MESTRADO EM CONTROLO DE QUALIDADE – 98/01

FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

ESTUDO DA OBESIDADE NO ADULTO. EFEITO DA DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO NO PESO, SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO, HEMODINÂMICA E PERFIL BIOQUÍMICO

ROSA MARIA VILARES ARAÚJO DOS SANTOS

MESTRADO EM CONTROLO DE QUALIDADE – 98/01
FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
U. P.
BIBLIOTECA
Data 05/04/2004
Reg. 2560
Cota

FFM
SAN

ESTUDO DA OBESIDADE NO ADULTO. EFEITO DA DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO NO PESO, SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO, HEMODINÂMICA E PERFIL BIOQUÍMICO

ROSA MARIA VILARES ARAÚJO DOS SANTOS

ESTUDO DA OBESIDADE NO ADULTO. EFEITO DA DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO NO PESO, SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO, HEMODINÂMICA E PERFIL BIOQUÍMICO

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em Controlo de Qualidade (Área de Água e Alimentos)

Orientador:
Professora Doutora Elisabeth Molnar Bayer Castro
Co-orientador:
Professor Doutor António Alberto Falcão de Freitas

Porto 2001

Trabalho de dissertação apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, para obtenção do grau de mestre em Controlo de Qualidade na área científica de Água e Alimentos

(Despacho n.º 12 226 / 98, D.R. n.º 162, II Série 16/07/98)

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Elisabeth Molnar Bayer Castro, como orientadora deste trabalho pelo seu empenho e dedicação porque o que aprendi ela teve a paciência de mo ensinar.

Ao Professor Doutor António Alberto Falcão de Freitas, como co-orientador deste trabalho agradeço-lhe pelo seu inestimável contributo, empenho e dedicação que em todos os momentos dedicou na orientação de todos os meus trabalhos. Gostaria ainda de lhe prestar homenagem pelo contributo que dá à Medicina e em particular na área do Sistema Nervoso Autónomo. É de facto um "HOMEM" que faz e ajuda a construir a Ciência Médica.

Ao Mestre João Freitas, o meu muito obrigado pelo seu "Saber" que é imenso, pelo estímulo, ajuda, dedicação e empenho que em todos os momentos deste trabalho esteve presente e foram muitos.

Ao Professor Doutor Mário Alberto Espiga de Macedo, agradeço o seu empenho, estimulo e amizade que sempre estiveram presentes, mesmo muito antes deste trabalho.

Ao Professor Doutor Agostinho Monteiro, agradeço-lhe a sua disponibilidade e Saber que doou a este trabalho, e, também pela sua amizade.

À Professora Doutora Irene Rebelo, com um sentimento de eterna gratidão que lhe digo tão somente "MUITO OBRIGADA" por tudo.

À Dr.ª Maria Helena Ramires, porque para além do privilégio de a ter como minha amiga, é também responsável pela minha entrada neste mestrado.

Agradeço a todos os que comigo colaboraram no Centro de Estudos da Função Autonómica "Corino de Andrade" do Hospital de São João, aos Dr. Mário Jorge Carvalho, Enfermeira Maria Emilia Teixeira Diegues e técnica Virginia Figueiredo. A todo o pessoal médico, de enfermagem e auxiliar do serviço de Medicina 2 do H.S.João pela sua colaboração. Um agradecimento particular à Dr.ª Inês Garcia pela sua "veia/mão" artística, que compôs a imagem da capa.

Os meus agradecimentos aos funcionários(as) dos Laboratórios de Hematologia e Bioquímica do H. S. João, em particular às Dr.ª Margarida Faria e Dr.ª Emilia Patricio.

Agradeço às Professoras Doutoras Natércia Teixeira, Georgina Silva e Alice Santos Silva do Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por me terem proporcionado o apoio incondicional dos seus conhecimentos técnicos e científicos, e à Dr.ª Laura Pereira pela sua disponibilidade e colaboração.

Agradeço a todas as pessoas que estiveram directa ou indirectamente envolvidos(as) neste trabalho, em particular aos participantes que foram voluntários neste estudo.

Com emoção agradeço às pessoas de quem mais gosto, meu marido, meu pai e irmãos pelo tempo, carinho e amor que me deram para que eu chegasse até aqui.

E, dedico este trabalho à pessoa que tudo merece porque me ensinou a "Ser"

À minha Avó Inês.

Este trabalho foi efectuado no Centro de Estudos da Função Autonómica do Hospital de São João - Porto e Laboratório de Bioquímica da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

INTRODUÇÃO 12

ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE 14

Classificação Etiológica da Obesidade 14

Obesidade e genética 15

Obesidade por alterações do balanço nutricional 16

Obesidade por alterações neuroendócrinas 16

Obesidade secundária a alterações neuroendócrinas 17

Obesidade e hábitos alimentares 17

Obesidade por inactividade física 18

Obesidade secundária a terapêuticas drogas 18

Obesidade e Sócio-Demografía 18

Custos Directos e Indirectos da Obesidade 19

Alterações do Comportamento Alimentar Associados à Obesidade 20

DEFINIÇÃO E TIPOS DE OBESIDADE 21

Obesidade Andróide e Obesidade Ginóide 22

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS AFECTADOS PELA OBESIDADE 25

Parâmetros Antropométricos e Métodos de Avaliação 25

Métodos indirectos 25

Métodos directos 27

Densitometria 27

Medição da Água Corporal Total 27

Medição do Potássio Corporal Total 27

Técnica de Pesagem Hidrostática 28

Técnicas de Condução Eléctrica 28

Impedância Bioeléctrica 28

Outras Metodologias 29

CO-MORBILIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE 30

Hipertensão 30

Diabetes Mellitus 31

Aterosclerose 31

Doenças Cardiovasculares 33

Doenças Cerebrovasculares 33

Parâmetros Hemodinâmicos e do Sistema Nervoso Autónomo 33

Parâmetros hemodinâmicos 33

Variabilidade da frequência cardíaca 35

Variabilidade da pressão arterial 36

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SUSCEPTIVEIS DE SEREM ALTERADOS COM O ESTILO DE VIDA 37

Homocisteína 37

Lípidos Plasmáticos 39

Ácidos gordos 39

Lipoproteínas 39

Apolipoproteína E 42

Lipoproteína (a) 42

Apolipoproteína A 42

Apoliproteína B 42

Colesterol Total 43

Colesterol das Lipoproteínas de Alta Densidade - (HDL-c cholesterol high density lipoprotein) 44

Colesterol das Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL-c Low Density Lipoprotein) 45

Triglicerídeos 45

Parâmetros Neuro-Hormonais e Hormonais 46

Neuropeptídeo Y 47

Leptina 48

Catecolaminas Plasmáticas: Adrenalina, noradrenalina 52

OBJECTIVOS 55

MATERIAL E MÉTODOS 55

Amostragem 55

Manobras (intervenções) efectuadas para análise hemodinâmica e do SNA 56

Avaliação do sistema nervoso autónomo 56

Cálculo não invasivo dos parâmetros hemodinâmicos 56

Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial 57

Cálculo do ganho espontâneo do baroreceptor arterial 57

Colheitas de sangue 57

Análise das catecolaminas plasmáticas: adrenalina, noradrenalina 58

Determinação da glucose 58

Determinação do ácido úrico 58

Determinação das proteínas totais, cálcio, fósforo e magnésio 59

Determinação da γ GT 59

Determinação do sódio e potássio 59

Determinação do colesterol total 59

Determinação das HDL 59

Determinação das LDL 59

Determinação dos triglicerídeos 60

Determinação das Apolipoproteínas A-I 60

Determinação das Apoliproteínas B 60

Determinação da Lipoproteína (a) 60

Determinação do status antioxidante total 60

Determinação da peroxidação lipídica 60

Determinação da Vit. B12 61

Determinação dos Folatos 61

Determinação da homocisteína 61

Determinação da hemoglobina 61

Determinação do hematócrito (volume globular) 61

Determinação de reticulócitos 61

Determinação de plaquetas 62

ANEXO 63

RESULTADOS 70

DISCUSSÃO 88

CONCLUSÕES 96

BIBLIOGRAFIA 98

FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO BIBLIOTECA

Nesta dissertação foram utilizados trabalhos e resultados que foram apresentados em comunicações orais, pósteres e editados em forma de resumo. São mencionados os trabalhos efectuados desde o início deste mestrado (1998).

Effect of a standard meal on hemodynamics in autonomic dysfunction. R..M. Santos, M Carvalho, Freitas, João; Meiracker, Anton; , Boomsma, Frans; Man in 'T Veld, Aric; Falcão de Freitas, António. J. Hypertension 1998; 16 (supl. 2): S277.
Efeito de refeição padronizada em doentes com disfunção autonómica. R.M. Santos, M Carvalho, Freitas, João; Meiracker, Anton; , Boomsma, Frans; Man in 'T Veld, Aric; Falcão de Freitas, António. Ver Port. Cardiol 1998; 17 (supl. I): pag. I-74.
Obesidade e hipertensão. Importância da modificação dos estilos de vida. R.M. Santos, M.E. Macedo, A. Monteiro, J. Freitas, C. Marujo, A Falcão De Freitas. Rev Port Cardiol 1999; 18 (Supl II): II-86.
Hypertension and obesity. Influence of life style modification. R.M. Santos, M.E. Macedo, A. Monteiro, J. Freitas, C. Marujo, A Falcão De Freitas. Am J Hypert 1999: 12, part II: pag. 73A.
Obesity, high blood pressure and autonomic nervous system. R.M. Santos, J. Freitas, MJ Carvalho, M.E. Macedo, A Falcão De Freitas. Am J Hypert 1999: 12, part II: pag. 73 A.
Influence of life style in patients with hypertension and obesity. R.M. Santos, M.E. Macedo, J. Freitas, C. Marujo, A. Monteiro, A Falcão De Freitas. J Hypertension 1999; 17 (suppl 3): S52.
Role of autonomic nervous system in postprandial hypotension in familial amyloidotic polyneuropathy. R. M. Santos, M. Carvalho, A.Meiracker, F. Boosmsa, J. Freitas,A Man In't Veld e A. Falcão de Freitas.Clin Auton Res1999; 9: 4: 228.
Autonomic nervous system and hemodynamic profile in the overweight. R. M. Santos, J. Freitas, M Carvalho, ME Macedo e A. Falcão de Freitas. Clin Auton Res 1999; 9: 4: 240.
Obesidade e Hipertensão - O Papel do sistema nervoso Autónomo. R.M Santos, ME Macedo, J Freitas, A Monteiro, M Carvalho e A Falcão de Freitas. Rev Port Cardiol 2000; 19 (III): 102.
Clusters in obese with hypertension. R.M Santos, ME Macedo, J Freitas, A Monteiro e A Falcão de Freitas. Am J Hypertension 2000; 13, nº4, part II: 254 A.
Efeito da dieta e exercício físico em alguns marcadores de risco cardiovascular. Rosa Maria Santos, João Freitas, Mário Espiga de Macedo, Agostinho Monteiro, Maria João Lima, Emilia Teixeira, Elisabete Castro, Falcão de Freitas. Rev Port Cardiol 2001; 20 (IV): 88.
Efeito de refeição padronizada em doentes com disfunção autonómica. Rosa Santos, Mário Jorge de Carvalho, João Freitas, Anton Meiracker, Frans Boosmana, Arie man In't Veld, A.Falcão de Freitas. XIX Congresso Português de Cardiologia, Vilamoura, 15 a 18/03/98 (comunicação oral).
Effect of a standard meal on hemodynamics in autonomic dysfunction. Santos Rosa ; Carvalho,Mário; Freitas, João; Meiracker, Anton; , Boomsma, Frans; Man in 'T Veld, Arie; Falcão de Freitas, António. Amsterdam 10/06/98 póster)
Obesidade e hipertensão. Importância da modificação dos estilos de vida. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. V Reunião da Associação Portuguesa de Hipertensão. Caminha 30-31/01/99 (póster).
Obesidade , hipertensão e sistema nervoso autónomo. R.M. Santos, J Freitas, MJ Carvalho, ME Macedo, A Falcão de Freitas. Reunião de serviço, 4 Fevereiro de 1999
Obesidade e hipertensão. Importância da modificação dos estilos de vida. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. XX Congresso Português de Cardiologia. Vilamoura 11-14/04/99 (poster).
Hypertension and obesity. Influence of life style modifications. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. 13th Scientific Meeting of the American Society of Hypertension. 14 a 17 de Maio 1999. Nova York; USA (póster).
Influence of life style in patients with hypertension and obesity. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. 9th European meeting on Hypertension. 11 a 15 de Junho de 1999. Milan, Italy. (poster).
Nutrição do doente neurocirurgico (conceitos básicos e sua aplicação). Perspectiva Actuais no Cuidar do Doente Neurocirurgico. Neuro-Oncologia. Porto,15 e 16 de Outubro de 1999 (comunicação oral).
Obese hypertensive improvement with life style modification. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. International Symposium on Obesity and Hypertension. Genetics and Molecular Mechanisms. 28 a 30 de Novembro de 1999. Berlin- Germany (poster).
Clusters in obese with hypertension. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. International Symposium on Obesity and Hypertension. Genetics and Molecular Mechanisms. 28 a 30 de Novembro de 1999. Berlin- Germany (poster).

Factores de risco cardiovasculares em doentes hipertensos com obesidade. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. Sexto Congresso da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; Terceiro Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e alimentação. Porto 25 a 27 de Novembro de 1999 (comunicação oral).

Obesidade e hipertensão. Importância dos estilos de vida. Rosa Santos; A.Monteiro; M.E.Macedo; J Freitas; C. Marujo; A.Falcão de Freitas. Sexto Congresso da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; Terceiro Congresso da Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e alimentação. Porto 25 a 27 de Novembro de 1999 (comunicação oral).

Agregação familiar em doentes com obesidade e hipertensão arterial. R Santos, M Espiga de Macedo, J Freitas, A Monteiro, C Marujo e A Falcão de Freitas. VI Reunião da Associação Portuguesa de Hipertensão. 4 a 6 de Fevereiro de 2000 - Tomar (oral).

Obesidade e Hipertensão - O Papel do sistema nervoso Autónomo. R.M Santos, ME Macedo, J Freitas, A Monteiro, M Carvalho e A Falcão de Freitas. XXI Congresso Português de Cardiologia. 9 a 12 de Abril de 2000 - Vilamoura (poster)

Clusters in obese with hypertension. R.M Santos, ME Macedo, J Freitas, A Monteiro e A Falcão de Freitas. XVth Scientific Meeting of the American Society of Hypertension, 16 a 20 de Maio de 2000 - Nova York (poster).

Efeito da dieta e exercício físico em alguns marcadores de risco cardiovascular. Rosa Maria Santos, João Freitas, Mário Espiga de Macedo, Agostinho Monteiro, Maria João Lima, Emilia Teixeira, Elisabete Castro, Falcão de Freitas. XXII Congresso Português de Cardiologia, 9 a 11 de Abril de 2001-Vilamoura (póster).

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

ADN- Ácido desoxirribonucleico

AN- Anorexia Nervosa

Apo B- Apolipoproteína B

Apo E- Apolipoproteína E

Apo(a)- Apolipoproteína (a)

BN- Bulimía Nervosa

DC- Débito Cardíaco

Cd- Densidade Corporal

DCV- Doenças Cardiovasculares

DM 2- Diabetes Mellitus tipo 2

ECG- Electrocardiograma

EU- Estados Unidos da América

FC- Frequência Cardíaca

Cg- Gordura Corporal

GR- Glóbulos Rubros

HDL- Hight density lipoprotein

HF- Alta Frequência

HGr- Receptor de Glucocorticóides Humano

HMG-CoA- Hidroxi-metilglutamil Coenzima A reductase

Homct- Homocisteína

IMC- Índice Massa Corporal

LCAT- Lecitina-colesterol aciltransferase

LDL- Low density lipoprotein

LF- Baixa Frequência

Lp(a)- Lipoproteína (a)

MAO- Monoamina Oxidase

NHANES- National Health and Nutrition Examination Survey

NO- Óxido Nítrico ou Monóxido de Azoto

OMS- Organização Mundial de Saúde

Pa- Perímetro da Anca

PA- Pressão Arterial

PAD- Pressão Arterial Diastólica

PAS- Pressão Arterial Sistólica

Pc- Perímetro da Cinta

POMC- Pró-opiomelanocortina

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

RVPT- Resistências Vasculares Periféricas Totais

SNA- Sistema Nervoso Autónomo

SNS- Sistema Nervoso Simpático

TAC- Tomografia Axial Computadorizada

TG- Triglicerídeos

TGP- Transamínase Glutâmica Pirúvica

TNF α- Factor de Necrosis Tumor Alfa

US$- Dólares

VLDL- Very low frequency lipoprotein

VLF- Very low frequency

NPY- Neuropeptídeo Y

INTRODUÇÃO

As primeiras referências aos efeitos nefastos da obesidade vêm da Grécia antiga, quando Hipócrates observou que indivíduos com grande quantidade de gordura estavam mais predispostos à morte súbita do que os seus congéneres mais magros. Outras escolas da época faziam também referência a este facto: Avicena (século XI) no seu "Cannon of Medicine" descreve como riscos associados à obesidade o aumento da incidência de tromboses, as alterações do sono, a infertilidade, a diminuição da libido e a morte súbita.

Porém as atitudes perante a obesidade variaram ao longo da história; na Idade Média, a obesidade era sinal de bem-estar e uma prerrogativa só destinada aos Barões, Lordes e Clero; (Ayres W., 1958) no período renascentista, pintores e escultores como Botticelli, Da Vinci e Rafael faziam a apoteose de uma mulher bem nutrida e bem constituída ou então Rubbens que pintava mulheres nuas curvilíneas, todos eles sugerindo a obesidade como admirável. No século XVIII, ser portador de um abdómen proeminente não era motivo de vergonha (Cobb I., 1951). No século XIX começa a haver sinais de mudança de atitude face à obesidade. Mas, é no século XX que é reforçada a ideia de que a obesidade se encontra associada ao risco de doença observando-se uma profunda mudança na forma como a obesidade é considerada esteticamente. É nos anos mais recentes que a obesidade é objecto de estudo da comunidade cientifica.

Os seres humanos, nas diversas fases do ciclo de vida, são o produto acumulado da interacção do património genético herdado dos seus progenitores, do macro-ambiente sócio-económico, cultural e educativo e do micro-ambiente individual, familiar e comunitário em que são concebidos, nascem, crescem, tornam-se adultos, reproduzem-se, envelhecem e morrem.

É com a reprodução que se assegura a manutenção da espécie. Se a saúde e a nutrição dos progenitores é apropriada e as condições do macro e micro-ambiente são favoráveis, os recém-nascidos nascem saudáveis e o seu peso é adequado para a idade gestacional. A expressão do potencial genético consegue-se, entre outras coisas, com a satisfação apropriada das necessidades básicas nutricionais, saúde, trabalho, lazer e vestuário.

Se durante a vida intra-uterina através da circulação utero-placentária o produto da concepção – feto, inicia as suas necessidades nutricionais; na vida extra-uterina as necessidades do recém-nascido satisfazem-se através dos alimentos disponíveis. Os lactantes que iniciam a alimentação com fórmulas artificiais têm mais problemas de excesso de peso que os alimentados com leite materno. Os filhos de pais obesos aceitam mais facilmente alimentos doces. Este comportamento é possivelmente condicionado por factores genéticos e é perceptível a partir do 6° mês, apresentando uma maior incidência de obesidade na idade adulta.

Nos primeiros anos de vida as necessidades calóricas são muito elevadas, baixam no período pré-escolar, e voltam a aumentar na adolescência estabilizando na idade adulta, para voltar a baixar na velhice. Estas alterações estão estreitamente relacionadas com o processo de crescimento e actividade física nas diferentes idades.

Através das análises situacionais, em que se estudam as condições de saúde e de nutrição das populações, é possível não só identificar populações com problemas, mas também as que apesar de viverem em ambientes similares, têm capacidades necessárias

para manter a altura, peso e composição corporal saudável e um adequado estado de saúde e nutrição.

Com a caracterização das necessidades básicas dos indivíduos nas diversas etapas do seu ciclo de vida, é possível identificar os ambientes e condições que favorecem e promovem, entre outras coisas, a manutenção de um peso saudável ou os desvios e factores que precipitam alterações que conduzem ao excesso de peso e obesidade.

Quando o processo de crescimento em altura e peso acontece nas distintas etapas de vida dentro dos parâmetros de variabilidade biológica aceitáveis, consegue-se uma relação harmoniosa entre altura e peso. O desequilíbrio desta relação, à custa de um excesso de peso, pode contudo não estar associado a alterações no compartimento lipídico. Se a situação é favorável e se verifica um aumento de peso superior ao considerado como saudável, inicia-se um processo que conduz à obesidade. Esta doença crónica, progressiva e recorrente, é caracterizada por alterações da composição corporal, com aumento do compartimento lipídico, de uma forma paulatina e ao longo do tempo. Estas alterações, devidas à ingestão excessiva de calorias ou ao menor gasto energético em relação ao metabolismo basal, têm como consequência repercussões nos níveis de saúde dos indivíduos e das populações. A obesidade, aparece frequentemente como um síndrome metabólico acompanhado de resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão.

