados em estudos clínicos.^{47,50-52}

Resultados iniciais promissores em relação a perda de peso foram mostrados nos estudos BLOOM (*Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management*) e BLOSSOM, na dose de 10 mg em comparação ao placebo. Ambos estudos mostraram efetividade do fármaco na perda de peso em relação ao placebo, alcançando perda superior a 5% em aproximadamente metade da população e superior a 10% em aproximadamente 1/5 da população exposta ao tratamento com lorcaserina.^{47,50} Em 2018 foram apresentados os resultados do estudo CAMELLIA-TIMI 61 (*Cardiovascular and metabolic effects of lorcaserin in overweight and obese patients - thrombolysis in myocardial infarction 61*), estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a efetividade e, particularmente, segurança

cardiovascular da lorcaserina em 12.000 pacientes de alto risco cardiovascular e metabólico durante cinco anos.^{51,52} Desfechos cardiovasculares principais (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral) ocorreram de forma similar entre o grupo exposto à lorcaserina e ao placebo, após uma mediana de 3,3 anos.⁵² O tratamento ativo ainda reduziu modestamente a glicemia e incidência de novos casos de diabetes, diminuiu a pressão arterial, frequência cardíaca e triglicérides. O fármaco foi bem tolerado, não apresentou aumento significativo de valvopatias, mas foi descrito aumento de hipoglicemias.⁵²

Naltrexona/bupropiona

Esta combinação de dois agentes centrais (8 mg de naltrexona e 90 mg de bupropiona) possui aprovação nos EUA e Europa para tratamento da obesidade. A dose total diária recomendada é de 32 mg de naltrexona e 360 mg de bupropiona, com titulação gradual a cada três semanas. A despeito de resultados significativos na perda de peso, efeitos adversos como náuseas, convulsões, aumento da pressão arterial e infarto do miocárdio foram relatados com a exposição a esta combinação e dados de segurança cardiovascular ainda não foram plenamente estabelecidos.⁵³⁻⁵⁶

Fentermina/topiramato

A combinação da fentermina de liberação imediata com o topiramato de liberação gradual em uma pílula constitui outra associação de fármacos para o controle da obesidade ou sobrepeso. As opções de doses tem início com 3,75/23 mg ao dia e podem ser elevadas para 7,5/46 mg ou até 15/92 mg, respectivamente para fentermina/topiramato. Embora efetivas para a redução do peso e benefício metabólico a segurança cardiovascular ainda não foi estabelecida e não estão disponíveis no mercado brasileiro.^{47,50,57}

Sibutramina

Este medicamento é um inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina que aumenta os níveis endógenos de catecolaminas, promove saciedade por ação central e determina aumento no gasto energético. Com essas ações embora promova perda de peso, aumenta a pressão arterial, frequência cardíaca e não está indicado para paciente com história de doença cardiovascular. Foi retirado do mercado em vários países como EUA e Europa, mas permanece sendo comercializada no Brasil e alguns países latino-americanos. O estudo SCOUT envolveu mais de 10.000 participantes e mostrou após uma exposição média de três, quatro anos, aumento no desfecho primário de segurança cardiovascular do estudo, incluindo aumento nas taxas de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.⁵⁸

Tratamento cirúrgico

Cirurgias contemporâneas evoluíram bastante e hoje podem ser realizadas sob técnica laparoscópica, permitindo recuperação mais rápida, menor taxa de complicações e mortalidade.⁵⁹ Estes procedimentos cirúrgicos incluem Y de Roux bypass, gastrectomia Sleeve, banda gástrica ajustável e switch duodenal, mas estão associados com complicações nutricionais como deficiências vitamínicas e de proteínas, especialmente com as técnicas mais disabsorptivas. Por outro

lado, grande benefício nos distúrbios metabólicos foi também descrito, incluindo remissão ou redução da hiperglicemia em pacientes com diabetes, diminuição da pressão arterial e redução do colesterol.⁵⁹