A tríade epidemiológica, hóspede, agente e ambiente facilita a análise do excesso de peso/obesidade. A manutenção de um equilíbrio instável entre os indivíduos, hospedeiro, património genético, macro-ambiente social, económico, cultural e educacional e micro-ambiente familiar, incluindo a capacidade de aquisição e educação para a obtenção de alimentos disponíveis e acessíveis, determinam em última instância a possibilidade de manter um peso saudável. Esta situação é favorecida pela presença de múltiplos factores protectores do equilíbrio instável que incluem, entre outros, uma baixa susceptibilidade ao aumento de peso, a ingestão de refeições completas, suficientes, harmoniosas e apropriadas ao ciclo de vida e aos estados de gravidez e lactação; a actividade física regular e constante ao longo do ciclo de vida.

Há, no entanto, uma enorme variabilidade biológica dos indivíduos em relação ao armazenamento da energia; este facto está relacionado com a susceptibilidade individual e com o património genético.

As diferenças de consumo no metabolismo basal, responsável por 60 a 70% do gasto energético diário, têm provavelmente uma influência genética. Esta susceptibilidade genética, apesar de poligénica, pode ser reduzida através de alterações favoráveis quer no macro quer no micro-ambiente em que vivemos, de modo a modificar a situação existente quer a nível individual ou colectivo de forma de manter um peso saudável.

Nas últimas 4 décadas, e independentemente do património genético (Prentice & Jebb., 1995), as maiores disponibilidades de alimentos, a maior capacidade de compra e a actividade física têm sofrido mudanças. O crescimento e desenvolvimento sócio-económico e a industrialização estimularam e facilitaram a urbanização, o que propiciou a migração do campo para as cidades, aumentando as limitações para satisfazer as necessidades básicas. O enorme exercício físico desenvolvido nas tarefas agrícolas, foi substituído pela vida sedentária das cidades (Thomas R., 1999).

Todos os profissionais de saúde reconhecem que o peso excessivo e obesidade são um dos elementos que mais favorece o aparecimento de doença. Dos estudos efectuados o maior impacto da obesidade traduz-se em doença cardiovascular. As doenças cardiovasculares no nosso país são a doença com a maior taxa de mortalidade e a obesidade é um dos factores de risco para esta doença.

A vontade do indivíduo obeso em perder peso é fundamental, e para desenvolver essa vontade poderá ser decisivo a informação comprovada por dados epidemiológicos dos benefícios da perda de peso na saúde.

Procuramos neste trabalho demonstrar quais os parâmetros fisiológicos que se alteram beneficamente para o indivíduo com excesso de peso ou obeso por uma redução de superior a 5Kg.

ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

Define-se obesidade como acumulação excessiva de gordura numa magnitude tal que compromete a saúde.

Na origem da obesidade existem factores genéticos, psicossociais, culturais, nutricionais, metabólicos e endócrinos que lhe dão um caracter multifactorial.

Os Índios Pimas no Arizona e no México são um dos exemplos de interacção genética e ambiental, pois possuem a mais alta taxa de obesidade no mundo. Estudos efectuados demonstraram que as mulheres Pima de Arizona têm em média mais 10 Kg/m^2 e os homens mais 6 Kg/m^2 do que as mulheres e homens Pima do México onde vivem há mais de 400 anos, o que parece reflectir a importância de estilo de vida e actividade física (Esparza J. et al., 2000) .

Segundo a classificação de Bray existem muitos factores etiológicos associados ao aparecimento da obesidade.

Classificação Etiológica da Obesidade

- Obesidade genética: autossómica recessiva: síndrome de Bardet Bield, Ahlstrom, Cohem, Carpenter, ligada ao cromossoma X, cromossómicas: síndrome Prader Willi, síndrome Laurence Mond Bild, défice de leptina, mutação do receptor da leptina, mutação do gene precursor comum das endorfinas-pró-opiomelanocortina (POMC), mutação do gene da proconvertase (PC1), mutação do receptor da metacortina (MC4R).
- Obesidade por alterações do balanço nutricional
- Obesidade por alterações neuroendócrinas
- Obesidade e hábitos alimentares
- Obesidade por inactividade física

- Obesidade secundária a terapêuticas e drogas: psicotrópicos, glucocorticóides, anti-depressivos triciclicos, lítio, fenotiazidas, ciproheptadina, medroxiprogesterona, cirurgia hipotalámica.

A obesidade é uma doença crónica, frequentemente acompanhada de múltiplas complicações, como a *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, dislipidemías, alterações osteo-articulares, maior incidência de alguns tipos de cancro e mortalidade global.

Tem início por interacção entre factores genéticos, culturais e familiares. Existe uma clara tendência de os membros de uma família terem um Índice de Massa Corporal (IMC) similar, o que sugere que provavelmente os genes e o ambiente familiar contribuem para o desenvolvimento desta doença (Stunkard A. et al.,1986).

Lapidus et Peiris et al. (Lapidus L. et al., 1984), (Peiris N. et al., 1989) demonstraram que 25% da variação transmissível total é atribuída ao factor genético, 30% à transmissão cultural e 45% a outros factores ambientais não transmissíveis.

Obesidade genética

A obesidade é o resultado de complexas interacções entre múltiplos genes e o meio ambiente, (Bray G. et al.,1997). Bouchard C et al. (Bouchard C. et al., 1990) efectuaram estudos em gémeos com ambiente familiar idêntico e verificaram existir uma melhor correlação do IMC nos homozigóticos do que nos heterozigóticos. Verificou-se ainda que entre gémeos homozigóticos há uma similitude, além do IMC entre outros indicadores de composição corporal, da distribuição da massa gorda e da massa magra. Peiris et al. (Peiris N. et al., 1989) demonstraram a importância dos genes na distribuição do tecido adiposo, nomeadamente a maior influência genética na acumulação da gordura visceral em comparação com a subcutânea.

Existem vários genes indicados como possíveis responsáveis de alterações ou disfunções ligadas à obesidade: o gene da região hipervariável do gene da insulina (IGHvr), NA^+- K^+ ATPase (bomba de sódio e potássio), glu4 (transportador da glicose), HGr (receptor de glucocorticóides humano), ADN mitocondrial, o gene que codifica o TGP (transaminase glutâmico pirúvica), adenilato quinase, gene que expressa o factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e o Síndrome de Prader Will (Ohta T. et al., 1999). o gene que codifica a leptina e o seu receptor tem sido objecto de estudo (Zhang Y. et al. , 1994).

Leptina

A leptina é uma hormona segregada pelo adipócito e placenta (Campfield L., 1996), que faz aumentar o gasto energético e inibe as acções neurofisiológicas hipotalâmicas do neuropeptideo Y – o que leva ao aumento do apetite e à diminuição da termogénese . Esta hormona parece ter a capacidade de enviar sinais desde o tecido adiposo até ao hipotálamo no sentido da redução do apetite através da inibição da actividade do neuropeptideoY (Chen H. et al., 1996). Estudos efectuados em obesos, Bray et al. (Bray G. et al., 1997) descrevem a alteração dos sinais humorais, que funcionam como aferentes para a regulação do apetite a nível hipotalámico. O aumento da sensibilidade para o neuropeptideo Y (NPY) do núcleo paraventricular, condiciona o aumento do apetite, insulinémia, lipogénese, diminuição do metabolismo basal e do consumo de oxigénio; este aumento de actividade do NPY também condiciona um aumento do tónus

simpático que pode comprometer ainda mais a resistência à insulina e a génese doutros mecanismos diabetogénicos.

Em roedores foi demonstrado que a deficiência de leptina (ratos ob-ob) e a resistência a esta hormona (ratos db-db) desencadeiam obesidade. Contudo, não se conseguiu ainda confirmar se as mutações da leptina ou dos seus receptores têm algum significado na obesidade humana (Montague C. et al., 1997). Nos estudos efectuados em indivíduos obesos, os níveis de leptina no plasma e no líquido cefaloraquidiano encontram-se mais elevados, o que parece demonstrar uma maior resistência à acção da leptina. Contudo, estes resultados devem ser ponderados e reavaliados de modo a terem significado clínico.

Além dos efeitos genéticos na etiopatogenia e fisiopatologia da obesidade não podemos deixar de referir alguns aspectos metabólicos e endócrinos também, responsáveis pelo aparecimento da obesidade como: gasto energético reduzido, resistência à insulina, hiperinsulinismo compensatório, deposição excessiva de gordura visceral, hipercortisol funcional, hipogonadismo secundário, hiperactividade do sistema nervoso simpático, hiperleptinémia, hiper-estimulação do eixo hipófise-adrenal e actividade neurofisiológica aumentada do neuropeptideo Y.

Obesidade por alterações do balanço nutricional

O gasto energético nos indivíduos obesos é menor, o que leva ao armazenamento de energia sob a forma de gordura, fenómeno favorecido por termogénese inadequada (Harnack L. et al. , 2000) e menor resposta termogénica adrenérgica (Wilfley D. & Browenell K., 1986). Também a actividade física é um componente variável no balanço energético e parece ter um enorme sucesso quer no emagrecimento quer na manutenção do peso (Paffenbarger R. et al., 1986).

Obesidade por alterações neuroendócrinas

O aumento de peso origina uma maior resistência à insulina, o que se traduz por uma resposta inferior à esperada, com consequente diminuição na utilização de glucose. Contudo, surpreendentemente em alguns indivíduos verifica-se que antes de aumentarem de peso, apresentam uma maior predisposição ao aumento de massa corporal e uma maior sensibilidade à acção da insulina, embora os indivíduos que mantêm o seu peso estável são relativamente mais resistentes à acção da hormona. Dado que a resistência à insulina está aumentada nos indivíduos que tiveram aumento de peso, a resistência parece ser um mecanismo de adaptação que se traduz por uma consequência metabólica presente nos indivíduos obesos. A insulino-resistência está associada à hipertensão, diabetes, dislipidémias, cardiopatia isquémica e a uma maior actividade aterogénica em geral.

Todos estes grupos de acumulação de gordura podem ser divididos em:

1) Generalizada; 2) Andróide; 3) Visceral; 4) ginóide.

Nos casos de obesidade do tipo visceral, David et al. (David S. Ludwig et al., 1999) referem uma maior incidência do cancro do cólon que parece estar associada a múltiplos factores como o crescimento, alterações hormonais, maior ingestão de gorduras

saturadas, diminuição de ingestão de vegetais e fibras. Em relação às mulheres com obesidade abdominal é maior a frequência de carcinoma endometrial e da mama.

A hiperinsulinémia faz aumentar actividade simpática, situação que se encontra associada a um dos vários mecanismos que levam ao aparecimento de hipertensão nos obesos. Há também uma resposta positiva de secreção da hormona de corticotrofina, o que faz aumentar a produção de corticotropina, e que estimula a síntese e secreção de cortisol pelas glândulas supra-renais. Se, no obeso se produz por um curto espaço de tempo hipercotisolismo, também é verdade que no obeso está aumentada a depuração hepática de glucocorticóides, pelo que não existem formas clinicas do Síndrome de Cushing. Contudo, este "hipercotisolismo funcional" é suficiente para induzir diminuição do metabolismo basal e, de um modo independente levar a hiperinsulinémia. Esta hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal pode ser agravada por factores externos como a ansiedade, tabagismo, alcoolismo e de uma forma geral pela tensão emocional associada a estados psicológicos descritos como "derrota" ou "impotência", factores bem conhecidos e consequência dos estilos de vida característicos das civilizações ocidentais.

Os indivíduos com gordura acumulada a nível abdominal têm uma maior quantidade de receptores para glucocorticóides. Nos homens obesos, verifica-se uma diminuição do nível de testosterona e, em ambos os sexos há uma maior actividade da hormona de crescimento. Estas alterações hormonais favorecem a deposição abdominal da gordura. Pelo contrário, na mulher obesa existe tendência ao hiperandrogenismo, com níveis aumentados de testosterona livre devidos à diminuição da concentração da globulina transportadora dos esteróides sexuais; outra alteração é a produção periférica de estrogénios não cíclicos (estrona) favorecida pela actividade enzimática do tecido adiposo. Esta alteração associa-se à oligo-ovulação e infertilidade. Também está documentado sub-fertilidade por alterações da fase lútea.

O hiperinsulinismo compensatório tem como consequências a acumulação aumentada de gordura visceral, aumento da libertação de ácidos gordos livres até ao figado via sistema porta, alteração do perfil lipídico (diminuição das Hight Density Lipoprotein-cholesterol - Lipoproteína de Alta Densidade-colesterol (HDL-c), aumento das Low Density Lipoprotein-cholesterol- Lipoproteínas de Baixa Densidade-colesterol (LDL-c) e da Apolipoproteína B (apo B)), aumento da reabsorção de sódio e água, hipertensão arterial, intolerância aos hidratos de carbono, actividade aterogénica elevada e doença coronária prematura, aumento do risco de cancro da mama, endométrio e cólon.

Obesidade secundária a alterações neuroendócrinas

Síndrome hipotalámico, Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, ovários poliquísticos, pseudo-hipoparatiroidismo, hipogonadismo, défice da hormona do crescimento, insulinoma e hiperinsulinismo

Obesidade e hábitos alimentares

Bray (Bray G., 1998) observou que indivíduos obesos comem mais abundantemente e fazem menos refeições; estes indivíduos apresentam peso superior, valores mais altos de colesterol e alterações da tolerância aos hidratos de carbono. Os obesos tendem a abusar de alimentos ricos em gordura, cuja maior densidade energética favorece a sua deposição na forma de gordura corporal.

Cox et al. (Cox D. et al., 2000) demonstraram que os indivíduos que ingerem mais gorduras, o fazem com intervalos de tempo maiores e com maior abundância, o que tem como consequência uma redução no envio de sinais do aparelho gastrointestinal ao centro de controlo do apetite no cérebro, o que impede a inibição do apetite. De salientar, o papel fundamental que as proteínas e os hidratos de carbono desempenham nesta inibição de consumo.

Obesidade por inactividade física

A actividade física é menor nos obesos, tanto em adolescentes como em adultos, sendo consequentemente mais sedentários que os magros. O fenómeno da urbanização acompanhou-se de uma menor actividade física da população no seu conjunto, o que levou a alterações na alimentação desde a revolução industrial, o que constitui um factor adicional para explicar o aumento da obesidade e suas complicações na sociedade moderna.

Obesidade secundária a terapêuticas e drogas

Algumas drogas podem produzir aumentos ponderais, nomeadamente os glucocorticóides, anti-depressivos triciclicos (particularmente a amitriptilina), a ciproheptadina, fenotiazidas, progestagénios e o lítio. Também a nicotina do tabaco é referida como tendo efeitos na supressão do apetite; é conhecido o aumento de peso e o aumento da sensação de fome em ex-fumadores.

OBESIDADE E SÓCIO-DEMOGRAFIA

James (James W., 1996) verificaram existir uma maior prevalência de obesidade em países desenvolvidos, nomeadamente em grupos de menores recursos socio-económicos e de níveis educacionais mais baixos.

Em estudos em que as diferentes classes sociais estão representadas em todos os grupos etários, nos grupos de menor recursos sócio-económicos verifica-se uma maior incidência de crianças prematuras e de baixo peso à nascença e uma maior incidência de doenças cardíacas, tromboses, e alguns tipos de cancro na idade adulta. Em grupos sócio-económicos de menores rendimentos, verifica-se um aumento de alguns factores de risco, nomeadamente amamentação não materna, hábitos tabágicos, baixa actividade física, obesidade, hipertensão e dietas inadequadas. A dieta nestes grupos é composta habitualmente de carnes, leite inteiro, açucares, conservas, batatas e cereais e está associada a pouca ingestão de vegetais, frutas e pão integral. De referir que este tipo de dieta é pobre em nutrientes como cálcio, ferro, magnésio, folatos, e vitamina C, ao contrário do que se passa em grupos com mais elevado nível sócio-económico.

Num estudo multicêntrico (Scottish Office., 1993) efectuado nos grupos sócio-económicos mais desfavorecidos de países como a Escócia, Irlanda do Norte e no País de Gales, verificou-se existir uma menor ingestão de antioxidantes (β caroteno e vitamina C) o que parece traduzir-se numa maior incidência de aterogénese (Mann G., 1994) e baixo peso ao nascer (Koletzko B., 1994). Nestes países, também a ingestão de folatos é reduzida (< 400 μg/dia), o que induz homocisteinémia (factor de risco independente de doença coronária, trombose e doenças vasculares periféricas). Para

além disso, têm uma alimentação mais rica em ácidos gordos *trans*, com todos os seus efeitos nefastos.

James (James W., 1996) refere que em grupos sócio-económicos desfavorecidos há maior ingestão de sal que é uma das causas do aumento da pressão arterial (PA), baixo consumo de frutas que faz com que haja menor aporte de potássio. Estes autores referem ainda que quando ingeridos em grandes quantidades alimentos como sardinhas, arenque, salmão e leguminosas secas (nozes), limitam a morte súbita por arritmias cardíacas devido ao seu conteúdo em ácidos gordos de cadeias longas, n-3, dos quais os mais conhecidos são os ómega 3 (Hsu H., 2000), (Conner WE., 2000).

Kuskowka-Wolk et al. (Kuskowka-Wolk H. et al., 1993) associam os grupos sócio-económico mais baixos de países como Grã-Bretanha, Suécia e nos Estados Unidos com aumento de obesidade abdominal na mulher. James atribui esta alteração ao stress que, através de alterações do eixo hipotalamico-pituitária-adrenal, desencadeia aumentos de cortisol.

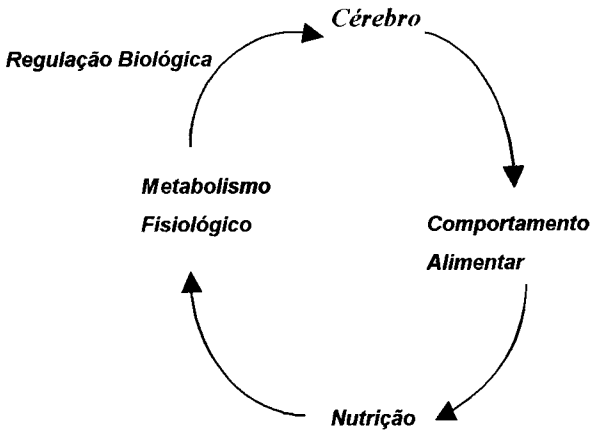

Fig.1 Esquema de como o apetite (comportamento alimentar) se encontra ajustado na regulação dos interesses biológicos e da adaptação ao ambiente (Blundell J. et al., 1992).

CUSTOS DIRECTOS E INDIRECTOS DA OBESIDADE

Os custos directos do tratamento de gestão da obesidade como doença nos sistemas nacionais de saúde apenas foram avaliados em alguns países. Dado que a metodologia entre países é diferente, a extrapolação de resultados torna-se difícil. As estimativas sugerem que nos países industrializados os custos totais variam entre 2 e 8% do total despendido com a saúde. Este valor representa a maior fracção dos custos da saúde, comparando por exemplo, com o que foram gastos no total da terapêutica para o cancro. O potencial impacto nos recursos em cuidados de saúde em países em desenvolvimento poderão ser ainda maiores. Os custos directos referidos relacionam-se com visitas ao médico de clinica geral, especialista, hospitalização e terapêutica (Seidell J. et al., 1998).

Os custos indirectos crescem com a perda de produtividade causada pelo absentismo, pensões de reforma e morte prematura (Brown B., 1998). Os custos pessoais referem-se a indivíduos obesos que são discriminados no seu emprego, e às companhias de seguros

que elevam os seus prémios conforme o grau de obesidade. Seidell et al. verificaram que indivíduos obesos podem ter diminuição de determinadas funções físicas, muitos deles têm que proceder a adaptações no emprego ou em casa, o que limita a sua qualidade de vida, e custos individuais acrescidos (Seidell J. et al., 1998).

Custos em cuidados de saúde baseados no IMC				
País	Ano	obesidade IMC	custos directos	% custos nos cuidados nacionais de saúde
US	1986	>29	US$39,3 biliões	5,5%
US	1988	>29	US$44,6 biliões	7,8%
Austrália	89/90	>30	AUD$464 milhões	>2%
Holanda	81/89	>25		4%
França	1992	>27		2%

Quadro 1 Custos em cuidados de saúde baseados no IMC

ALTERAÇÕES DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR ASSOCIADOS À OBESIDADE

Apesar de não se encontrar uma psicopatologia especifica, o obeso apresenta um sofrimento psicológico decorrente dos problemas relativos ao preconceito social com a obesidade e também com as características peculiares do seu comportamento alimentar (Rica V. et al., 1996). A presença frequente de alterações do comportamento alimentar em doentes obesos torna imprescindível o reconhecimento e diagnóstico clínico precoce dessas alterações (Spitzer R. et al. , 1992) , (Spitzer R. et al., 1993).

Os desvios do comportamento alimentar são doenças psiquiátricas caracterizadas por disfunções graves. Entre as mais graves existem duas categorias principais, a Anorexia Nervosa (AN) e a Bulimía Nervosa.

Na AN a recusa em manter um peso aceitável para a idade é a característica essencial do síndrome.

O termo Bulimía Nervosa (BN) vem do grego ("bous" que significa boi e "limos" que significa fome) o que quer dizer "uma fome tão grande que a pessoa poderia comer um boi. Na BN o aspecto central é a compulsão alimentar, isto é, a ingestão de grande quantidade de alimentos num curto intervalo de tempo, seguidos por comportamentos inapropriados, como a auto-indução do vómito. A característica comum a todas as alterações do comportamento alimentar é o facto dos doentes terem alterações da percepção da sua forma e do seu peso corporal.

A obesidade é em alguns casos responsável por alterações de comportamento, que pode desencadear episódios de bulimía -"obesidade reactiva".

Uma outra alteração do comportamento alimentar é o que se designa por alteração de Binge caracterizado por episódios de "binge eating". O estudo das suas características particulares e a sua diferenciação com a BN, por um lado e a obesidade no outro extremo ainda estão em estudo. Parece, no entanto, importante, esclarecer a confusão provocada pelas traduções utilizadas para o termo "binge eating". A tradução literal para o Português seria "farra ou orgia alimentar". Stunkard, no final da década de 50 (Stunkard A. et al.,1986), observou que alguns doentes obesos apresentavam um tipo de perturbação do comportamento alimentar semelhante a ataques bulímicos. Esta observação foi abandonada durante algum tempo até que na década de 80, alguns estudos, com doentes que procuravam tratamento para emagrecer confirmaram a hipótese inicial de Stunkard (Spitzer R. et al., 1993). Spitzer, (Spitzer R. et al., 1992) da universidade de Colômbia, propôs a hipótese de que esses doentes evidenciavam uma forma particular de alteração do comportamento alimentar diferente da BN, que denominou por Síndrome da Hiperalimentação Patológica, designação posteriormente substituída por Alteração da Compulsão Alimentar (ACA) e com os seguintes critérios de diagnóstico:

A- Episódios recorrentes de compulsão alimentar, caracterizado por:

- Comer num breve período de tempo (ex: num período de 2 horas) uma quantidade de comida considerada definitivamente maior do que a maioria das pessoas comeriam durante um período de tempo similar e em circunstâncias similares
- Sentimento de falta de controlo sobre episódios, (por exemplo, um sentimento de não conseguir parar ou controlar o que ou o quanto se está a comer

B. os episódios de compulsão alimentar estão associados a pelo menos 3 ou mais dos seguintes ítemes:

- Comer mais rápido que o usual, comer até se sentir inconfortavelmente "cheio", comer grandes quantidades de comida, sem se sentir com fome, comer sozinho por se sentir constrangido com a quantidade que está a comer, sentir-se decepcionado, deprimido, ou culpado após a "superingestão".

C. O episódio de compulsão alimentar provoca um marcante desconforto

D. Os episódios de compulsão ocorrem em média 2 vezes por semana durante 6 meses

E. O episódio de compulsão alimentar não está associado com o uso regular e inapropriado de comportamento compensatório (ex: tipo purgativo, jejuns ou exercício excessivo) e não ocorre exclusivamente durante o curso de anorexia nervosa ou bulimía nervosa.

Podemos considerar, de uma maneira geral, que os doentes com ACA, apresentam uma maior predisposição de características psicopatológicas que os aproxima aos doentes com alterações alimentares do que aos doentes com obesidade que não evidenciam este comportamento alimentar patológico.

DEFINIÇÃO E TIPOS DE OBESIDADE

Dado o número elevado de variáveis associados à obesidade há quem defina muito simplesmente obesidade como o excesso de gordura corporal, tendo como consequência o aparecimento de doença.

A obesidade resulta do aumento do tamanho ou do número de células adiposas do indivíduo; num indivíduo "normal" o número de células adiposas é da ordem dos 30 a 35 milhões, quando o indivíduo se torna obeso, estas células adiposas aumentam inicialmente em tamanho e posteriormente em número. Quando o indivíduo emagrece, as células adiposas diminuem em tamanho mas não em número, o que explica porque é que alguém que aumentou de peso tenha dificuldade em perdê-lo e tenha facilidade em recuperá-lo.

Tendo em conta múltiplos parâmetros, a obesidade é definida e classificada segundo:

- risco cardiovascular,
- estatura do indivíduo (homem ou mulher)
- idade do indivíduo
- situação neuro-hormonal à data da colheita dos dados
- património genético
- profissão
- etnia
- situação sócio-geodemográfica.

Em termos clínicos pode dizer-se que obesidade é definida como uma condição em que o indivíduo tem um IMC, superior a 25 Kg/m^2. O IMC ou Índice de Quetelet (como era designado anteriormente) é obtido pela divisão do peso em quilogramas e a altura ao quadrado (em metros). Existem outros métodos de determinação de obesidade que serão referidos posteriormente.

De acordo com as orientações internacionais existem dois tipos fundamentais de obesidade, baseado na expressão fenotípica do indivíduo.

Obesidade Andróide e Obesidade Ginóide

A obesidade andróide considerada mais característica do homem, pode ser avaliada de uma forma grosseira por observação visual, a sua expressão é um abdómen proeminente e anca estreita (forma de maçã). A obesidade ginóide mais característica da mulher associa-se a um abdómen estreito e anca mais proeminente (forma de pêra). Entre estas duas formas extremas de obesidade existem formas intermédias menos evidentes visualmente. Estas duas formas estão relacionadas com o risco cardiovascular. Estudos epidemiológicos demonstraram que a obesidade andróide se encontra associada a maior risco cardiovascular, doenças cerebrovasculares e alterações da viscosidade sanguínea.

Kochar (Kochar M., 1994) avalia o risco cardiovascular através da medição do perímetro da cinta e do perímetro da anca (em centímetros), este dado apresenta valor predictivo de doença cardiovascular quando a razão entre o perímetro da cinta e perímetro da anca é superior 0,85 no homem, e 0,75 na mulher. É actualmente aceite que existem dois níveis, a partir dos quais há elevação de risco de morbilidade e/ou mortalidade. O nível 1 é baseado na combinação da classificação do IMC$\geq$25 Kg/m^2 com a razão entre o perímetro da cinta/perímetro da anca (Pc/Pa $\geq$0,94 no homem e $\geq$0,80 na mulher). O nível 2 é baseado na classificação de obesidade IMC$\geq$30 Kg/m^2 em combinação com Pc/Pa. (Pc/Pa $\geq$1,02 no homem e $\geq$0,88 na mulher) (Han T., 1995)

	Nível 1 (zona de alerta para tratamento)	Nível 2 (zona de acção para tratamento)
	IMC≥25 Kg/m^2 **Perímetro cinta (cm)**	IMC≥30Kg/m^2 **Perímetro cinta (cm)**
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Quadro 2 Níveis de risco de morbilidade e/ou mortalidade cardiovascular, baseados no perímetro da cinta.

Para além deste método de classificação, a obesidade pode ser classificada baseada no IMC. Este índice, permite de uma forma fácil e com algum rigor a classificação de obesidade, o que na clinica traduz vantagens.

Índice massa corporal	**Classificação WHO**	**Descrição Popular**
IMC<18,5	Baixo peso	Magreza
18,5<IMC<24,9	---------	Normal, aceitável, saudável
25<IMC<29,9	Obesidade de grau 1	Excesso de peso
30<IMC<39,9	Obesidade de grau 2	Obesidade
IMC>40	Obesidade de grau 3	Obesidade mórbida

Quadro 3 Classificação de obesidade em classes, em função do IMC e a respectiva correspondência à descrição popular. (WHO Exp. Comm., 1995)

	IMC(Kg/m^2)	Obesidade classe	Risco de doença*, relativo a peso$^{\phi}$ normal e perímetro da cinta Homem ≤102 cm Mulher≤88 cm	>102cm >88cm
Baixo peso	<18,5		------	------
Normal$^{\phi}$	18,5-24,9		------	------
Excesso de peso	25,0-29,9		Aumentado	Alto
Obesidade	30,0-34,9	I	Alto	Muito alto
	35,0-39,9	II	Muito alto	Muito alto
Obesidade mórbida	≥40	III	Elevadíssimo	Elevadíssimo

Quadro 4 Classificação da obesidade por IMC, perímetro da cinta e risco de doenças associadas. (Obesity Education Initiative., 1998)

* Risco para a diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares

ϕ Aumento do perímetro de perímetro da cinta pode ser um marcador para o aumento do risco mesmo em pessoas com peso normal.

IMC	Doenças associadas	Risco
-25	Não	Muito baixo
-25	Sim	Baixo
25-30	Não	Baixo
25-30	Sim	Moderado
30-35	Não	Moderado
30-35	Sim	Alto
35-40	Não	Alto
35-40	Sim	Muito alto
+40		Muito alto

Quadro 5 Definição de risco utilizando o valor de IMC e a presença ou não de doenças associadas.

PARÂMETROS FISIOLÓGICOS AFECTADOS PELA OBESIDADE

Parâmetros Antropométricos e Métodos de Avaliação

Para o clínico, o termo obesidade está geralmente associado a excesso de gordura corporal. Na ausência de métodos directos e indirectos simples que permitem a quantificação da gordura corporal total, a investigação clínica usa normalmente índices que relacionam o peso corporal e a altura. O recurso a índices relativos ao peso corporal são reconhecidos como fundamentais desde o início da antropometria, isto é, desde que se começou a dar importância às dimensões do corpo e da sua relação com implicações médicas patológicas. Desde então vários índices têm sido descritos, de todos eles procurou-se obter um que fosse rigoroso, independente da altura, e que se correlacionasse com o peso (Ancel K. et al., 1972).

Métodos indirectos

Peso/Altura

Índice ponderal (Peso Kg/Altura^3 metros) (Livi R., 1987)

O peso (aproximadamente equivalente ao volume), tridimensional ou unidades cúbicas pode ser padronizado em dimensão uniliniar. Se o corpo tivesse as mesmas formas para as diferentes alturas, o peso tenderia a ser proporcional à altura ao cubo.

O índice ponderal ou seu similar, o Índice Roher (Peso /Altura^3) que foi um índice muito utilizado, não é o mais indicado como índice de avaliação antropométrica, porque a forma corporal não permanece constante com a altura. Florey (Florey C., 1970) sugeriu que este índice deveria ser usado apenas em indivíduos com determinadas características somáticas específicas, como sejam os indivíduos com aumentos excessivos de massa muscular.

Há cerca de século e meio atrás, Quetelet grande pioneiro da antropometria e da estatística estudou dois índices que diziam respeito ao crescimento, Peso /Altura^3 e Peso/Altura^2. Dos seus estudos concluiu que o que melhor se correlacionava com o peso e que não dependia da altura era o Peso/Altura^2. O Índice de Massa Corporal (IMC) ou Índice de Quetelet correlaciona-se com a adiposidade relativa e é independente da altura após os 21 anos (idade em que a altura está estabilizada) (Colliver J. et al., 1983).

O consenso deste índice não foi fácil porque havia dúvidas sobre como determinar a obesidade relativa. Nesta situação, a densidade hidrostática do corpo e as pregas cutâneas foram recomendadas como indicadores mais adequados (Benn R., 1971) , (Colliver J. et al., 1983). Durnin et al. (Durnin J. et al., 1968) demonstraram a fraca correlação que existe entre as determinações da densidade corporal e a medição das pregas cutâneas. Na realidade, a correlação sugere que a densidade corporal e a prega cutânea não são os parâmetros ideais. Estudos matemáticos permitiram verificar que só uma tinha significado em relação à adiposidade relativa. Este facto ficou também demonstrado quando foram sugeridos outros indicadores para a medição da adiposidade relativa tais como a composição total de potássio, balanço energético, balanço do azoto e reabsorção de gases inertes. Assim, foi consensual que a medição da obesidade relativa deveria ter uma máxima correlação com o peso e ser independente da altura. O IMC era o índice que melhor correlação tinha com o peso e era independente da altura (Benn R , 1971).

Segundo a WHO (WHO., 1998) e Seidell (Seidell J. et al., 1997), o peso e altura devem ser avaliados com os indivíduos descalços e apenas com a roupa interior. Este Comité recomenda para a avaliação das pregas cutâneas a utilização de lipocalibradores que exerçam uma pressão constante de 10±2 g/mm^2 em todas as medições até valores de 45 mm. Lipocalibradores Americanos e Britânicos foram comparados sistematicamente , não se tendo verificado diferenças entre eles.

A composição corporal em gordura subcutânea faz-se através da medição com lipocalibradores, que como já foi referido sendo todos eles de igual fiabilidade. A validade das medições depende mais da técnica usada do que dos aparelhos utilizados. A estimativa da composição corporal em gordura é baseada no conhecimento de que 50% da gordura corporal é subcutânea; a precisão diminui com o aumento da gordura corporal. Os locais indicados para estas medições são: a prega cutânea bicipital (abaixo da escápula), a prega cutânea supra-ilíaca (acima da crista ilíaca) e a prega cutânea tricipital, sendo esta a mais utilizada na clínica: localiza-se no ponto acima do músculo tricípede entre o ponto médio entre o acrómio e o olecrâneo na face posterior do braço. O braço deve estar na posição vertical, com o lipocalibrador colocado na posição paralela em relação ao braço (Fig. 2).

A B C D

Fig. 2 A-Prega cutânea tricipital; B-Prega cutânea bicipital; C-Circunferência do braço; D-Gordura subcutânea

Idade (anos)	Mulheres	Homens
18-19	12.2 (mm)	22.9 (mm)
20-24	11.3 (mm)	18.9 (mm)
25-34	11.5 (mm)	19.8 (mm)
35-44	12.7 (mm)	21.8 (mm)
45-54	12.6 (mm)	23.7 (mm)
55-64	12.6 (mm)	25.3 (mm)
65-64	11.7 (mm)	24.6 (mm)
65-74	12.0 (mm)	23.3 (mm)

Quadro 6 Valores esperados para a prega cutânea tricipital em adultos (From NCHS , 71/78)

Métodos directos

Densitometria

Este método baseia-se no principio de Arquimédes: o volume de um objecto é igual ao volume de água deslocado após imersão. Se pesarmos um indivíduo dentro e fora de água, a diferença obtida corresponde ao volume, após correcção da densidade da água à temperatura do exame. Assim, a densidade corporal pode ser calculada dividindo o peso pelo volume. Teoricamente, a densidade do tecido gordo é de 0,90 e a de massa magra de 1,10. A percentagem de gordura pode ser calculada pela seguinte fórmula:

Gordura (%) = 4,95/densidade – 4,50.

Este método é complexo, exige a utilização de recipientes próprios e a necessidade dos doentes estarem imersos durante 30 segundos com respiração forçada (Bray G. , 1989).

Medição da água corporal total

Esta determinação baseia-se no seguinte principio físico: se tivermos um sistema fechado contendo um volume de água desconhecido e lhe adicionarmos uma substância numa quantidade conhecida, a concentração final na água permite calcular o volume total de água desse sistema.

Se admitirmos que água corporal está limitada à massa magra e que representa uma fracção constante de 0,73, a massa gorda obtém-se, subtraindo a massa magra ao peso corporal.

Assim, após ingestão de quantidade fixa de água marcada com Deutério ou Tritium, a que se segue um período de estabilização da diluição, é possível determinar a concentração final daqueles elementos no corpo humano através de contadores de cintilação. Conhecido o volume de água total, aplica-se a fórmula:

Massa magra = água total /0,73.

A percentagem de água nos diferentes tecidos varia individualmente o que pode constituir causa de erro, o mesmo acontece em todas as situações em que se verifique alterações da fracção normal de água no tecido magro de que são exemplo os estados edematosos (Bray A. , 1989).

Medição do potássio corporal total

A massa magra pode também ser determinada partindo do princípio de que o K^+ está confinado a este compartimento. O K^+ corporal pode ser medido porque, quer o K40 quer o K42, emitem radiações gama que podem ser contadas durante um determinado período de tempo, geralmente 1000s. Na maior parte dos trabalhos, utiliza-se a constante 68,1 mol de K^+ para cada Kg de massa muscular. Donde, massa magra = K^+ total / 68,1.

A partir do valor obtido, calcula-se a gordura conforme referimos anteriormente. Este método requer equipamento dispendioso embora seja de fácil execução e bem tolerado pelo doente.

Contudo não está isento de erros porque o conteúdo do K^+ no tecido muscular varia individualmente e há grande número de situações bem reconhecidas que alteram a sua concentração (Williams et al., 1985).

Técnica de pesagem hidrostática

A técnica de medição da densidade corporal baseia-se no princípio de que o tecido magro é mais denso que o tecido adiposo. O peso é registado com o indivíduo completamente submerso em água e com os pulmões apenas com ar residual (após expiração). A percentagem corporal em gordura ou peso corporal em gordura é feita pela diferença entre o peso fora de água e o peso registado dentro de água.

Técnicas de Condução Eléctrica

Condutividade eléctrica total do corpo e impedância bioeléctrica são técnicas baseadas na condutividade eléctrica e no facto de que a composição corporal é rica em electrólitos e boa condutora, ao contrário da gordura. Este facto permite correlacionar a condutividade eléctrica com a gordura corporal (Lukaski, H., 1985). A exactidão da técnica depende da hidratação do indivíduo.

Impedância Bioeléctrica

A impedância bioeléctrica é a mais usada porque é menos dispendiosa e de fácil utilização. Nas estruturas biológicas, a aplicação de uma corrente alterna constante, de baixa frequência, ao propagar-se no corpo humano resulta em impedância. A hipótese de que a determinação da impedância bioeléctrica pode ser usada para a determinação da água corporal total baseia-se no princípio de que a impedância de um sistema geométrico está relacionado com o comprimento, configuração, área e frequência do sinal do condutor (Houtkooper L. et al., 1996).

Usando um sinal constante de frequência e um condutor cuja configuração seja relativamente constante, a impedância bioeléctrica pode ser determinada pela relação entre o fluxo da corrente e o volume do condutor.

$\delta = L/Z.A$ (1)

onde δ é a condutividade, L é altura e Z é a impedância e A a área. Multiplicando a equação (1) por L/L vem:

$\delta = L^2/Z.A.L$ (2)

onde A.L é igual ao volume (V). Substituindo vem:

$V = L^2/\delta.Z$ (3)

Nos organismos vivos os fluídos intra e extra celulares podem considerar-se bons condutores, as membranas celulares actuam como condensadores e são pouco reactivas. Em baixas frequências, a corrente passa através dos fluídos extracelulares, enquanto nas altas frequências passa de igual forma nos fluídos intra e extra celulares. Desta forma, os fluidos e electrólitos são responsáveis pela condução eléctrica e as membranas das células são responsáveis pela capacitância.

$1/Z = 1/R_e + 1/(R_i + 1/j.\varpi .Cm$ (4)

onde R_e é a resistência extracelular, R_i é a resistência intracelular e Cm a capacitância da membrana celular.

Quando a corrente eléctrica passa a alta frequência, ($1/j.\varpi .Cm$) aproxima-se de zero e a impedância dá-nos a Composição Total em Água do corpo (CTA)

$Z=R_e . R_i /(R_e + R_i)$

Onde V é substituído pela CTA e o comprimento é substituído pela altura do corpo na equação (3)

$CTA = K_j Ht^2 /Z+K_2$

A Densidade Corporal (Dc) é calculada a partir do peso corporal dividido pela massa corporal na equação (3) e a percentagem de gordura corporal (% Gc) é derivada da densidade corporal usando a equação de Brozeck (Brozek J. et al., 1963) da seguinte forma:

$Dc = K_3 W . Z / Ht^2 + K_4$

$\% Gc = 0 (4.570/D_b - 4.142) \times 100$

Outras metodologias

Sofisticados meios técnicos, permitem hoje determinar a percentagem de gordura corporal. A sua precisão e exactidão são reconhecidas, embora ainda inacessíveis dado que o seu custo não permite o seu uso como rotina. Entre essas técnicas refiro a Tomografia Axial Computadorizada (TAC) e a Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

A TAC da região da 4ª vértebra lombar que corresponde ao umbigo, é a zona onde se determina geralmente a circunferência da cinta. Revela a gordura existente nesta área e reflecte a gordura subcutânea, a gordura abdominal e a área de gordura total do mesmo corte.

Verificou-se que, no sexo masculino, a gordura intra-abdominal é mais abundante e aumenta com a idade, enquanto no sexo feminino é mais escassa (Heymsfield S., 1987).

Tanto a TAC como a RMN são úteis na quantificação de gordura regional mas menos úteis na determinação da composição corporal total de gordura.

			PRECISÃO	
Métodos	**Custo**	**DT**	**MM**	**%G**
Densitometria de imersão	3	4	5	5
Espessura das pregas cutâneas	1	2	2	2
Circunferência do braço	1	3	2	2
Absorciometria Fotónica	4	4	4	4
Impedância bioeléctrica	2	1	4	4
Tomografia Computadorizada	5	5	?	?
Ressonância Magnética	5	5	?	?