Uma condição frequentemente encontrada em pacientes obesos com indicação de cirurgia bariátrica é a presença concomitante e muitas vezes não reconhecida de esteatohepatite não-alcoólica ou cirrose (NASH) em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica (NAFLD). A presença de cirrose representa um estágio avançado de doença hepática com necrose, inflamação e fibrose, associados com regeneração nodular e perda de arquitetura hepática, desenvolvimento de hipertensão portal e comprometimento na função sintética.⁶⁰ A concomitância de NASH em paciente obeso com indicação de cirurgia bariátrica constitui um dilema cada vez mais frequente para os cirurgiões considerando o delicado balanço entre o maior risco cirúrgico e possíveis benefícios que tem sido descritos, na esteatohepatite e mesmo cirrose.⁶¹ A escolha da técnica operatória para estes pacientes deve ser individualizada, bem como realizada preferencialmente em pacientes com escore da doença hepática não superior ao Child's A.⁶¹ Finalmente, a cirurgia metabólica, suas indicações e benefícios na prevenção e tratamento do diabetes tem merecido destaque.⁶²

TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS NO PACIENTE OBESO

As alterações lipídicas comumente apresentadas pelo paciente obeso podem ser definidas como "dislipidemia aterogênica", que é caracterizada por aumento no número de partículas, chamadas pequenas e densas, do LDL-C, níveis baixos de HDL-C e elevados de triglicérides (TG).⁶³

A dislipidemia aterogênica está fortemente associada com a doença cardiovascular. Essa condição de risco, porém, se reflete muito pouco, na estratificação através dos escores de predição e mesmo pela dosagem dos níveis de LDL-C, frequentemente, não muito elevados. A melhor variável para o reconhecimento da dislipidemia aterogênica é o colesterol não-HDL, que estima a quantidade de lipoproteínas aterogênicas circulantes no plasma, especialmente em indivíduos com TG elevados.⁶⁴

Intervenções de correção do estilo de vida, otimizando dieta e atividade física, com consequente perda de peso são a base das orientações terapêuticas para os pacientes obesos, mas o controle adequado da dislipidemia aterogênica frequentemente irá demandar terapia medicamentosa para alcançar as metas lipídicas adequadas à redução do risco cardiovascular desse perfil de pacientes.⁶⁵

DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA

A dislipidemia aterogênica corresponde a um espectro de anormalidades lipídicas qualitativas, que refletem perturbações na estrutura, metabolismo e atividades biológicas das lipoproteínas, e que são ocasionadas pela resistência à insulina.

Em primeiro lugar, a insulina normalmente suprime a lipólise em adipócitos, e assim a disfunção da sinalização à insulina, incrementa a lipólise, resultando em aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL). No fígado, AGL servem como substrato para síntese dos TG. Os AGL

também estabilizam a produção de apolipoproteína-B (apoB), a lipoproteína principal das VLDL, resultando em maior produção de VLDL.

Em segundo, a insulina normalmente degrada apoB através de vias PI3K-dependentes, e resistência à insulina, diretamente, aumenta a produção de VLDL. Terceiro, a insulina regula a atividade da lipase lipoproteica, responsável por regular a produção e ser o principal mediador da remoção de VLDL. Assim, a hipertrigliceridemia na resistência à insulina é resultante de ambos, do aumento da produção das VLDL e diminuição na sua remoção.

As VLDL, por sua vez, são metabolizadas em lipoproteínas remanescentes e em LDL pequenas e densas. Os TG das VLDL são transferidos para a HDL pela enzima transportadora, a CETP, na troca por ésteres de colesterol, resultando em HDL-ricas em TG e partículas de VLDL-ricas em ésteres de colesterol. As HDL-ricas em TG são o melhor substrato para a lipase hepática, sendo, então, retiradas rapidamente da circulação, diminuindo a quantidade de partículas de HDL participantes do transporte reverso do colesterol vascular.

Assim, no fígado dos pacientes com resistência à insulina, o fluxo de AGL é elevado, a síntese e armazenamento de TG está aumentada, sendo o excesso de TG secretado como VLDL. Esse aumento das VLDL, consequência direta da resistência à insulina, caracteriza a dislipidemia aterogênica e está associado com incremento no estresse oxidativo e disfunção endotelial, reforçando as vias de natureza pro-inflamatória da doença aterosclerótica.⁶⁶

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Como recomendado em diretrizes, uma vez otimizadas as medidas de correção de estilo de vida, e com base no risco individual estratificado, o que invariavelmente, no paciente obeso portador de dislipidemia aterogênica, contempla risco intermediário ou alto risco cardiovascular em 10 anos, devemos indicar o tratamento medicamentoso.