Quadro 7 Comparação dos Diferentes Métodos de Avaliação da Composição Corporal

Sistema de classificação: escala ascendente, 1 = menor, 5 = maior

DT: diferenciação técnica; MM: massa magra; %G: percentagem gordura

CO-MORBILIDAES ASSOCIADAS À OBESIDADE

Hipertensão

Desde 1920 que se sabe que o peso corporal e a PA estão associados (Larimore J., 1923). Em 1944 Levy et al. (Levy R. et al. , 11944) demonstraram que a hipertensão era 2,5 vezes mais frequente nos indivíduos obesos. Estudos epidemiológicos (Hypertension , 1977), (Stamler R. et al., 1978), verificam uma associação entre peso e PA; no entanto parece haver outras variáveis que lhe estão também associadas. As alterações de peso parecem afectar tanto os normotensos como os hipertensos na sua posição de pé comparativamente com outras intervenções desenhadas para reduzir a PA como sejam a administração crónica de diuréticos e β-bloqueadores que alteram a PA na posição de pé.

A alteração fisiológica que pode contribuir para o aparecimento de hipertensão associada ao peso é a retenção de sódio e o concomitante aumento de volume plasmático e do débito cardíaco. Rochini et al. (Rochini A. et al., 1989) em experiências efectuadas em animais demostraram que a obesidade levava à hipertensão e estava associada com a retenção crónica de sódio; esta correlacionava-se directamente com o aumento da PA média, débito cardíaco e volume sanguíneo que acompanham o aumento de peso. Dado que a perda de peso em indivíduos obesos faz diminuir a PA e é independente da ingestão de sódio, a importância do sódio na dieta na patogénese da hipertensão é controversa.

O mecanismo pelo qual o aumento de peso agrava a retenção de sódio ainda não está esclarecido. O aparente aumento da redistribuição regional do fluxo sanguíneo, as alterações estruturais da resistência dos vasos e a hipertrofia do miocárdio estão aparentemente implicados; Landsberg et al. (Landsberg L. et al., 1989) sugerem a importância da resistência à insulina e do aumento da actividade do sistema nervoso simpático neste processo.

Embora a hiperinsulinémia seja responsável pelo aumento da actividade do Sistema Nervoso Simpático (SNS), a dieta por si só pode ter um papel mediador nesse aumento associado à obesidade. Young et al. (Young J. et al., 1982) verificaram uma diminuição da actividade do SNS durante o jejum ou a restrição calórica e um aumento da actividade do SNS durante a ingestão.

A obesidade, em associação com a idade, são os maiores determinantes no aumento da PA, particularmente a sistólica (Sowers J. et al. , 1998). Ajustando para a idade, o IMC contribui aproximadamente entre 25 e 30% para o aumento da PA. Nos EU calculou-se para adultos obesos com idades entre os 20 e 45 anos, um risco relativo de desenvolver hipertensão cinco vezes maior do que para os indivíduos magros. Esta relação entre obesidade e PA é observada em todos os países, em todas as idades, grupos étnicos e em ambos os sexos. As diminuições de peso em indivíduos obesos estão correlacionadas com diminuições da PA. (Sowers K. et al., 1999).

Diabetes Mellitus

A forma de maior prevalência de diabetes é a diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), e aparece normalmente na idade adulta. As causas metabólicas da DM 2 são uma combinação entre insulinoresistência e secreção deficiente de insulina pelas células β-pancreáticas. A insulinoresistência aparece como consequência da obesidade e inactividade física, tendo como substrato a susceptibilidade genética (Gerick J., 1998). A secreção de insulina diminui com o avançar da idade, e este declínio pode ser mais acentuada tendo também em conta factores genéticos. A insulinoresistência precede o aparecimento da DM 2 e é normalmente acompanhada por outros factores de risco cardiovasculares como dislipidemías, hipertensão e aumento de factores protrombóticos; a associação destes factores de risco no mesmo indivíduo designa-se por síndrome metabólico (Wilson P. et al., 1998). Este síndrome, que normalmente precede a DM2, provoca uma intolerância à glucose; no entanto, esta intolerância pode verificar-se e não dar origem a DM2. Deste modo, é de realçar a grande importância deste factor de risco independente (DM2) no desenvolvimento de DCV. De acrescentar que as mulheres com DM 2 parecem perder a protecção existente em relação às DCV. A associação de DM 2 com o diagnóstico de DCV, torna o prognóstico mais grave do que em doentes com DCV mas sem DM 2.

Aterosclerose

A aterosclerose inicia-se na infância (Strong J. et al., 1962) com depósitos de colesterol e os seus ésteres, de macrófagos e células de músculo liso na intima das artérias. As acumulações mínimas de tais células (lesões de tipo I e II) não desorganizam ou deformam a parede arterial. Contudo, após a puberdade, uma proporção cada vez maior de pessoas desenvolve, lesões com características adicionais que as tornam, histológicamente, precursoras imediatas (lesão de tipo III e pré-ateroma) de aterosclerose completamente formada (lesão de tipo IV e ateroma).

Uma vez desenvolvido o ateroma, mecanismos e componentes adicionais menos predictíveis podem começar a acelerar o espessamento da parede e a redução do lúmen (lesões do tipo V-VIII). As lesões tipo IV-VIII são colectivamente consideradas como histológicamente avançadas porque elas envolvem desorganização estrutural e espessamento de um segmento da artéria; no entanto a sua evolução é lenta e muitas vezes silenciosa (Richardson M. et al., 1989).

Na aterosclerose, o aumento das taxas de morbilidade e de mortalidade resulta sobretudo da sobreposição de trombose por instabilidade da placa. A susceptibilidade das lesões à rotura da superfície (principal causa de trombose) não pode ser avaliada quer clínica quer histológicamente. Esta rotura é, provavelmente, influenciada pela composição e estrutura da lesão subjacente, e por outros factores locais, cuja natureza ainda não foi completamente determinada.

Os factores de risco trombogénico são os níveis elevados de fibrinogénio, (Mead T., 1995) e de LDL, que podem promover a trombose através de um efeito negativo sobre a função das plaquetas (ex: o que se passa nos fumadores), (McGill H. et al. , 1997) e a lipoproteína (a) (Lp(a)), que está associada a um elevado risco para a doença coronária prematura. Esta é estruturalmente semelhante ao fibrinogénio e pode inibir a fibrinólise

ligando-se à fibrina e/ou interferindo com a formação das proteínas fibrinolíticas (Loscalzo J., 1990).

A regressão da aterosclerose consiste em qualquer alteração favorável numa lesão aterosclerótica estabelecida e que por isso melhora a evolução da doença, nomeadamente através da redução de níveis elevados de colesterol das LDL no soro.

Lwdwig Aschoff (Aschoff L., 1930) e outros patologistas durante a 1ª guerra mundial verificaram nas suas autópsias uma redução no número de lesões que agora são histológicamente classificadas como lesões de tipo I-III. Aschoff atribui esta redução ao racionamento de comida em tempo de guerra, sendo desde então aceite a ideia de que as lesões de tipo I-III regridem.

Numerosos estudos (Brown B. et al., 1990) de intervenção primária e secundária fornecem evidências convincentes de que o grau de redução de episódios clínicos de isquémia está relacionado com o grau de redução do LDLc e, possivelmente com o grau de aumento das HDL. É hoje aceite que a aterosclerose é uma doença multifactorial, esquematizando a seguinte figura os diferentes factores que influenciam o desenvolvimento do trombo. O desenvolvimento do processo aterogénico pode ter como consequência quer os eventos cardiovasculares quer os cerebrovasculares

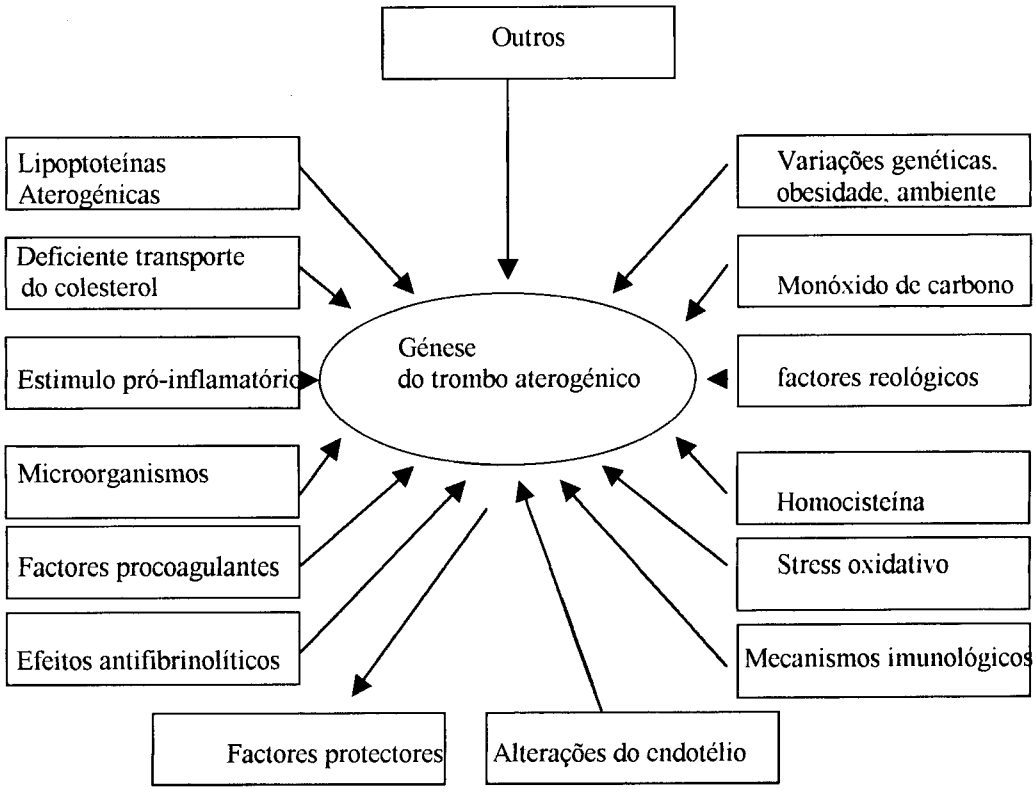

Fig. 3 Diferentes factores que influenciam a aterosclerose (Davignon J. , 2000)

Doenças Cardiovasculares

A investigação do efeito da obesidade nas doenças cardiovasculares está ainda no início. Alguns estudos epidemiológicos (Ectel R. et al., 1998) demonstram que a obesidade é um importante factor de risco, como o hábito de fumar, inactividade física e valores elevados de colesterol. Sabe-se que perdas de peso entre 5 e 10 % podem diminuir a Pressão Arterial (PA), os valores de colesterol, melhorar a tolerância à glicose e reduzir o risco da apneia do sono.

A maior parte das investigações efectuadas concordam que nos graus extremos de obesidade existe maior risco de DCV em ambos os sexos; (National Research Council Committee. , 1989) contudo, a importância de graus menores, como o excesso de peso, é controversa.

O estudo Framingham (Hubert H. et al., 1983) e o Nurse's Health (Willet W. et al. , 1995) demonstraram que o aumento de peso após a adolescência acarreta um aumento do risco cardiovascular em ambos os sexos. Um estudo prospectivo efectuado na Finlândia, (Jousilathti P., 1996) em que foram estudados mais de 16 mil homens e mulheres, com idades entre 30 e 59 anos, com 15 anos de follow- up, demonstrou que a obesidade é um factor de risco independente de mortalidade para as DCV nos homens e nas mulheres. Este estudo quantificou também o risco por aumento de IMC. Assim, um aumento de 1 unidade de IMC (Kg/m^2) quando o IMC é superior a 22 leva a um aumento de 4 e 5 % de mortalidade por doença cardiovascular.

Doenças Cerebrovasculares

O Nurse`Health Study (Rexrode K. et al., 1997) confirmou uma maior incidência de doenças cerebrovasculares em doentes obesos, e verificaram ainda existir um aumento do risco de trombose isquémica quando o IMC era superior ou igual a 27 Kg/m^2 ou quando há aumento de peso em idades superiores a 18 anos. O risco relativo era de 1,8 para IMC entre 27 e 28,9 Kg/m^2, 1,9 para IMC entre 29 e 31,9 Kg/m^2 e 2,4 para IMC de 32 Kg/m^2 ou superior comparado com um IMC inferior a 21Kg/m^2. O aumento de peso entre 11 e 19,9 Kg em idades superior a 18 anos está associado a um risco de trombose isquémica de 1,7. Nas mulheres com um aumento de 20 Kg ou mais têm um risco relativo de 2,5 comparado com aquelas que têm um peso estável (ganho ou perda de 5 Kg). Nem o IMC nem o ganho de peso estão associadas com o aumento de risco de acidente vascular cerebral hemorrágico, enquanto que a relação como risco da totalidade de tromboses persiste. No estudo Whitehall, (Shinton R. et al., 1991) envolvendo 17 mil homens entre os 40 e os 64 anos, o risco associado à obesidade de mortes por trombose cerebral é aparentemente maior em indivíduos mais jovens e não fumadores. Nos homens com idades entre 40 e 54 anos, no quintil superior de obesidade verifica-se uma mortalidade 2,5 vezes maior que nos não obesos. Contudo os homens com idades entre 55 e 64 este risco relativo é apenas de 1,2. O maior risco, é mais evidente em não fumadores e quando a idade é ajustada 2,6. O estudo Chicago Stroke, numa cohort birracial em indivíduos com idades entre 65-74 anos quando os potenciais factores confundidores como raça negra, sexo feminino, e idades superiores a 70 anos, hipertensão e diabetes que estão independentemente associadas ao o risco de trombose cerebral são ajustados na análises, não mostrou qualquer associação entre o peso e trombose. (DiPrieto L.et al. 1994).

Embora os trabalhos referidos não sejam conclusivos, é de admitir que o excesso de peso ou obesidade, não são um factor protector de doenças cerebrovasculares.

Parâmetros Hemodinâmicos e do Sistema Nervoso Autónomo

Parâmetros hemodinâmicos

O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) está estrutural e funcionalmente organizado para constituir a interface entre o *milieu* interno e externo, de modo que, ao coordenar a interacção do funcionamento dos diferentes aparelhos e sistemas, possa assegurar a homeostasia (controlo cardiovascular, regulação térmica, motilidade gastrointestinal, funções excretoras, reprodução, fisiologia endócrina e normalidade metabólica) e a adequação das respostas ao stress como, por exemplo, o ortostatismo, as variações térmicas e o exercício físico (Freitas A., 1999)

Existem alterações das funções cardiovasculares e hemodinâmicas tanto nos obesos hipertensos como em normotensos. Alterações como a hipertrofia ventricular excêntrica e a dilatação auricular são dependentes do volume e da pressão sanguínea. A hipertensão arterial encontra-se nos obesos associada ao tipo de distribuição da gordura corporal e é caracterizada por aumento das resistências periféricas e hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. O aumento da gordura abdominal, sinal evidente de obesidade, há muito que é descrita como sendo um determinante na mortalidade e morbilidade cardiovascular.

Alterações no SNA podem ser consequência da obesidade. Alguns estudos (Troisi R. et al., 1991) mostram uma relação positiva entre a actividade do sistema nervoso simpático e o nível de obesidade. A variabilidade da frequência cardíaca reflecte a acção do sistema simpático e parasimpático no nódulo sinusal do coração. (Malliani A. et al., 1991)

A análise da variabilidade do intervalo batimento a batimento no Electrocardiograma (ECG) fornece um meio não invasivo de recolha de modulação do SNA sobre o coração.

A homeostasia perfeita dos órgãos depende de uma perfusão adequada, a qual é determinada pela regulação de duas variáveis fisiológicas hemodinâmicas: o Débito Cardíaco (DC) e as Resistências Vasculares Periféricas (RVP)

O DC depende da Frequência Cardíaca (FC) e do volume sistólico e este, por si, depende de 3 variáveis fundamentais interligadas:

1) A pré-carga que corresponde à quantidade de volume sanguíneo que chega ao coração (preenchimento ventricular) e determina a carga passiva que estabelece o alongamento muscular inicial das fibras cardíacas antes da contracção (lei de Frank Starling), reflectindo, geralmente o volume telediastólico ventricular;

2) A pós-carga, é a soma de todas as cargas contra as quais, as fibras miocárdicas se encurtam durante a sístole:

- Impedância aórtica essencialmente constituída pela resistência elástica e inercial (massa e viscosidade sanguínea)
- As resistências periféricas totais
- a pressão tele-diastólica (lei de Laplace).

A pós-carga relaciona-se essencialmente com as resistências vasculares sistémicas reflectindo a impedância ao fluxo sanguíneo.

3) A inotropia ou contractilidade é a velocidade e capacidade de encurtamento do miocárdio a cada carga instantânea. A contractilidade por depender da velocidade de encurtamento das fibras miocárdicas pode ser alterada pelo efeito do SNA sobre a modulação da frequência cardíaca.

As resistências vasculares sistémicas, por outro lado, são proporcionais ao comprimento do vaso e a viscosidade sanguínea e inversamente proporcionais à quarta potência do raio do vaso, pelo que o diâmetro do vaso é determinante na resistência ao fluxo sanguíneo.

Uma vez, que é o tónus muscular liso das artérias que regula a área total do leito arterial, a árvore vascular arterial será, pois, o local mais importante da regulação das resistências sistémicas. Qualquer factor que faça variar este tónus, terá efeito determinante nas resistências vasculares e, por sua vez, na pressão de perfusão.

Vários mecanismos fisiológicos podem alterar estes parâmetros hemodinâmicos, agindo numa ou mais das variáveis já descritas, como:

- Acção do SNA (simpático e parassimpático) e a modulação desta actividade pelos reflexos cardiovasculares, nomeadamente o baroreflexo arterial e os reflexos cardiopulmonares de volume;
- Libertação local de hormonas e/ou metabolitos (adenosina, endotelina, factor de relaxamento endotelial, monóxido de azoto, bradicininas, leptina, prostaglandinas entre outras);
- Libertação na corrente sanguínea de catecolaminas, vasopressina e acção do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Pela integração de todos estes mecanismos referidos, a pressão arterial média (que é a média da pressão arterial durante todo o ciclo cardíaco) situa-se entre uma margem estreita de valores, em geral, entre 80 a 100 mmHg no adulto saudável.

Variabilidade da frequência cardíaca

O coração está harmoniosamente estruturado para, a cada momento, corresponder com o débito cardíaco adequado às necessidades do organismo. Portanto, as variações abruptas da frequência cardíaca são comuns e constantes para responderem a qualquer stress postural, físico, mental ou outro tipo de influência.

Mesmo em condições de estacionaridade, sem perturbações externas, o batimento cardíaco normal não possui a regularidade de um relógio de quartzo, existindo uma variabilidade média na ordem dos 10%.

Oscilações periódicas da frequência cardíaca ocorrem com periodicidade rápidas, de forma síncrona com a respiração (arritmia sinusal respiratória), tendo estas oscilações variação circadiana, sendo mais intensa e prevalentes durante o sono. Oscilações mais lentas ocorrem ainda na variabilidade da frequência cardíaca e são determinadas por outras influências neuronais e hormonais.

A variabilidade da frequência cardíaca é devida à acção sinérgica entre os dois ramos do sistema nervoso autónomo (simpático e parassimpático), incluindo a modulação cerebral, reflexa e a resposta efectora pós-sináptica que actuam constantemente em balanço, por intermédio das suas influências neuronais, baroreflexas, humorais e outros mecanismos fisiológicos na actividade do nó sinusal.

Este fino e elaborado controlo existe de maneira a permitir que a homeostasia cardiovascular seja mantida entre parâmetros óptimos de funcionamento, e também possa reagir eficazmente às perturbações constantes provocadas por estímulos internos e externos fazendo com que se mantenha a funcionar num nível de eficácia óptimo.

A quantificação destas variações subtis batimento a batimento da frequência cardíaca quer em situações estacionárias quer ainda em resposta a estímulos, tem como objectivo a tentativa de caracterização, de modo não invasivo, do estado de funcionamento SNA em situações fisiológicas e/ou em condições patológicas.

Por estas razões nestes últimos anos Freitas et al. (Freitas J. et al., 1993) procuraram demonstrar a importância desta metodologia em várias condições fisiológicas, com a idade; o sexo e a influência de fármacos em indivíduos normais e com patologias, designadamente nas situações em que o SNA possa estar alterado (hipertensão arterial, doença coronária, neuropatias periféricas, insuficiência cardíaca, variabilidade fetal e obesidade).

Variabilidade da pressão arterial

O comportamento oscilatório da pressão arterial é, de há muito, conhecido e atenção particular às flutuações que ocorrem na banda de frequências compreendidas entre 0,04 a 0,15 Hz, que se acredita reflectir a actividade vascular reflexa intrínseca e a modulação neuronal do tónus vascular. Duas oscilações principais, centradas aproximadamente nos 0,10 Hz e 0,25 Hz observam-se normalmente na análise espectral da pressão arterial.

Uma destas oscilações, a centrada nos 0,10 Hz (banda de baixa frequência) parecem relacionadas sobretudo com a actividade simpática eferente dependente do baroreflexo. A banda de alta frequência, centrada a 0,25 Hz, parece ser dependente sobretudo do efeito mecânico da respiração e da sua amplitude, sendo independente do SNA.

O aumento da actividade simpática que acompanha o stress mental, stress ortostático ou a actividade fisica provoca flutuações importantes na pressão arterial, provocando aumento da variabilidade da pressão arterial, com periodicidade de segundos e identificável pela análise espectral na banda de 0,10 Hz.

Faltam estudos que analisem a influência desta actividade simpática na variabilidade da pressão arterial durante comportamentos espontâneos, isto é, na ausência de estímulos ou manobras capazes de activar o simpático neuronal.

Vários estudos apontam para a fiabilidade da análise da banda de baixa frequência da variabilidade da pressão sistólica, centrada a 0,10 Hz, como um fenómeno de ressonância, gerado pela eferência simpática do baroreflexo, sugerindo que a área sob a curva do LF da pressão arterial possa ser um marcador não específico do controlo vascular simpático pós ganglionar muito mais credível que a análise do Low Frequency (LF) da variabilidade da frequência cardíaca, que parece ter influências mistas, pelo menos simpáticas, vagais, centrais e pós-sinápticas.

PARÂMETROS BIOQUÍMICOS SUSCEPTÍVEIS DE SEREM ALTERADOS COM O ESTILO DE VIDA

Homocisteína

A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico resultante do metabolismo de outro aminoácido - metionina, através dos ciclos de transmetilação e transsulfuração. A homocisteína poderá, pela via da transsulfuração, condensar-se com a serina, dando origem à cistationina que é eliminada através da urina. Esta reacção irreversível, dependente da cistationina beta síntase é catalisada pelo fosfato de piridoxal. A ausência da síntese de cistationina pela via da transsulfuração parece ser uma adaptação metabólica ao excesso de metionina. A homocisteína pode ainda ser remetilada, pelo ciclo de transmetilação, levando à formação de metionina por intermédio da metiltetra-hidrofolato homocisteína metiltransferase. O peso da transsulfuração e da remetilação no metabolismo da homocisteína será sensivelmente igual em condições normais (cerca de 50% da homocisteína serão remetilados e os restantes 50% serão eliminados pela transsulfuração). As necessidades metabólicas ou a existência de deficiências de uma das vias poderá alterar muito significativamente estas proporções. Deste modo, quando a dieta é muito rica em metionina, 70% deste aminoácido é convertido em cistationina; se a dieta é pobre em proteínas, apenas 10% da metionina sofrerá transsulfuração. (Palma R. , 1994)

Algumas vitaminas actuam como cofactores e substratos no metabolismo da metionina e da homocisteína. O ácido fólico e a cianocobalamina (Vit. B12) regulam as vias metabólicas catalisadas respectivamente pelas enzimas reductase metiltetra-hidrofolato, homocisteína metiltransferase e sintetase metionina, enquanto a piridoxina (Vit. B6) é um cofactor da β-sintetase cistationina. Está descrito existir uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas de homocisteína e os níveis de ácido fólico, Vit. B12 e Vit. B6.

Os níveis plasmáticos de homocisteína são fortemente influenciados pela dieta, bem como por factores genéticos (AHA., 2000), (Riddell L.et al., 2000). Os componentes da dieta com maior importância neste processo são o ácido fólico e as vitaminas B6 e B12, que ajudam à diminuição da homocisteína. Sempre que o aumento da ingestão de alimentos enriquecidos em ácido fólico, piridoxina e cianocobalamina falhem o objectivo de manter os níveis normais, este pode ser atingido através de suplementação por via oral (Malinow M. et al., 1999).

No estudo Hordarland (Nygard O. et al., 1998) foi feita uma análise multivariada sobre homocisteína e factores de risco de doenças cardiovasculares tendo sido demonstrado serem (sexo, idade, ingestão de folato, hábitos de fumar e consumo de café), os principais factores determinantes nas concentrações plasmáticas da homocisteína. A associação entre hiperhomocisteinemía e factores de risco vascular pode reflectir, pelo menos em parte, ligações entre a subalimentação e estilos de vida, em particular quando a dieta é rica em ácidos gordos saturados com inadequada ingestão de ácido fólico.

No European Concerted Action Project (Robinson K et al., 1998) verificaram que as concentrações de folato nos Glóbulos Rubros (GR) abaixo do percentil 10 e as concentrações plasmáticas de Vit. B6 abaixo do percentil 20 estão associadas a risco

aumentado de doenças vasculares. Se a associação do folato é explicada, em parte, pelo aumento dos níveis da homocisteína; a relação entre Vit. B6 e a aterosclerose é independente destas concentrações. Este estudo realça a importância dos elementos dietéticos independentes da homocisteína no risco de doença vascular. È ainda de realçar que níveis elevados de homocisteína estejam associados a risco de doença vascular, incluindo doença vascular periférica, enfarte miocárdio e trombose. (Boushey C. et al., 1995) (Nygard O et al., 1995).

McCulli (McCulli K. , 1969) descreveu DCV em indivíduos com erros inatos no metabolismo da homocisteína. Na opinião do autor esta associação não parece ter qualquer significado atendendo a que a enzima metiltetra-hidrofolato homocisteína metiltransferase não parece aumentar o risco de DCV. Brattstrom e Wilcken (Brattstrom L. et al. , 2000) demonstraram existir aumentos moderados ou elevados de homocisteína em indivíduos com aterosclerose em comparação com grupos de controlo, o que tentavam explicar através das diferenças de factores de risco como a idade, sexo, hábitos tabágicos, PA, colesterol e a actividade física. Deste modo, estes factores de risco podem ser a causa de aterosclerose e das elevações da homocisteína. Nygard et al. (Nygard O. et al., 1995) sugerem serem estes factores a causa e não a consequência da doença; este fenómeno, designado por "hipótese de causalidade inversa" explica como a aterosclerose pode ser responsável pela elevação da homocisteína.

Brattstrom e Wilcken (Brattstrom L., 2000) verificaram existir um facto relevante na elevação da homocisteína - a insuficiência renal. Nestas situações, a homocisteinúria parece ser um bom marcador do metabolismo renal, nomeadamente como consequência de alterações ateroscleróticas (ainda não detectadas mas já presentes no rim). De referir que este conceito simplista não corrobora os dados obtidos em relação aos três erros inatos do metabolismo da homocisteína, em que a elevação da homocisteína é devida a alterações da enzima cujo metabolismo renal está presumivelmente normal. Para Ueland et al. factores de risco em associação com a elevação da homocisteína estarão na origem da aterosclerose.

Na Bélgica foi efectuado um estudo (De Laet C.,1999) em crianças na idade escolar, verificando-se um aumento da concentração de homocisteína com a idade, o que está de acordo com os estudos efectuados em adultos. Em crianças com menos de 15 anos, o sexo não interfere nas concentrações de homocisteína; em adultos jovens do sexo masculino os valores de homocisteína são mais elevados. Na sequência destas descobertas foram efectuados estudos retrospectivos, mas não foi possível estabelecer o valor predictivo da hiperhomocisteinémia no desenvolvimento de DCV. (Selhub J., 1993)

Estudos mais recentes, (Verhaar M., 1999) associam o risco de doença cerebrovascular com níveis baixos de folato no soro, daí que os doentes com hiperhomocisteinúria tratados com ácido fólico apresentem melhorias na função endotelial. As disfunções endoteliais são um sinal precoce de doença aterosclerótica. Nos doentes com factores de risco de DCV, como a hipercolesterolemía e hiperhomocisteinemía ocorrem alterações dependentes do endotélio como o NO (óxido nítrico) mediador da vasodilatação.

A homocisteína como factor de risco das artérias coronárias apresenta-se como factor de risco contínuo: homocisteinémias altas são factor de risco, homocisteinémias baixas são

protectoras e homocisteinémias intermédias apresentam risco proporcional ao nível plasmático de homocisteína (Reis R. et al., 1995).

Sendo um factor de risco vascular independente com causas genéticas e metabólicas, a homocisteinémia elevada pode ser um elo importante que, independentemente dos factores de risco tradicionais, pode explicar parte do risco vascular da história familiar de doença vascular (Reis R. et al., 2001).

Lípidos Plasmáticos

Os lípidos são caracterizados por terem na sua estrutura grande parte de um hidrocarboneto natural e serem insolúveis na água. Na natureza, todos os ácidos gordos insaturados se encontram na conformação *cis*; a conformação *trans* ocorre como resultado da hidrogenação catalítica - processo utilizado na industria alimentar para produção de produtos solidificados.

Ácidos gordos

Os ácidos gordos são uma fonte importante de energia e parte integrante de lípidos complexos. Os ácidos gordos essenciais tais como o ácido linoleico, linolénico e araquidónico, não podem ser sintetizado pelos mamíferos, são fundamentais para a síntese das prostaglandinas pelo que a sua ingestão na dieta é obrigatória.

ÁCIDOS GORDOS: NOMENCLATURA E FONTES

Ácido gordo	família	nomenclatura	fonte
Palmítico	saturado	16:0	gordura animal
Oleico	ω-9	18:1, ω-9	óleos vegetais
Linoleico	ω-6	18:2, ω-6	óleos vegetais
Ecosapentanóico	ω-3	20:5, ω-3	óleos de peixe

Quadro 8 Nomenclatura e fontes dos ácidos gordos

O mais importante grupo de lípidos complexos existentes no plasma são os ésteres: de colesterol e de glicerol. Cerca de 75% do colesterol do plasma apresenta-se na forma esterificada sendo o linoleato de colesterol (43%) o mais abundante.

Lipoproteínas

As lipoproteínas, partículas globulares de elevado peso molecular, transportam no plasma os lípidos não polares (principalmente triglicerídeos e ésteres de colesterol). Cada partícula lipoproteica contém proteínas específicas, denominadas apoproteínas expostas na superfície. Estas ligam-se a enzimas específicas ou proteínas

transportadoras nas membranas celulares, orientando assim a lipoproteína para os locais de metabolismo.

CLASSES DAS LIPOPROTEÍNAS DO PLASMA

	densidade(g/ml)	mobilidade electroforética	fontes
Quilomicras	<0,95	origem	intestino
VLDL	<1,006	pré-β	fígado
IDL	1,006-1,019	à volta de β	Catabolismo das VLDL e quilomicras
LDL I	1,02-1,03	β	Catabolismo das VLDL
LDL II	1,03-1,04	β	Catabolismo das VLDL
LDL III	1,04-1,06	β	Catabolismo das VLDL
HDL I	1,063-1,125	α	Catabolismo quilomicras e VLDL, fígado e intestino
HDL II	1,125-1,21	α	Catabolismo quilomicras e VLDL, fígado e intestino

Quadro 9 As lipoproteínas podem ser fraccionadas por ultracentrifugação em 8 classes heterogéneas.

As lipoproteínas não podem ser sintetizadas ou segregadas no fígado ou intestino sem a sua correspondente apoproteína. Para além do seu papel estrutural, as apoproteínas têm um papel dinâmico no metabolismo da lipoproteína funcionando como enzimas activadoras dos receptores.

As apoproteínas com anormalidades genéticas exercem um papel importante na aterogénese. Pelo menos 10 apoproteínas estão mergulhadas na superfície das partículas esféricas de lipoproteínas que transportam os lípidos na corrente sanguínea e são codificadas por genes localizados nos cromossomas 1, 2, 6, 11 e 19. As sequências de aminoácidos sugerem que vários dessas apoproteínas têm origem num gene ancestral comum.

As apoproteínas têm como função fornecer substractos que interagem com os receptores celulares para as partículas de lipoproteínas, actuam como co-factores de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico e são componentes estruturais das lipoproteínas.

As apoproteínas A- I, C-III e A-IV são três apoproteínas das HDL codificadas por genes agrupados no cromossoma 11. Várias alterações estão associadas a mutações nessas apoproteínas, levando a um defeito na síntese ou na função das HDL e ao desenvolvimento de aterosclerose prematura. A apo A-I serve como co-factor para a enzima lecitina colesterol acil transferase (LCAT), que catalisa a reacção que transforma o colesterol absorvido pelas

partículas de HDL na forma em que é transportado, ou seja, éster de colesterol. Certas variantes da apo A-I encontram-se alteradas, impedindo assim a função normal das HDL provocando aterosclerose prematura.

O Strong Heart Study (Howard B. et al., 1992) avaliou a relação entre obesidade e perfil lipoproteico numa população especial com elevada prevalência de obesidade e resistência à insulina verificando uma associação entre obesidade e níveis baixos de HDL-c.. Terry et al. (Terry R. et al., 1989) , (Seidel J. et al., 1991) demonstraram existir uma associação entre LDL-c e adiposidade, cujos níveis aumentavam com o aumento do perímetro da cinta em indivíduos jovens. Hu et al. (Hu D. et al., 2000) demonstraram que a associação entre obesidade e lípidos era maior no homem do que na mulher e que, tanto o IMC como o perímetro da cinta têm maiores efeitos mais acentuados nos triglicerídeos e HDL-c do homem. Estes trabalhos indicam que é possível que o aumento da gordura corporal possa ter efeitos diferentes no homem e na mulher. Assim, o maior grau de adiposidade na mulher deve ser avaliado para que se possa obter o seu perfil de risco e este possa ser comparado com o do homem. (Hu D. et al., 2000)

Os dados obtidos dos diversos estudos efectuados (MacLean P. et al., 2000) permitem descrever que existe associação entre dislipidémia e DCV. Os níveis de LDL-c, colesterol total, triglicerídeos encontram-se elevados e há uma diminuição das HDL-c. Para além destas alterações nas concentrações, parecem existir alterações nas características químicas e físicas das lipoproteínas, o que causa desvios na distribuição das sub-populações das lipoproteínas que podem ser um marcador de risco para as DCV. Num estudo recente, Freedman et al. (Freedman D. Et al., 1998) demonstraram que a análise da distribuição das sub-populações das lipoproteínas são de maior valor predictivo de DCV do que as determinações das concentrações lipídicas.

Os homens e as mulheres que aumentaram o seu peso e o mantiveram, têm perfil lipídico e das lipoproteínas mais desfavoráveis que os magros (Karakas S., 2000). As diferenças médias entre os que têm excesso de peso e os magros é aproximadamente de 3% a 12% para o colesterol total, LDL-c e HDL, e aproximadamente de 30% a 40% para os triglicerídeos com os valores mais desfavoráveis a serem observados nos que têm excesso de peso (Siervogel R. et al., 2000).

A média anual das alterações da adiposidade, lípidos, lipoproteínas e PA nos indivíduos com excesso de peso são maiores do que as correspondentes alterações daqueles que nunca foram obesos. A acumulação de massa gorda nos homens obesos é duas vezes superior ao normal, o que origina um aumento do risco DCV 1,6 a 3,2 vezes. Nas mulheres obesas a acumulação média por ano em gordura é superior a 1Kg, enquanto as mulheres magras e que nunca foram obesas acumulam em média uma quarta parte. Considerando que as mulheres obesas têm uma taxa de crescimento do IMC de 0,49 Kg/m^2 por ano e a taxa de crescimento de massa magra é de 0,25 Kg/m^2, a alteração na adiposidade nas mulheres obesas é o principal componente a afectar o IMC.

Hu et al. (Hu D. et al., 1997) demonstraram que a gordura *trans* insaturada proveniente da alimentação pode afectar negativamente o risco de DCV aumentando as LDL-c, baixando as HDL-c, aumentando a Lp(a) e os triglicerídeos, interferindo com os ácidos gordos essenciais e seu metabolismo. Estes dados confirmam a hipótese de que a ingestão de gorduras saturadas e de gorduras *trans* insaturadas está associada a um aumento do risco

cardiovascular, ao contrário do que se verifica nas gorduras polinsaturadas e monoinsaturadas.

Apolipoproteína E

A apoliproteína E (apo E) é um dos principais elementos constituintes das Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade (VLDL) e dos resquícios de quilomicras – partículas com actividade aterogénica. A apo E é o ligando obrigatório das quilomicras remanescentes, cujo receptor se encontra no figado. Tem polimorfismos genéticos, e aparece sob três isoformas (E-2, E-3, E-4) determinadas por três genes alelos. A afinidade da apo E-2 para os receptores da apo E no figado é baixa, a homozigotia apo E-2 é associada com a hiperlipidemía, doença coronária e aterosclerose prematuras.

Lipoproteína (a)

A Apoproteína (a) Apo(a) é um componente altamente aterogénico da partícula Lp(a), que se encontra covalentemente ligada por pontes dissulfito à partícula apo B-100. A Apo (a) encontra-se sob a forma de polipeptídeo enrolado ao qual se chama "Kringles" (K). Estes "Kringles " também se encontram noutros processos da hemostase e fibrinólise. Na Apo(a) os "Kringles" têm alto grau de homologia com os do plasminogénio (K4,K5). Assim, a Apo (a) pode inibir a fibrinólise por competição com o fibrinogénio para as ligações da fibrina. O peso molecular varia de acordo com o número de domínios (12 e 50) codificados do gene que dá o K4.

Os seus componentes proteicos consistem em apo B100 ligada à Lp(a). Seis isoproteínas Lp(a) e uma série de alelos herdados num único local genético controlam os fenótipos Lp(a) e parecem determinar a sua concentração.

A concentração plasmática elevada da Lp(a) parece ser um factor de risco importante para o desenvolvimento de aterosclerose prematura (Assmann G. et al., 1996). Scanu (Scanu A. , 1992) demonstrou que os níveis de Lp(a) não baixam com dietas, exercício ou terapêuticas, apenas o ácido nicotínico parece ter efeitos na redução dos níveis da Lp(a). (Carson L. et al., 1989).

Apolipoproteína A

Nos humanos encontramos apoA que se subdivide em 3 fracções : a apoA-I, apo-AII e apo-IV. As apolipoproteínas apoA-I e apo-AII, constituem a maior parte a maior parte das proteínas da HDL, aproximadamente 90% da massa proteica das mesmas. O interesse do estudo desta apolipoproteína aumentou desde que surgiu a hipótese de que valores baixos de HDL-c e apo A-I estão associados a DCV. (Castro E., 1990)

Apolipoproteína B

A apo B é o ligando especifico do receptor das LDL (B,E). É sintetizada no figado, e tem 4536 resíduos de aminoácidos. Este receptor varia entre 3000-3800 resíduos. A mutação de $Arg_{3500} \rightarrow Gln$ é a causa da alteração do receptor especifico das LDL na Deficiência Familiar apo B-100. A apo B-48 contem um só resíduo de 2512 (48% da apo B-100) não podendo assim ligar-se ao receptor das LDL. É sintetizada no intestino pelo mesmo gene da apo B-100 por inserção de um codon de paragem no RNAm e é encontrada apenas nas quilomicras e quilomicras remanescentes.

Estudos epidemiológicos (Kannel W. et al., 1971) mostraram haver aumento de risco para a aterosclerose e DCV em presença de um aumento da concentração total das LDL-c. O principal tratamento da hipercolesterolemía é a redução da ingestão alimentar de gordura e colesterol e substituir as gorduras saturadas pelas insaturadas. Contudo, a ingestão alimentar de gorduras e o seu efeito parece produzir efeitos diferentes de indivíduo para indivíduo. Estas variações inter-individuais não estão ainda completamente esclarecidas, mas, parece haver um componente genético subjacente, potenciado pelos genes que codificam as apolipoproteínas, enzimas de processamento lipídico, proteínas de transferencia lipídica e os receptores que estão envolvidos na regulação das lipoproteínas.

As LDL-c são compostas quase exclusivamente por apo B, as variações genéticas desempenham um papel importante na resposta à ingestão dietética (Xu C. et al., 1990). A variabilidade da resposta lipídica parece ter relação directa com a resposta de produção das LDL e das apo B do colesterol da dieta (Boerwinkle E. et al., 1991).

Colesterol total

A síntese do colesterol e dos ácidos biliares é feita essencialmente pelo figado. A sua síntese está ligada a diversos controlos metabólicos, na sua maioria através da enzima biossintética, 3-hidroxi-3-Metilglutamil Coenzima A reductase (HMG-CoA-reductase), que limita a velocidade de síntese. O colesterol existe tanto na forma livre, como na forma esterificada, aparecendo as formas no plasma associadas com β-lipoproteínas. O plasma e o figado têm ainda lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), enzima que participa esterificação do colesterol. A constante permuta de colesterol livre entre os tecidos faz variar os níveis plasmáticos do colesterol corporal total. Reduções nos níveis plasmáticos dos ésteres de colesterol podem reflectir lesão hepática e comprometimento da esterificação hepática do colesterol. Uma lesão hepática grave resulta com frequência na baixa de níveis de colesterol sérico total. Isso pode ser devido a uma diminuição da síntese do colesterol e dos seus esteres, ou a uma menor síntese de apoproteínas, ou de ambos os casos.

O excesso de gordura corporal leva ao aparecimento de resistência à insulina nos tecidos periféricos (principalmente no músculo e no tecido adiposo), com consequente aparecimento de hiperinsulinemia compensadora. O figado não é resistente a alguns efeitos da insulina, pelo que existe maior produção de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, com consequente elevação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos e colesterol. Pensa-se que o peso corporal está relacionado não apenas com os níveis de triglicerídeos, mas também com os do colesterol. Concomitantemente, a obesidade encontra-se associada a um aumento total da síntese de colesterol, em particular quando existe distribuição da gordura corporal abdominal, onde existem níveis circulantes mais elevados de insulina, tanto no estado basal como após estimulação com glicose.