Os objetivos iniciais do tratamento visam a redução dos níveis de LDL-C (meta primária) e do colesterol não-HDL (meta secundária). As estatinas são os fármacos de escolha, pois representam a terapia mais validada por estudos clínicos na diminuição de eventos cardiovasculares.

Para os pacientes de risco intermediário, o tratamento da dislipidemia visa reduções percentuais entre 30% e 50% nos níveis de LDL-C (com metas de LDL-C abaixo de 100 mg/dL e colesterol não-HDL abaixo de 130 mg/dL); e para aqueles pacientes de alto risco, as reduções percentuais são de 50% no LDL-C (com metas de LDL-C abaixo de 70 mg/dL e do colesterol não-HDL abaixo de 100 mg/dL).

Estatinas são consideradas a classe mais efetiva na redução do LDL-C com mínimas interações com outros fármacos e efeitos colaterais, que levem à interrupção do tratamento. Dependendo da dose e da estatina utilizada as reduções do LDL-C podem ultrapassar 50% em relação ao nível basal, e aumentos entre 5% a 10% no HDL-C e diminuições de até 30% nos TG e de até 39% no VLDL-C, podem ser alcançados, sendo mais efetivas as estatinas de maior meia vida plasmática. Os efeitos adicionais ou pleiotrópicos das estatinas estão implicados com ações muito favoráveis sobre a inflamação, função endotelial e eventos cardiovasculares.

Nos pacientes cuja meta de LDL-C não tenha sido alcançada com doses adequadas de estatinas, a associação com ezetimiba pode ampliar as reduções do LDL-C. As estatinas podem, ainda, ser associadas, de forma segura, com os fibratos, especialmente fenofibrato, quando as metas de colesterol não-HDL ou mesmo de TG, não foram alcançadas. Essas associações, no geral, são bem toleradas pelos pacientes. Para pacientes com TG elevado e HDL baixo, o ácido nicotínico, se bem tolerado, pode configurar uma opção terapêutica.⁶⁷

Para pacientes de alto risco com TG persistentemente elevado, o uso de ácido ômega-3 eicosapentaenoico (EPA) altamente purificado e em alta dose, demonstrou reduzir o risco de eventos cardiovasculares.⁶⁸

Assim, o tratamento das dislipidemias no paciente obeso é recomendado na evolução desse perfil de pacientes, onde múltiplos fatores fisiológicos, bioquímicos, metabólicos e clínicos, estão interconectados e diretamente relacionados com aumentos substanciais no risco de diabetes, de doença aterosclerótica cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

CONFLITOS DE INTERESSE

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

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. FF e MCI revisaram a literatura e escreveram o texto. HTX revisou o texto.

REFERÊNCIAS

- Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian healthsystem: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778–97.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949–61.
- Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores e Dados Básicos - Brasil, 2012. www.datasus.gov.br/idb. Acesso Novembro 20, 2018.
- Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, de Castro IR, Cannon G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public Health Nutr*. 2011;14(1):5–13.
- Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975-2003. *Am J Public Health*. 2007;97(10):1808–12.
- Mielke GI, Hallal PC, Malta DC, Lee IM. Time trends of physical activity and television viewing time in Brazil: 2006-2012. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:101.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: 2014.
- Martinez TL, Santos RD, Armaganijian D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80(6):635–8.
- de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13:1198.
- Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA- Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):68–75.
- Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509–16.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilante 2013. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigilante-20-04-ok.pdf>. Acesso Novembro 20, 2018.
- Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fátima Sander Diniz M, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:123.
- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, INTERHEART Investigators in Latin America, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115(9):1067–74.
- Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, AFIRMAR Study Investigators, et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003;146(2):331-8.
- Mallmann AB, Fuchs SC, Gus M, Fuchs FD, Moreira LB. Population-attributable risks for ischemic stroke in a community in South Brazil: a case-control study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35680.
- Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, PURE Investigators, et al. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *JAMA*. 2013;309(15):1613–21.
- Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Duncan BB, Andrade Lotufo P, Araújo Nobre A, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127382.
- França EB, Passos VMA, Malta DC, Duncan BB, Ribeiro ALP, Guimarães MDC, et al. Cause-specific mortality for 249 causes in Brazil and states during 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Population Health Metrics*. 2017;15(1):39.
- Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113-27.
- Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2017;80(2):101-5.
- Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:261-86.
- Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1009-23.
- Unamuno X, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Becerril S, Fruhbeck G, Catalan V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):e12997.
- Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. *Int J Inflamm*. 2011;2011:376909.
- Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras(1992)*. 2015;61(1):72-80.
- Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation:

epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:678159.

28. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R113-27.
29. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med*. 2008;21(6):562-8.
30. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
31. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):255-61.
32. de Carvalho MH, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.
33. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):663-84.
34. Lee SY, Chang HJ, Sung J, Kim KJ, Shin S, Cho IJ, et al. The impact of obesity on subclinical coronary atherosclerosis according to the risk of cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(7):1762-8.
35. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grubler MR, Verheyen N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7454376.
36. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(2):163-9.
37. Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, Allen AM, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell*. 2014;159(6):1404-16.
38. Oigman W, Neves MFT. Sistema renina-angiotensina e hipertrofia ventricular esquerda. *Rev Bras Hipertens*. 2000;3:261-7.
39. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine*. 2006;29(1):109-17.
40. Joao AL, Reis F, Fernandes R. The incretin system ABCs in obesity and diabetes - novel therapeutic strategies for weight loss and beyond. *Obes Rev*. 2016;17(7):553-72.
41. Szmítka PE, Leiter LA, Verma S. The incretin system and cardiometabolic disease. *Can J Cardiol*. 2010;26(2):87-95.
42. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens D, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917-25.
43. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Lewis GF. New and emerging regulators of intestinal lipoprotein secretion. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):608-15.
44. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The Lancet*. 2007;369(9555):71-7.
45. Lindgärde F. The effect of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients: the Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med*. 2000;248(3):245-54.
46. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Reiner Ž, Kovanen PT, Simental-Mendía M, Bianconi V, et al. Effect of orlistat on plasma lipids and body weight: A systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2017;122:53-65.
47. Faria AM, Mancini MC, Melo ME, Cercato C, Halpern A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacologia da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(6):516-29.
48. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krompf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
49. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
50. Mahgerefteh B, Vigue M, Freestone Z, Silver S, Nguyen Q. New drug therapies for the treatment of overweight and obese patients. *Am Health Drug Benefits*. 2013;6(7):423-30.
51. Bohula EA, Scirica BM, Fanola C, Inzucchi SE, Keech A, McGuire DK, et al. Design and rationale for the Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients-Thrombolysis in Myocardial Infarction 61 (CAMEL-LIA-TIMI 61) trial. *Am Heart J*. 2018;202:39-48.
52. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, Inzucchi SE, Kuder J, Im K, et al. Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1107-17.
53. Verpeut JL, Bello NT. Drug safety evaluation of naltrexone/bupropion for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(6):831-41.
54. Tek C. Naltrexone HCl/bupropion HCl for chronic weight management in obese adults: patient selection and perspectives. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:751-9.
55. Yanovski SZ, Yanovski JA. Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA*. 2015;313(12):1213-4.
56. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, Wadden T, Buse JB, Bakris G, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(10):990-1004.
57. Mahgerefteh B, Vigue M, Freestone Z, Silver S, Nguyen Q. New drug therapies for the treatment of overweight and obese patients. *Am Health Drug Benefits*. 2013;6(7):423-30.
58. 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*. 2010;363(10):905-17.
59. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(3):160-9.
60. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
61. Goh GB, Schauer PR, McCullough AJ. Considerations for bariatric surgery in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(28):3112-19.
62. Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic Surgery: Weight Loss, Diabetes, and Beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):670-87.
63. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation*. 1997;95(1):1-4.
64. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidaemia and coronary risk: a case control study. *Diab Vasc Dis Res*. 2010;7(3):204-12.
65. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Spósito AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 Suppl 1):1-20.
66. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of Medical Research* 2005;36(3):232-40.
67. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afíune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(1 Supl.2):1-76.
68. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, REDUCE-IT Investigators, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22.