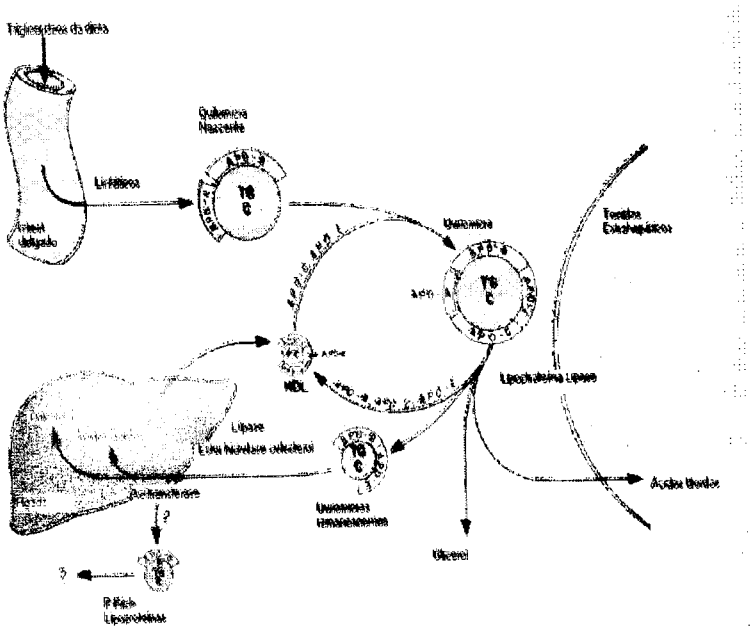

Fig. 4 Metabolismo das quilomicras

Investigações sobre os níveis plasmáticos dos lípidos e das lipoproteínas corroboram a hipótese de que existe forte associação entre níveis elevados de colesterol e doenças como: cancro, doenças das vias biliares, DCV, lesões ateroscleróticas e doenças cerebrovasculares. (*Diet and Heart Disease Committee*, National Heart Foundation of Australia., 1995).

Contudo, é necessário reconhecer que as doenças cardiovasculares são multifactoriais, pelo que se deve ter em conta todos os outros factores de risco associados (genético), quando se calcula o risco absoluto cardiovascular. Cardiovascular (Sullivan D. Et al., 1994).

Colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c cholesterol high density lipoprotein)

As lipoproteínas plasmáticas são partículas esféricas, com quantidades variadas de colesterol, triglicerídeos, fosfolípidos e proteínas. Os fosfolípidos, colesterol livre e proteínas constituem a superfície externa da partícula de lipoproteína, enquanto que no seu interior se encontra grande parte do colesterol esterificado e de triglicerídeos. Estas partículas têm como função o transporte do colesterol e triglicerídeos na corrente sanguínea.

A principal função HDL-c no metabolismo lipídico é a reabsorção e transporte do colesterol dos tecidos periféricos até ao fígado por um processo designado como transporte inverso do colesterol (mecanismo anti-aterosclerótico). Uma baixa de HDL-c está associada a um risco aumentado de doenças cardiovasculares. A sua determinação quantitativa é importante na avaliação do risco total cardiovascular. The Adult Treatement Panel of the Nacional Chosleterol Education Program recomenda como triagem de risco cardiovascular que todos os adultos com idades superiores a 20 anos devem pelo menos uma vez em cada 5 anos fazer determinações dos níveis plasmáticos de colesterol e das suas subclasses.

O método de referência para a determinação de HDL-c combina a ultracentrifugação e a precipitação química para a separação das outras lipoproteínas, seguido da determinação do HDL-c usando o ensaio Abell-Kendall. Este método é demasiado dispendioso e complicado para que possa ser usado na rotina clínica.

Durante muitos anos foram usados nos laboratórios diferentes métodos selectivos de precipitação e remoção de LDL e VLDL, seguidos de determinações enzimáticas das HDL-c na fracção sobrenadante. Dado que estes métodos requerem tratamentos off-line e diferentes passos para a sua separação, o ensaio não pode ser totalmente automatizado.

Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c Low Density Lipoprotein cholesterol)

Todos os estudos apontam as LDL-c como o factor chave para a patogénese da aterosclerose e doenças cardiovasculares, ao contrário das HDL-c que parecem ter um efeito protector. O aumento isolado das LDL-c, está associado ao risco cardiovascular, mesmo quando as concentrações do colesterol total se encontram dentro dos intervalos normais. Por tal facto, The Adult Treatement Panel of the Nacional Chosleterol Education Program reafirma que o seu principal objectivo é fazer baixar os níveis de colesterol, especialmente os níveis de LDL-c, como medida de prevenção do risco cardiovascular e de eventos ateroscleróticos.

Triglicerídeos

Os triglicerídeos são esteres de glicerol, sendo mais correctamente designados por triacilgliceróis. As propriedades dos triglicerídeos são determinadas pela sua composição em ácidos gordos. Dada a sua alta densidade e baixa solubilidade, os triglicerídeos no tecido adiposo são importantes fontes de energia (dois terços do total de energia das células são fornecidas desta forma).

Valores de triglicerídeos em jejum superiores a 500 mg/dl (hipertrigliceridémia) são consequência do aumento das VLDL. Valores entre 750 e 1000 mg/dl envolvem a acumulação de quilomicras e o aparecimento de plasma "leitoso". Valores extremos leva ao aparecimento de xantomas e de dores abdominais, podendo haver o risco de pancreatite quando os valores são superiores a 1000 mg/dl. Muitas das situações *borderline* são devidas a situações como a obesidade, diabetes mellitus não controlada, hipotiroidismo não controlado, doenças renais crónicas, doenças hepáticas e alcoolismo crónico.

Segundo o estudo Fraimingham (Stavenow L. et al., 1999), valores de triglicerídeos inferiores a 250 mg/dl associados a valores de colesterol normais não são associação de risco cardiovascular. O estudo do Lipid Research Clinic Prevalence Study considera que valores elevados de triglicerídeos associados a valores baixos de HDL-c são considerados predictivos de morte por doença cardiovascular. O Consensus Panel (1989) refere que os valores plasmáticos de triglicerídeos não são um factor de risco independente, ao contrário do que demonstram no recente estudo de Framingham.

Enquanto os níveis de colesterol tendem a ter toda a atenção no que se refere ao risco cardiovascular, dois novos estudos sugerem que os triglicerídeos podem ser mais importantes do que até aqui se pensava. Estudos efectuados pelo Dr. Michael Miller e al. e apresentados no ano de 1999 na reunião de New Orleans da American Heart Association, demonstram que homens e mulheres com níveis de triglicerídeos superiores a 100 mg/dl têm duas vezes maior risco de doença coronária do que os que têm valores inferiores. Ainda, e,

de acordo com este investigador (director do centro de cardiologia preventiva da University of Mariland Medical Center in Baltimore) foram observados dados referentes aos valores de triglicerídeos em 460 homens e mulheres com idades entre os 30 e 80 anos entre 1977-1978. Entre 1993 e 1995, os investigadores procuraram os participantes do estudo para determinar quando é que tinha ocorrido ou by-pass coronário ou morte por doença coronária. Os resultados apontam para níveis de triglicerídeos superiores a 180 mg/dl como factor de risco de doença coronária mesmo quando são considerados outros factores de risco como a idade, os fumadores, o álcool, diabetes, valores elevados de colesterol e exercício físico. É aceite que níveis elevados de triglicerídeos, superiores a 180 mg/dl constitui um marcador de risco de doença coronária. (Wood D. et al., 1998)

Parâmetros Neuro-Hormonais e Hormonais

O peso corporal tem tendência a permanecer estável durante longos períodos de tempo da vida adulta dos indivíduos. A dieta pode reduzir o peso em 5-10 %, os indivíduos que pretendem que esta redução seja maior são impedidos pela redução da energia despendida e pelo aumento da fome. O facto do peso corporal ser activamente protegido por este mecanismo sugere que existe um "set-point" da regulação homeostática. Este mecanismo parece ser "central", isto é, controlado no cérebro na região do hipotálamo, que controla as quantidades de tecido adiposo e pode alterar o balanço energético (fome/saciedade).

Os centros efectores do sistema nervoso, podem considerar-se como os principais controladores da fome. O fluxo de saída dos efectores do sistema nervoso autónomo afecta o armazenamento e a mobilização de energia. O caminho do efector anabólico promove a ingestão e suprime o gasto energético, enquanto que o caminho catabólico tem o efeito oposto. Após a ingestão alimentar há informações do aparelho gastrointestinal, do meio ambiente e de centros relacionados com factores emocionais e cognitivos que levam à secreção de substâncias como a colecistoquininas. Num espaço de tempo relativamente curto, processam-se informações relativas ao tempo de ingestão. A regulação da homeostase energética processa-se num período muito mais longo, pois os sinais para a libertação de outras substâncias implicadas na regulação da energia acontecem mais tarde, tais como a insulina e leptina que só são libertadas em função da informação recebida em relação às reservas de gordura e sinais imediatos. Assim, quando existem alterações das reservas adiposas há respostas compensatórias dos centros efectores que tendem a manter a homeostasia (Thorburn A. et al.,1998).

As funções e mecanismos implicados na regulação do balanço energético foram estudados recentemente. Pensa-se que neurotransmissores como o neuropeptídeo Y, leptina, serotonina (5-HT), adrenalina e noradrenalina, entre outros, são neurotransmissores responsáveis pela regulação do balanço energético (Zauner C. et al., 2000).

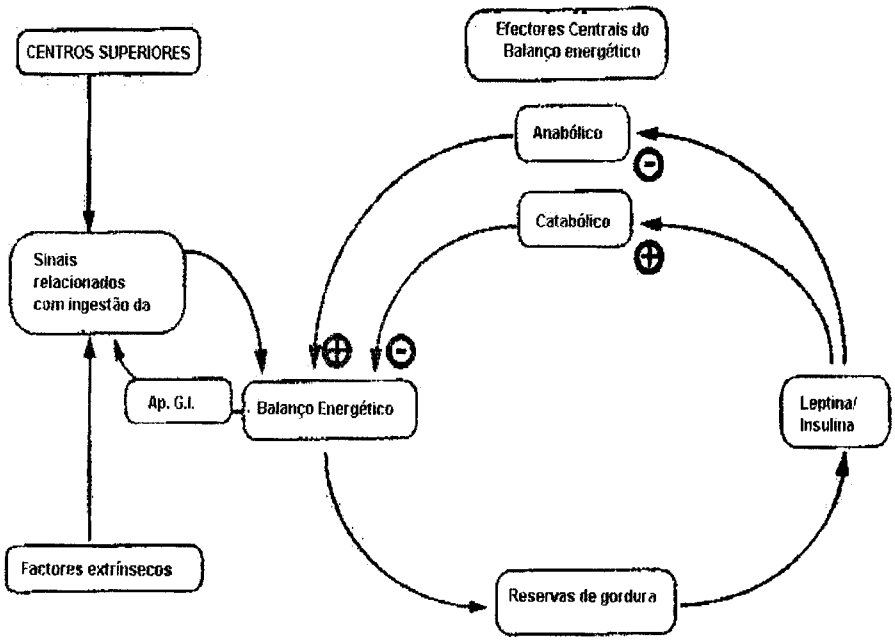

Fig. 5 Modelo de regulação do balanço energético e adiposo.

Factores que aumentam a ingestão	Factores que inibem a ingestão
Noradrenalina	Seretonina
Opiáceos	Dopamina
Libertação hormona de crescimento	Colecistoquinina
Galanina	Factor de libertação da corticotrofina
Neuropeptídeo Y	Neurotensina
Melanina-concentração hormonal	Bombesina
Gene calcitonina-peptídeo relacionado	
Glucagon	
Glucagon-peptideo1	

Quadro 10 Alguns dos neurotransmissores conhecidos que afectam a ingestão de alimentos.

Neuropeptídeo Y

O neuropeptídeo Y (NPY) é um peptídeo com 36 amino ácidos e que na última década tem sido amplamente estudado. Pensa-se que é um dos neurotransmissores responsável pela

regulação da homeostasia energética no organismo. No homem o NPY é sintetizado no cérebro, particularmente no hipotálamo (Dryden S. et al., 1994).

Dentro do hipotálamo, o NPY é sintetizado nos corpos celulares dos neurónios, no núcleo arqueado, que emite projecções para as estruturas vizinhas, nomeadamente para o núcleo paraventricular, onde o NPY é libertado nos nervos terminais.

Teoricamente, a actividade aumentada do NPY dos neurónios da arcada hipotalámica pode levar à obesidade. Uma injecção diária de NPY no núcleo hipotalámico paraventricular provoca não só hiperfagia e ganho de peso, mas também reacções metabólicas que favorecem a deposição da gordura corporal; nomeadamente o aumento de expressão do gene da lipoproteína lípase e da sua actividade enzimática no tecido gordo branco, o que leva ao aumento da lipogénese tanto no fígado como no tecido gordo branco, aumento da secreção de insulina e glucocorticóides na circulação. Como os efeitos metabólicos da administração do NPY são detectados mesmo quando não há hiperfagia, então não devem estar relacionados com o aumento da ingestão de alimentos.

O papel fisiológico no sistema hipotalámico do NPY na homeostasia da energia é dado pela evidência de que a sua produção (dentro do núcleo arqueado) e libertação (dentro do núcleo paraventricular) é afectada por alterações do balanço energético. Assim, e quando há perda de peso, ou na diabetes não controlada, a libertação do NPY aumenta ao longo de todo o caminho do núcleo arqueado e núcleo paraventricular. Esta resposta pode contribuir para a hiperfagia que é frequente nas duas situações. Nestas condições a activação do sistema hipotalámico- NPY parece fazer diminuir a insulina e a leptina, e levar ao aumento das concentrações de corticóides.

Alterações da concentração do NPY qualquer que seja o mecanismo parecem ser relevantes para o balanço energético, alterações metabólicas de hiperfagia o que em última análise leva ao aparecimento da obesidade.

Leptina

A leptina, hormona com 16 Kd segregada nos adipócitos, circula no soro na forma livre ou ligada. Os níveis de leptina no soro reflectem a quantidade de energia existente nos tecidos adiposos. O balanço energético imediato, tal como os níveis no soro de determinadas citoquinas e hormonas influenciam os níveis da leptina circulante. A leptina actua ligando-se a receptores específicos no hipotálamo de forma a alterar a expressão de determinados neuropeptídeos que regulam as funções neuroendócrinas, a ingestão e o gasto energético. Assim, a leptina representa um papel importante na patogénese da obesidade e das alterações do comportamento alimentar sendo um mediador neuroendócrino de resposta à privação de alimentos.

Os efeitos observados nos ratos ob/ob após a administração de leptina, e que eram deficientes em leptina por mutação no gene da leptina, criaram uma certa expectativa em relação à obesidade humana. A deficiência genética observada poderia ser tratada por administração de leptina exógena. Estudaram-se indivíduos com obesidades mórbidas para avaliação genética da deficiência. Os estudos revelaram que nem todos os indivíduos tinham alterações no gene que expressa a leptina. Assim, pode dizer-se que a deficiência em leptina só existe em determinadas pessoas obesas. Mas, em oposição a esta situação, verificou-se que muitos dos obesos têm níveis de leptina muito elevados, o que leva a supor que a obesidade é um estado leptina-resistência.

A frequência da mutação do receptor da leptina é ainda desconhecida, mas pensa-se que seja reduzida. A procura de moléculas capazes de induzir resistência à leptina ou mutações das moléculas que degradam a leptina e seus receptores parece ter começado. A primeira informação obtida refere-se à descrição de duas pessoas com mutações da pro-opiomelanocortina, molécula que é um efector de degradação do receptor da leptina, onde se observou existir obesidade precoce e insuficiência supra-renal

Foram efectuados estudos (Zhang Y. et al., 1994) no sentido de relacionar a hormona leptina e as alterações do comportamento alimentar. Verificou-se que os níveis de leptina no soro em doentes com anorexia nervosa, bulimía, alterações do comportamento alimentar e depressão são idênticas ás das pessoas saudáveis e com o mesmo IMC. Contudo, num estudo longitudinal (Mantzoros C., 1999) efectuado em doentes com anorexia nervosa sugere aumento do transporte da leptina para o líquido cerebrospinal e baixas concentrações de leptina no soro. Nos doentes com anorexia nervosa que preferencialmente ganham massa adiposa, os níveis de leptina no liquido cerebrospinal retorna aos valores normais antes dos valores do IMC serem normais. Estes achados podem explicar os sintomas habituais da anorexia nervosa e a dificuldade clínica em fazer com que estes doentes ganhem peso.

O baixo nível de leptina em doentes com anorexia e em atletas que têm actividade muito intensa estão associados a alterações endócrinas. Um dos exemplos mais conhecidos e estudados é a amenorreia. Esta alteração dos ciclos menstruais encontra-se intimamente associada a baixos níveis de leptina, dando a indicação de que os "sensores" do corpo humano da gordura corporal através da leptina inibem a ovulação quando as reservas do organismo são insuficientes. Frish e colegas (Zhang Y. et al., 1994) verificaram que a menstruação só tem inicio quando os valores de gordura têm um determinado valor mínimo. As bailarinas e as maratonistas têm valores de gordura inferiores a estes valores pelo que habitualmente são amenorreicas. No extremo oposto, mulheres que têm valores excessivos de gordura normalmente têm irregularidades menstruais que são corrigidas por pequenas perdas de peso. Se a leptina é o sinal para a manutenção de valores adequados de gordura e mantém a ovulação e menstruação, então ela pode estar implicada nestas alterações através dos seus efeitos no NPY. A leptina é responsável pela diminuição da expressão do NPY, uma das interpretações para este facto é o de que há redução da ingestão de alimentos.

A hormona proteica leptina, codificada pelo gene ob e produzida pelo tecido adiposo (Zhang Y. et al., 1994), parece ser o modulador da adiposidade e do comportamento da ingestão alimentar. Existem evidências de que a administração exógena de leptina leva à perda de peso tanto em animais como nos seres humanos que têm deficiência genética da hormona e exibem obesidade extrema, e em indivíduos que, embora sem mutação genética, têm concentrações séricas de leptina elevadas devidas ao seu peso em excesso, isto porque a leptina aumenta com o peso (Considine R. et al., 1996). Os níveis de leptina e gordura corporal encontram-se correlacionados, a gordura corporal contribui entre 50 e 60 % na variação sérica dos níveis de leptina. Factores como sexo, variação circadiana e concentrações de insulina estão menos correlacionadas com a leptina que o aumento de peso.

Desde a descoberta de que a leptina recombinada conseguia reduzir a ingestão de alimentos, aumentar o gasto calórico e reduzir o peso corporal em ratos ob/ob com leptina diminuída, despertou um interesse considerável no uso da leptina como tratamento anti-obesidade em humanos (Pelleymounter M. et al., 1995). No entanto, a obesidade humana é geralmente acompanhada por hiperleptémia, o que sugere que os humanos obesos são leptino-resistentes e, assim, a provável eficácia do tratamento com leptina é questionável.

O tratamento com leptina é mais eficaz na redução do peso corporal em ratos ob/ob com leptina diminuída do que em animais normais magros, que têm alguma leptina circulante (Levin N. et al., 1996).

Sabe-se há muito tempo que o hipotálamo é a localização do controlo de ingestão de alimentos, mas não se entendiam os mecanismos pelos quais isto acontece. As respostas variáveis dos diferentes modelos de obesidade dos roedores ao tratamento com leptina sugerem várias deficiências nas vias de sinalização do hipotálamo que controlam a ingestão de alimentos. Como a leptina é produzida principalmente por adipócitos e segregada para a circulação periférica, atravessa a barreira-hemato-encefálica até produzir efeitos no hipotálamo. Encontraram-se receptores de leptina no plexo coroideu do cérebro do rato, o que sugere que estes receptores têm função de transporte, movimentando a leptina da circulação periférica para o sistema nervoso central (Tartaglia L. et al., 1995).

A leptina atravessa a barreira hemato-encefálica por um sistema saturável que envolve a ligação da leptina a um receptor de modo específico e saturável, seguida pela endocitose da leptina. Os receptores de leptina também se expressam abundantemente nos núcleos arqueado e médio-dorsal do hipotálamo. Depois de se ligar aos seus receptores, a leptina regula as acções dos neuropeptídeos localizados no hipotálamo (Smith F. et al., 1998). Não se conhece o número de neuropeptídeos envolvidos na regulação da ingestão de alimentos, mas a lista aumentou consideravelmente desde que se descobriu a leptina. Os neuropeptídeos hipotalámicos que se observou aumentarem a ingestão de alimentos são o neuropeptídeo Y, o peptídeo que antagoniza o receptor melanocortina (melanocortin receptor-MC4R), a hormona de concentração de melanina (melanin-concentrating hormone-MCH) e as orexinas (Sakurai T. & Amemiya A., 1998). Outros peptídeos têm um efeito anoréxico, incluindo a transcrição regulada pela cocaína e pelas anfetaminas (cocaine and amphetamine-regulated transcript-CART), a hormona alfa de estimulação do melanócito (α malanocyte-stimulating hormone -α MSH), o produto obtido a partir do polipeptídeo precursor da pro-opiomelacortina (pro-opiomela-nocortin POMC) e a hormona de libertação da corticotrofina (corticotropin-releasing hormone CRH).

Embora haja algumas indicações de ligação da obesidade extrema com variações do gene ob nos humanos (Maffei M. et al., 1996), o rastreio de grandes populações de obesos não verificou qualquer evidência de mutação na região codificada do gene ob em pessoas obesas que geralmente têm níveis elevados de leptina sérica. No entanto, existem estudos que descrevem a obesidade mórbida em humanos em conjunto com níveis de leptina circulante dificilmente detectáveis; duas crianças com obesidade mórbida, primos de origem paquistanesa, tinham uma mutação do gene ob, envolvido no desaparecimento de um único nucleotido de guanina no codão 133 (Montague C. et al., 1997), ambas as crianças se tornaram obesas muito cedo e não tiveram outras características clínicas que sugerissem qualquer outra doença genética conhecida, excepto história de hiperfagia acentuada e de saciedade diminuída. Em outro estudo em que foi identificada uma substituição C-T no codão 105 do gene da leptina em três irmãos de origem turca, revelaram um comportamento hiperfágico da alimentação.

A obesidade devida a defeitos do gene receptor da leptina nos humanos também é rara com rastreios em grande escala a não encontrarem qualquer indicação da mutação fa/fa ou db/db nos humanos (Considine R. et al., 1996). A presença da mutação homozigótica no receptor de leptina tem sido referida, desde então, em três irmãs de uma família consanguínea de origem Kabilian. Esta mutação resultou num receptor truncado de leptina que não tinha o

domínio trans-membrana nem o intracelular. Mais recentemente, foram descritos outros genes candidatos para obesidade que envolvem defeitos em diferentes partes da via de sinalização da leptina hipotalâmica, incluindo mutações no precursor da pro-opiomelacortina, pro-hormona convertase 1, e genes que antagonizam o receptor melacortina. Enquanto que o modo de transmissão para a leptina, o receptor de leptina, POM e pro-hormona convertase 1 é recessivo, a mutação MC4R parece ser uma forma predominantemente herdada de obesidade. Em todos os defeitos acima descritos, exceptuando a mutação do gene ob, os níveis de leptina circulante são adequadamente elevados para o grau de adiposidade. Ainda não se verificou a associação da leptina e do receptor da leptina ao hipogonadismo e à infertilidade em pessoas com defeitos no POMC, PC1 ou gene do MC4R.

As alterações dos diferentes genes candidatos são raros e não responsáveis pela obesidade na maioria das pessoas. Com a excepção óbvia da mutação do gene ob, é difícil ver como os níveis crescentes de leptina superficial poderiam ultrapassar estas anomalias. Foi mostrado em humanos obesos que o rácio de leptina no fluido cerebroespinal para os níveis de leptina circulante é diminuído, o que sugere que a capacidade para o transporte de leptina para o cérebro é reduzida em indivíduos obesos (Caro J. et al., 1996). Então, a causa principal da resistência humana à leptina pode ser o transporte reduzido de leptina para o sistema nervoso central.

É muito provável que a resistência à leptina nos humanos seja análoga à observada nos modelos com obesidade induzida por dieta. Os ratos com obesidade induzida por dieta ficaram resistentes aos efeitos da administração de leptina, quando feita perifericamente mas não centralmente, o que parece sugerir que os humanos obesos possam responder aos seus próprios níveis elevados de leptina endógena que consegue penetrar no sistema nervoso central (Van H. et al., 1997). No entanto, em ratos cujos níveis de leptina endógena ficaram elevados depois de uma dieta rica em gorduras, a resposta à injecção intra-cerebroventricular de leptina foi atenuada, comparativamente com ratos magros, o que sugere que o sinal da leptina ao hipotálamo pode ser ultrapassado por factores hedonísticos associados a uma dieta em calorias e de grande paladar tornando fútil qualquer tentativa para reduzir a ingestão de alimentos por administração excessiva de leptina (Widdowson P. et al., 1997).

Além dos seus efeitos nos mecanismos que controlam a ingestão de alimentos e o peso corporal, a leptina mostrou ter efeitos periféricos, independentes dos seus efeitos na ingestão de alimentos e no peso corporal (Levin N. et al., 1996); estes incluem efeitos mediados centralmente nos processos endócrinos, incluindo o eixo hipófise-adrenal, a tiróide e o sistema reprodutor, bem como efeitos directos noutros tecidos em reprodução, homeostase da glicose e secreção da insulina. Um dos efeitos mais interessantes da leptina em ratos é a melhoria da sensibilidade à insulina, o que sugere que o tratamento com leptina pode ser útil no tratamento da DM 2. No entanto, outros estudos mostraram um efeito inibidor da leptina na secreção da insulina que pode não ser tão benéfico para os diabéticos. A leptina tem mostrado ter um efeito permissivo no desenvolvimento normal da puberdade e, por isso, deveria ser usada com prudência em crianças obesas na pré-puberdade.

Sinais periféricos, tais como os glucocorticóides podem interferir com a acção da leptina e seus receptores, produzindo uma leptino-resistência central. Outro local potencial de resistência à leptina é o transporte desta através da barreira hemato-encefálica. O transporte da leptina até ao cérebro pode ser um passo que limita a acção da leptina. Frequentemente, doses de leptina que não produzem qualquer efeito quando administradas periféricamente,

FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO BIBLIOTECA

têm efeito marcado quando administradas centralmente, induzindo a ingestão de alimentos. Em contraste, anormalidades da leptina ligada que se encontra no soro, ou anormalidades do seu catabolismo não parecem levar ao aparecimento da obesidade, porque a semi vida e actividade biológica da leptina circulante parece ser igual tanto para os obesos como para os magros. Além disso, os anticorpos anti-leptina e a leptina ligada ás proteínas não inactivam a leptina nos indivíduos obesos. A clarificação dos mecanismos responsáveis pela leptina-resistência podem ser a chave para a explicação da patogénese da obesidade (Auwerx J. & Staels B., 1998).

O conhecimento adquirido com a investigação da leptina tem sido útil para o desenvolvimento de tratamentos de situações como a anorexia em que o aumento de peso poderia ser benéfico. Os anti-corpos anti-leptina e um mutante da leptina humana que não afecta a ligação ao receptor, mas acaba com a actividade biológica, têm mostrado aumentar a ingestão de alimentos em roedores (Verploegen A. et al., 1997).

Após quarto anos da descoberta da leptina, o seu potencial como tratamento para a obesidade, excepto no caso da leptino-deficiência, ainda não foi entendido. Tem aumentado imenso o conhecimento das interacções complexas que controlam a ingestão de alimentos e identificaram-se muitas localizações potenciais para intervenção terapêutica pela via de sinalização da leptina.

Catecolaminas Plasmáticas: Adrenalina, Noradrenalina

A noradrenalina e adrenalina são catecolaminas neurotransmissoras, substâncias químicas que no organismo tem como principal função a transmissão de informação nas junções sinápticas. A noradrenalina é o neurotransmissor nas junções dos músculos lisos que são inervados por fibras nervosas simpáticas, enquanto que a adrenalina é sintetizada a partir da tirosina em terminações nervosas simpáticas e na medula da glândula supra renal.

As catecolaminas neurotransmissoras são inactivadas pela metilação da hidróxilo 3 no anel catecol. Essa reacção é catalisada pela catecol-O-metiltransferase (COMT), que usa s-adenosil metionina como dador de metil. Estes neurotransmissores podem ser inactivados pela remoção oxidativa da sua amina pela monoamina oxidase (MAO).

A COMT, no figado e no rim, é importante no metabolismo das catecolaminas circulantes. A MAO, enzima mitocondrial presente na maioria dos tecidos, incluindo as terminações nervosas, desempenha um papel menor no metabolismo das catecolaminas circulantes, mas é importante para regular as reservas de catecolaminas no interior das terminações nervosas simpáticas periféricas. As metanefrinas e o ácido 4-hidróxi-3-metoximandélico (VMA) são os principais produtos finais do metabolismo da adrenalina e noradrenalina. Tanto na medula supra renal quanto nas terminações nervosas simpáticas, as catecolaminas são armazenadas em grânulos sub-celulares e libertadas por exocitose. Os grandes depósitos de catecolaminas nesses tecidos proporcionam uma importante reserva fisiológica, que permite no caso de estimulação intensa, uma resposta eficiente.

As catecolaminas influenciam todos os principais sistemas orgânicos. Os seus efeitos são imediatos, ao contrário de outros, como por exemplo o sistema endócrino, que pode levar minutos, horas ou dias para a resposta. Quase todos os sistemas de controlo orgânico são da natureza deste último.

Efeitos directos das catecolaminas :

A nível cardiovascular - pressão arterial, débito cardíaco, variabilidade da frequência cardíaca, resistências vasculares periféricas, frequência cardíaca,

Metabólico - aumento da taxa metabólica (efeitos sobre o tecido adiposo castanho que quando estimulado por catecolaminas produz calor), mobilização de substractos - as catecolaminas estimulam a degradação do combustível armazenado com produção de substrato para consumo local, um dos exemplos é a glucogénese no coração; no figado, no tecido adiposo, e no músculo esquelético mobilizam energia libertando glicose, ácidos gordos livres e lactato que são utilizados em todo o organismo,

Líquidos e electrólitos - regulação do volume de líquidos e da composição do líquido extracelular,

Vísceras- acção sobre o músculo liso e o epitélio glandular, vesícula e vias biliares, transporte do óvulo ao longo das trompas de Falópio, no homem fornece a força propulsora para o líquido seminal durante a ejaculação.

Efeitos indirectos :

- A resposta fisiológica final induzida pelas catecolaminas envolve alterações na secreção hormonal e distribuição do fluxo sanguíneo, o que apoia e amplifica os efeitos directos das catecolaminas,
- Ingestão calórica: o jejum inibe o sistema nervoso simpático, enquanto a sobre-alimentação o estimula. A redução da actividade simpática durante o jejum ou mesmo na inanição pode contribuir para a redução da taxa metabólica. Nestes casos pode observar-se hipotensão e bradicardia. A actividade simpática aumenta nos períodos de maior ingestão calórica, contribuindo para a elevação da taxa metabólica.

As catecolaminas no plasma humano podem ser medidas por técnicas que utilizam derivados isotópicos radioenzimáticos e pela Cromatografia Liquida de Alta Pressão, com detecção electroquímica. A determinação das catecolaminas plasmáticas fornecem um índice indirecto de actividade do sistema nervoso simpático e da medula supra renal em investigação clínica.

Todavia, a utilidade das determinações das catecolaminas fica comprometida por factores que alteram a relação entre as concentrações plasmáticas de catecolaminas e o estado funcional do sistema simpático-supra-renal. A utilidade clínica dos níveis plasmáticos de catecolaminas é sobretudo fundamental na avaliação de doentes com disfunção autonómica e em certas ocasiões, de doentes com suspeita de feocromocitoma.

Na obesidade os níveis relacionam-se com o peso corporal por aumento de ingestão alimentar e da sua acção no balanço energético. As catecolaminas mobilizam os lípidos ricos em energia pela estimulação da lipólise nos adipócitos e pela indução da termogénese.

O aumento previsível na concentração circulante de noradrenalina durante a postura ortostática fornece uma prova da estimulação do sistema nervoso simpático. A permanência do indivíduo na posição ortostática durante 5 minutos determina uma elevação duas a três vezes no nível plasmático de noradrenalina. A resposta normal exige a integridade do sistema aferente, conexões apropriadas no sistema nervoso central e sistema nervoso

simpático periférico eferente intacto. Se qualquer um destes sistemas não têm integridade então há diminuição de noradrenalina circulante.

Os níveis plasmáticos de adrenalina também dependem do estado postural e mental do indivíduo. As alterações nos níveis plasmáticos de adrenalina com a postura erecta são geralmente pequenas. Entretanto, a hipoglicemia e o stress mental pode ocasionar aumentos significativos nos níveis plasmáticos de adrenalina.

OBJECTIVOS

Elaborei a minha proposta de estudo (anexo 1) e defini como objectivos principais:

Análise da variação da perda de peso superior a 5 Kg em indivíduos adultos e com excesso de peso ou obesidade nos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos, SNA e bioquímicos.

Efeitos da dieta e exercício físico regular no peso e distribuição regional da gordura corporal.

Avaliação da frequência alimentar por questionário de frequência para determinação de valores de ingestão de alimentos que pudessem influenciar valores bioquímicos.

Apreciação do comportamento alimentar e auto-estima, para possíveis acompanhamentos regulares com apoio psicológico.

Aplicação de medidas dietéticas preconizando o aumento de alimentos ricos em ácido fólico, Vit. B6 e Vit. B12, sempre que possível de acordo com hábitos alimentares individuais, sexo, idade e actividade física.

Análise de possíveis correlações entre os diversos factores de risco cardiovasculares previstos no estudo.

Para este estudo estava previsto um follow-up de 12 meses considerando a magnitude do protocolo e a aderência à terapêutica dietética não nos parece que este tempo seja exequível. A amostra parece-nos suficiente para determinações de alguns resultados, principalmente os valores relacionados com a antropometria. Contudo, os efeitos relacionados com a bioquímica e SNA parece ser necessário mais tempo para terem maior consistência.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostragem

Os participantes neste trabalho foram todos voluntários e a todos foi explicado os objectivos gerais do trabalho e obtido o seu consentimento.

Todos os participantes preencheram um inquérito sobre hábitos alimentares, hábitos tabágicos, consumo de bebidas alcoólicas, medicação, actividade profissional e actividade física voluntária, história clínica, e história familiar. Inclui-se um exemplar do formulário do inquérito, em anexo, no fim desta secção.

Critérios de inclusão: indivíduos com IMC > 25 Kg/m^2.

Critérios de exclusão dos participantes neste estudo: gravidez, incapacidade motora e doenças genéticas ligadas à obesidade.

Após a colheita de dados de acordo com o protocolo elaborado, foi instituída uma dieta do tipo mediterrânico sempre de acordo com a idade, sexo, peso, actividade física e gostos pessoais.

O seguimento médio destes doentes foi de 11±2 meses, tendo sido acompanhados em consulta externa todos os meses.

Manobras (intervenções) efectuadas para análise hemodinâmica e do SNA

Para o estudo das modificações autonómicas, das variações do baroreceptor arterial, e parâmetros hemodinâmicos foram utilizados 2 tipos de registo:

Condição basal: foi pedido aos indivíduos, após 30 minutos de repouso na posição de supino para estabilização dos sinais, que se abstivessem de se mover ou falar. Os indivíduos deveriam respirar espontânea e superficialmente e com o ritmo respiratório que mais lhes conviesse. Mantivemos a digitalização da monitorização pelo menos o tempo suficiente para a obtenção de 512 batimentos sucessivos.

Condição de stress ortostático "tilting": após 10 minutos de intervalo em relação à manobra anterior, levantou-se o indivíduo de cabeça para cima, pela acção de uma mesa eléctrica basculante com suporte para os pés, com uma angulação de 70°, para estudarmos a influência da diminuição da pressão venosa central (por aumento do "pool" venoso e consequente diminuição da pré carga). Utilizamos uma cinta confortável para que a mão onde estava a ser monitorizada a pressão arterial pelo Finapress se mantivesse sempre ao nível do coração.

Avaliação do sistema nervoso autónomo

Esta avaliação consiste no registo da pressão arterial e do sinal electrocardiográfico. A pressão arterial digital é obtida não-invasivamente, por aparelho comercial Finapres (Ohmeda, model 2300, Englewood, Colorado), que se baseia na técnica de pletismografia. Nesta técnica, uma dedeira pletismográfica é colocada à volta da falange média do 3° dedo A pressão desta dedeira é modulada de maneira a que a pressão transmural se mantenha efectivamente a zero. Desta forma, as variações da pressão da dedeira acompanham as variações da pressão arterial do dedo e são geradas, continuamente, ondas de pressão com excelente correlação com os valores da pressão intra-arterial. As calibrações automáticas feitas pelo aparelho no modo "servo reset" são desligadas durante os registos, para permitir a aquisição contínua dos dados, e são retomadas nos intervalos das diversas manobras executadas.

A curva de pressão a partir da saída analógica do aparelho Finapres e o electrocardiograma são transmitidos em tempo real e digitados, com um ritmo de amostragem de 300 Hz por canal, com um conversor analógico-digital comercial (Dataq, modelo DI-420), e armazenados em computador para posterior processamento e análise.

O cálculo dos intervalos RR e dos valores da PAS são efectuados com programa de computador que utiliza um algoritmo (Dataq calculation package, version 3,14) que permite a detecção dos picos da onda R do Electrocardiograma (ECG) e dos picos e vales da curva de pressão arterial. Os registos são editados para correcção manual dos erros de marcação devido a artefactos, batimentos ectópicos e outros erros de reconhecimento. O sinal electrocardiográfico foi obtido após preparação e limpeza da pele, de modo que a sua impedância fosse sempre inferior a 5 KΩ. Escolheu-se uma derivação do tipo "CM5" para permitir o registo de complexos QRS de grande amplitude de forma a diminuir os erros de reconhecimento picos da onda R.
Os dados são armazenados em computador PC-IBM compatível, em ficheiros do tipo binário, para posterior cálculo dos diversos parâmetros

Cálculo não invasivo dos parâmetros hemodinâmicos

Pela simplicidade, baixo custo e inocuidade, a opção foi a computação do débito cardíaco e outras variáveis hemodinâmicas, pelo método de Wesseling. Foi utilizado o método não invasivo, "Modelflow" que utiliza a análise da curva da pressão arterial digital obtida por pseudopletismografia Finapres, Portapres® de modo imediato ("on-line") ou então aplicando um programa de computador (BMI® : batimento a batimento Modelflow interpretation "off-line" aos registos de curva de pressão arterial previamente digitalizada e armazenada, não necessitando de nenhuma tecnologia adicional. Os parâmetros calcular calculados foram: débito cardíaco, volume sistólico, resistências vasculares periféricas totais, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica.

Análise da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial

A análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca e variabilidade da pressão arterial sistólica foi feita utilizando um programa desenvolvido especificamente para computador Pentium Matlab® (Math Works Inc., South Natick, MA – USA) . A análise espectral é efectuada utilizando métodos não paramétricos, segundo a transformada de Fourier, após os dados serem submetidos a "detrending" e aplicado um filtro do tipo de Hanning (entre outros), sendo a potência espectral estimada pelo método de Welch, derivando o espectro a partir de segmentos de dados de 2^n, sobrepostos pela metade.

Foram usadas na análise da variabilidade da frequência cardíaca unidades normalizadas que são obtidas pela razão da potência espectral de um dado componente LF ou HF, pelo valor da potência total subtraindo o comprimento de muito baixa frequência assim, LF nu =LF / (potência total-VLF) e HF nu = HF / (potência total-VLF).

Cálculo do ganho espontâneo do baroreceptor arterial

O cálculo do baroreceptor arterial foi efectuado de duas formas:

1) O método que utiliza as sequências temporais baseia-se na análise da ocorrência de sequências em que existem variações sucessivas e concordantes dos valores da pressão arterial sistólica (PAS) e da duração dos intervalos RR, de maneira a que, progressivamente exista aumento ou diminuição de pelo menos 3 batimentos consecutivos.

2) O método que utiliza a coerência espectral, baseia-se no pressuposto de que as oscilações da pressão arterial na banda centrada a 0,10 Hz, obtidas por análise espectral da variabilidade da pressão sistólica, representam flutuações rítmicas da actividade vasomotora mediada pelo baroreflexo, também conhecidas por ondas de Mayer.

Colheitas de sangue

As colheitas de sangue foram efectuadas após 12 horas de jejum. Foi colocado um catéter venoso para as colheitas das catecolaminas basal e tilt, aguardando-se 30 minutos antes da primeira colheita; a colheita de sangue para a avaliação dos outros parâmetros de estudo foi efectuada aquando da primeira colheita das catecolaminas. Foram recolhidos por indivíduo, 2 tubos de sangue sem anticoagulante, 2 tubos com K_3EDTA, 4 tubos com heparinato de lítio.

Os tubos de sangue foram centrifugados a 5000 rpm durante 10 minutos sendo o soro separado e aliquotado. As alíquotas não necessárias para o trabalho diário foram congeladas a –73°C.

Os tubos com EDTA, após retirada de uma alíquota, foram centrifugados a 5000 rpm durante 10 minutos e nunca excedendo os 60 minutos após a colheita. O plasma (designado a partir deste ponto como plasma-EDTA) assim obtido foi aliquotado sendo as alíquotas não utilizadas, congeladas a –73°C.

Análise das catecolaminas plasmáticas - adrenalina e noradrenalina

Colheita da amostra

A colheita foi efectuada de manhã sempre à mesma hora com o doente em jejum deitado e em repouso, 30 minutos após a introdução de um catécter venoso. Nas 8 horas que precederam a colheita o doente foi advertido de que não devia fumar, tomar chã ou café. Foi colhido sangue 5mL (em basal e em Tilt) para dois tubos que contêm heparinato de lítio. Os tubos foram de imediato homogeneizados por inversão, colocados dentro de recipientes refrigerados até à centrifugação, esta foi efectuada durante 15 minutos a 10 mrp e o soro colocado em tubos com 5 mg metabissulfito de sódio sólido para possivel armazenamento das mesmas a -73 ° C

Doseamento pelo método (Bio-Rad, Diagnostics Group. , 1996) de extracção com alumina seguido de um processo de Cromatografia Liquida de Alta Definição em detecção electroquímica. Foi usado o Starter Kit de 100 testes para determinação quantitativa de adrenalina e noradrenalina por HPLC da Bio Rad ref^{a} 195-6078

Valores de referência para catecolaminas plasmáticas (protocolo de colheita standardizado:

Basal: Adrenalina < 50 pg/ml; Noradrenalina 110 – 410 pg/ml

Tilt: duas a três vezes superiores aos valores basais

Determinação glucose

Foi efectuada a determinação pelo método GLDH, método enzimático Ultra Violeta com diluição efectuada por procedimentos standartizados adequados ao equipamento Olympus AV 600 e submetidos a programas de qualidade interno e externo.

Valores de referência para o método utilizado: 0,60 – 115 g/L

Determinação ácido úrico

Foi efectuada a determinação pelo método Uricase/ PAP, método enzimático colorimétrico. As determinações foram executadas num auto-analizador Olympus AV 600, de alíquotas de soro fresco.

Valores de referência para o método utilizado: 24,0 –70,0mg/L

Determinação de proteínas totais, cálcio, fósforo e magnésio

A seguintes determinações foram efectuadas por métodos colorimétricos em auto-analizador Olympus AV 600. :

- proteínas totais pelo método Biureto,
- cálcio método O.CPC method,
- fósforo pelo método Molybdato
- magnésio pelo método YYC.dylblue

Valores de referência para os métodos utilizados: proteínas totais: 64,0 – 83,0 g/L; cálcio: 4,05 – 5,20 meq/L; fósforo: 26,0 – 59,0 mg/L; magnésio: 1,55 – 2,05 meq/L

Determinação da γ GT

A determinação da concentração sérica da enzima γ-glutamiltransferase foi efectuada por método cinético colorimétrico (IFCC por bzas2). As determinações foram efectuadas em auto-analizador Olympus AV 600.

Valores de referência para o método utilizado: 7 – 49 U/L

Determinação de sódio, potássio e cloro

As determinações foram efectuadas pelo método de potenciometria ISE indirecto em auto-analizador Olympus AV 600.

Valores de referência para os métodos utilizados: sódio: 135 –147 meq/L; potássio: 3,3 – 4,8 meq/L; cloro: 98 – 108 meq/L

Determinação do colesterol total

A determinação da concentração sérica do colesterol total foi efectuada em auto-analizador Olympus AV 600, baseado no método colorimétrico enzimático CHOD-PAP.

Valores de referência para o método utilizado: 0,25 – 2,40 g/L

Determinação do colesterol HDL

A determinação da concentração sérica do colesterol HDL foi efectuada por determinação directa PAP, em auto-analizador Olympus AV 600.

Valores de referência para o método utilizado: 0,35 – 0,60 g/L

Determinação do colesterol LDL

A determinação da concentração sérica do colesterol LDL foi efectuada por determinação por cálculo de acordo com a fórmula de F. Friedvald.

Valores de referência para o método utilizado: 0,0 – 1,30 g/L

Determinação dos Triglicerídeos

A determinação da concentração sérica dos triglicerídeos foi efectuada por método colorimétrico ou método GPO-PAP, em auto-analizador Olympus AV 600.

Valores de referência para o método utilizado: 0,10 – 1,75 g/L

Determinação da Apoliproteína A-I

A determinação da concentração sérica da apoliproteína A-I foi efectuada por imunoturbidimetria recorrendo a Kit comercial (apo A-I, Abx, ref. nº 736880), usando anticorpos específicos. Esta determinação foi efectuada num auto-analizador COBAS MIRA.

Determinação da Apoliproteína B

A determinação da concentração sérica da apoliproteína B foi efectuada por imunoturbidimetria recorrendo a Kit comercial (apo A-I, Abx, ref. nº 736899), usando anticorpos específicos.

Determinação da Lipoproteína (a)

A determinação da concentração sérica da Lp(a) foi efectuada recorrendo a Kit comercial (imunoturbidimetria Abx ref. n.º 739804).

Determinação do Status Antioxidante Total

A determinação da concentração sérica de status antioxidante total foi efectuada usando Kit comercial (Total Antioxidante Status; Randox Labs., ref. nº NX2332). Neste método o ABTS® é incubado com uma peroxidase (metamioglobina) e H_2O_2 para produzir um catião ABTS®+. Este catião tem uma cor azulada, relativamente estável a 600 nm. Os antioxidantes presentes na amostra causam uma supressão na produção de cor em grau proporcional à sua concentração.

Determinação da Peroxidação lipídica

A determinação dos níveis plasmáticos de peroxidação lipídica foi efectuada utilizando Kit comercial (LPO-586, Colorimetric Assay for Lipid Peroxidation, Walk Chemie, ref. nº 21012). A peroxidação lipídica leva à destruição das membranas celulares com produção de peróxidos lipídicos e aldeídos. O malonaldeído (MDA) e os 4-hidroxialcenais, como o 4-hidroxi-2(E)-nonenal (4-HNE), são moléculas derivadas da quebra de ácidos gordos polinsaturados e dos respectivos ésteres. A quantificação de tais aldeídos fornece um índice da peroxidação lipídica.

O método do Kit referido baseia-se na reacção de um cromogénio com o MDA e os 4-hidroxialcenais a 45°. Uma molécula de MDA ou de 4-hidrocialcenal reage com duas moléculas de cromagénio para dar um cromóforo com absorvância máxima a 586 nm. Este método pode ser utilizado para determinar o MDA + 4-hidroxialcenais ou só o MDA, sem interferência dos 4-HNE, em soluções aquosas.

Determinação da Vit. B12

A determinação dos níveis plasmáticos da Vit. B12 foi efectuada utilizando um Kit comercial (IMx B12, Abbott Laboratories, ref. nº B22005). O ensaio IMx B12 é baseado na tecnologia do Ensaio Imunoenzimático de micropartículas (MEIA).

Valores esperados para o método utilizado: 179 – 1132 pg/ml

Determinação de Folatos

A determinação dos níveis plasmáticos de folatos foi efectuada utilizando um Kit comercial (IMx Folatos, Abbott Laboratories, ref. nº B22205). O ensaio Abbott IMx Folatos utiliza a Tecnologia de Captura Iónica para a determinação quantitativa de folatos.

Valores esperados para o método utilizado: 3,1 –12,4 ng/ml

Determinação de homocisteína

A determinação dos níveis plasmáticos de homocisteína foi efectuada utilizando um Kit comercial (IMx homocisteína, Abbott Laboratories, ref. nº B3D395). O ensaio IMx homocisteína baseia-se na tecnologia do Imunoensaio de Flurescência Polarizada (FPIA).

Valores esperados para o método utilizado: 4,45 – 12,42 μmol/L

Os valores normais de homocisteína em jejum variam entre 5 e 15μmol/L, moderada hiperhomocisteinemía 16-30μmol/L, intermédia 31-100μmol/L e severa quando superior a 100μmol/L.

Determinação hemoglobina

A determinação da concentração da hemoglobina foi efectuada por método colorimétrico do lauril sulfato de sódio, em auto-analizador SYSMEX SE – 900.

Valores esperados para o método utilizado: 12,0 – 16,0 g/dl

Determinação do Hematócrito (volume globular)

A determinação do hematócrito foi efectuada por método de impedância eléctrica por soma dos pulsos eléctricos correspondentes aos eritrócitos, em auto-analizador SYSMEX SE – 900.

Valores esperados para o método utilizado: 37 – 49 %

Determinação dos Reticulócitos

A determinação do número de reticulócitos foi efectuada por método de citometria de fluxo por medição de fluorescência, com focagens hidráulicas, em auto-analizador SYSMEX SE – 900.

Valores esperados para o método utilizado: 0,5 – 2,5 %

Determinação de Plaquetas

A determinação do número de plaquetas foi efectuada por método de impedância eléctrica, com focagens hidráulicas, em auto-analizador SYSMEX SE – 900.

Valores esperados para o método utilizado: 180 – 500 x 10^9/L

Estatística: os resultados são apresentados como Média ± SD. A comparação entre os dois grupos foi feita por teste T de Student emparelhado. Na comparação das variações antes e após o emagrecimento foi efectuado o teste de Wilcoxon. Para comparações múltiplas foi utilizada ANOVA. O programa utilizado foi o SPSS® para o Windows versão 10 e Epi Info6, versão 6.02 (A word-Processing, Database and Statistics Program for Public Health on IBM Compatible Microcomputers; Atlanta-Georgia). O nível de significância foi considerado $p<0,05$.

ANEXO

Estudo da obesidade e sistema nervoso autónomo em doentes obesos antes e após alteração de estilos de vida

N.º identificação no estudo: [ ]

Nome:_____

Natural de:_____

Estado civil:_____

Morada:_____

Telefone/Telem_____

Data nascimento:_____/_____/_____ Idade:_____

Escolaridade: Não sabe ler /escrever____ Básico_____ Secundário____Curso

Profissional_____Bacharelato____ Licenciatura_____Pós graduação____

Profissão:_____Adequação escolaridade/profissão Sim____Não____

AGREGADO FAMILIAR

Filhos_____ Pais_____ Outros_____

Médico assistente_____Médicos especialista(s)_____

ANTECEDENTES

Nasceu com_____Kg

Avós obesos_____diabéticos_____hipertensos_____ outras_____

Pais obesos_____diabéticos_____hipertensos_____ outras_____

Tios obesos_____diabéticos_____hipertensos_____ outras_____

Irmãos obesos_____diabéticos_____hipertensos_____ outras_____

Filhos obesos_____diabéticos_____hipertensos_____ outras_____

Tipo de obesidade: Global_____ andróide_____ ginóide_____ central_____

Perímetro cinta_____cm ; Perímetro da anca_____cm; Razão Pc/Pa_____

Altura_____; Peso actual_____; IMC_____

Mudança de peso recente

Sim_____ Quanto?_____ Quando_____não_____

Peso ideal_____Kg; Peso desejado_____Kg

CONDIÇÕES SÓCIO ECONÓMICAS

Casa própria_____; Casa arrendada_____; Casa cedida_____

N.º divisões_____; Água canalizada_____; Luz_____

Saneamento_____; Cozinha_____; Casa banho_____

Rendimento mensal aproximado_____

COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS

Hipertensão arterial _____; anos hipertensão_____; essencial____secundária___

Diabetes tipo 1_____; Diabetes tipo 2_____; anos diabetes_____

Cardiopatia_____; Enfarte miocardio____; AVC_____; Angina de peito_____

Dislipidemias_____; anos dislip._____; Terapêutica_____

Cushing___; Hipertricose____; Doença hepato-biliar_____; Gota____Asma_____

Hipotiroidismo____; Hipertiroidismo____; Alterações menstruais_____

Menopausa_____anos de menopausa_____terapêutica substituição_____

TERAPÊUTICA ACTUAL

Anorexiantes_____; Antidiabéticos_____

Anovulatórios_____; Anti-depressivos_____

Corticóides_____;

Antihipertensores_____

_____

Outros_____

OBESIDADE E AUTO-IMAGEM

Desde quando tem excesso de peso?

Nascença____Criança____ Adolescência_____ Adulto_____Após gravidez_____

Outros_____

Que acha que o/a levou a ter excesso de peso?

Alimentação exagerada____Medicamentos_____Falta exercício_____

Outra_____

O seu peso já foi superior ao actual? Sim___;Quanto___;Quando____; Não_____

A quantidade de alimentos é a mesma que ingeria antes de começar a engordar?

Sim_____; Mais_____; Menos_____ ; Não_____

Já aderiu a alguma dieta? Sim_____Emagreceu quanto_____ Não_____

Desde que aumentou de peso diminuiu a sua actividade física?

Sim_____; Com êxito_____; Sem êxito_____; Não_____

Motivo:

Restrição alimentar_____; Aumento exercício físico_____; Medicamentos_____

Ficar sem comer todo o dia_____; Comer só um tipo de alimentos_____

Anuncio de revista, televisão, internet_____;

Outro_____

Está a fazer dieta?

Sim_____;Não_____;Prescrita por_____

De que tipo?_____

Cumpre-a de acordo com a prescrição? Sim___Não___

Porquê?

Tem muito apetite____;Falta de tempo____;Esquecimento___;Muito restritiva___

Emagreceu com a dieta? Sim___; Quantos Kg_____; Em quanto tempo___ Não___

Em casa ajudam-no/na a cumprir a dieta? Sim____; Não____

Está motivado para emagrecer? Sim____; Não____

A TV, vizinhos ou outras informações influenciam-no/na na dieta? Sim___Não___

E noutras que já fez? Sim____; Não____

Porque quer emagrecer?

Iniciativa própria___; Problemas de saúde_____; Problemas saúde_____

Aconselhamento médico_____; Preventivo_____; Terapêutico_____

ACTIVIDADE FISICA

Horas de sono____;Horas de trabalho____Sentado____Em pé_____A andar_____

Horas sentado (ver TV, ler, etc.)/ andar em casa_____/_____

Horas a fazer exercício fisico/semana_____

Tipo de actividade física

Andar a pé_____; Ginastica_____; Bicicleta_____; Natação_____

Outro_____

Sente-se cansado quando tem de fazer exercício fisico? Sim____; Não_____

Que importância tem o exercício na diminuição do peso?

Muito_____; Pouco_____; Nada_____

HISTÓRIA NUTRICIONAL

O seu apetite recentemente: Aumentou_____Está igual_____Diminuiu_____

Intolerância alimentares Sim _____; Que alimentos_____; Não_____

Alergias alimentares Sim_____; Que alimentos_____; Não_____

Aversões a alimentos Sim_____; Que alimentos_____; Não_____

Número de refeições diárias_____

Horas refeição PA____; MM____; Almoço_____; Lanche____; Ceia_____

O horário das suas refeições é regular? Sim_____; Não_____

A que horas tem mais apetite?_____

Come normalmente em casa? Sim_____; Não_____; Refeições fora_____

Come com familiares__; Sozinha/o___; Quando é maior a ingestão?_____

Tipo de confecção habitual

Fritos n.º vezes por semana_____; Estufados n.º vezes por semana_____

Cozidos n.º vezes por semana_____; Assados n.º vezes por semana_____

Grelhados n.º vezes por semana_____;

Pensa que o modo de cozinhar é indiferente para a sua saúde? Sim____; Não_____

A alimentação de fim de semana é diferente da do resto da semana?

Sim_____; Quantidade_____; Qualidade_____; Não_____

Normalmente quanto tempo gasta com a sua refeição? Almoço____ Jantar_____

Mastiga Bem?_____; Mal?_____

Gosta de repetir às refeições? Sim_____; Quais_____; Não_____

Após a refeição sente-se saciado? Sim_____; Não_____

Levanta-se da mesa mal acaba a refeição? Sim____; Não_____

Levanta-se durante a noite para comer? Sim__;O que come?_____;Não____

Bebe bebidas alcoólicas?Sim____; Quais_____Quantidade_____Não___

INQUÉRITO ALIMENTAR ÀS 24 H ANTERIORES À CONSULTA

Alimentos	PA	MM	Almoço	Lanche	Jantar	Ceia
Leite						
Derivados leite						
Pão						
Vegetais						
Fruta						
Carne						
Peixe						
Ovos						
Gorduras						
Sopa						
Bebidas						
Açúcar						
Batatas						
Arroz						
Massa						
Feijão						

Ingestão calórica diária aproximada_____Kcal

ESTUDO ANALITICO

Bioquímica

Glucose_____g/L; Ácido urico_____mg/L; Ureia_____g/L; Gama GT_____UL;

Colesterol T_____g/L; Triglicerídeos_____g/L; HDL_____g/L; LDL_____g/L

Albumina____g/L; Proteínas____g/L; Magnésio_____meq/L; Cálcio_____meq/L

Fósforo_____meq/L; Sódio_____meq/L; Potássio____meq/L; Cloro_____meq/L

Homocisteína_____; Vit.B12_____; Folatos_____;

Status oxidativo_____; Lp(a)_____; apoA_____; apoB_____

Catecolaminas

Adrenalina Basal_____pg/mL; Adrenalina Tilt_____pg/mL

Noradrenalina Basal_____pg/mL; Noradrenalina Tilt_____pg/mL

Hemograma:

Hemoglobina_____g/dL; Hematocrito_____%; Linfócitos_____%;

Neutrófilos_____%; Monócitos____%; Eosinófilos_____%; Basófilos_____%;

Plaquetas_____x10^9/L; Reticulócitos_____%

HEMODINÂMICA E SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

Volume Sitólico_____; Débito Cardíaco_____; RVPT _____

F.C. _____ ; PAS_____ ; PAD_____ ;

Baroreceptor arterial_____; HF_RR(nu)_____ ; LF_PAS _____

RESULTADOS

Foram avaliados 38 indevidos com IMC superior a 25 Kg/m^2 , com o objectivo de análise do impacto do emagrecimento e alterações do estilo de vida na hemodinâmica, sistema nervoso autónomo e factores de risco cardiovasculares bioquímicos.

Dos 38 indivíduos avaliados 24 cumpriram todo o protocolo previamente elaborado. A todos foi explicado o protocolo e seus objectivos, tendo dado o seu consentimento para o referido estudo.

Amostra n=24, 22 do sexo feminino, 2 do sexo masculino, idade média 38,2±12,3 [20-62].

O seguimento médio destes doentes foi de 11±2 meses, tendo sido acompanhados em consulta externa todos os meses.

	Antropometria	
	Antes do Protocolo	Após o Protocolo
Peso (Kg)	79,4±10,6	74,2±10,2*
IMC Kg/m^2)	31,1±5,0	29,0±4,9*
% Gordura corporal	39,7±8,5	37,4±8,4
Perímetro da cinta (cm)	91,3±10,4	86,0±10,0*
Perímetro da anca(cm)	111,7±10,7	109,1±9,9
Razão Perímetro da cinta/ Perímetro da anca	0,817±0,01	0,792±0,06**

*p<0,05; **p<0,001

Quadro 11 Valores antropométricos observados antes e após o protocolo.

Há em média uma diminuição significativa no peso de 6,5% (p<0,05), IMC 6,7% (p<0,05). A percentagem da gordura corporal baixa 5,8%. Em relação à deposição regional da gordura verifica-se uma diminuição significativa para o perímetro da cinta e para razão entre o perímetro da cinta perímetro da anca (p<0,05) e (p<0,001) respectivamente; o perímetro da anca baixa 3,0% (Quadro 11)

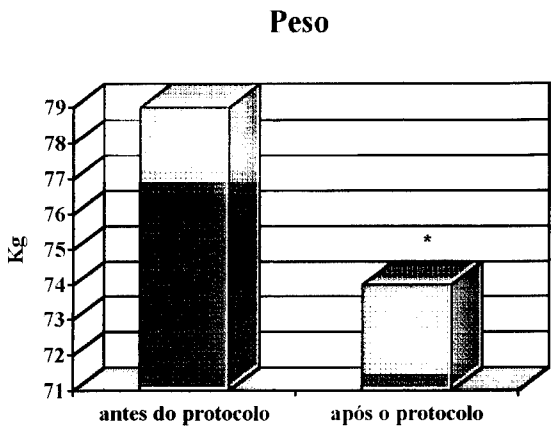

Fig. 6 Variação significativa *p<0,05 do Peso antes e após o protocolo

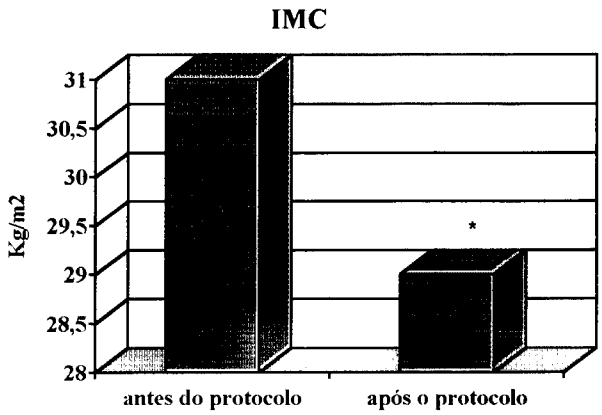

Fig. 7 Variação significativa *p<0,05 do IMC antes e após o protocolo

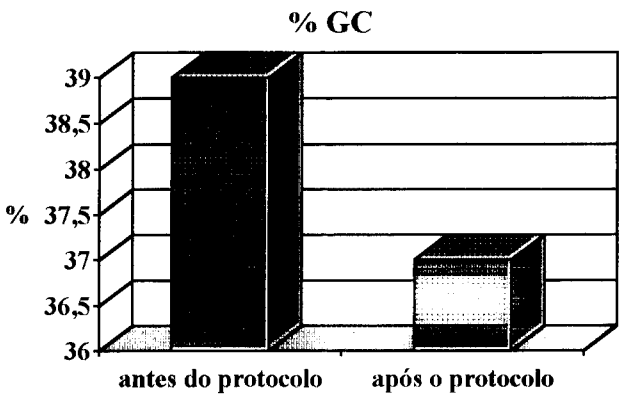

Fig. 8 Variação da % da gordura corporal antes e após o protocolo

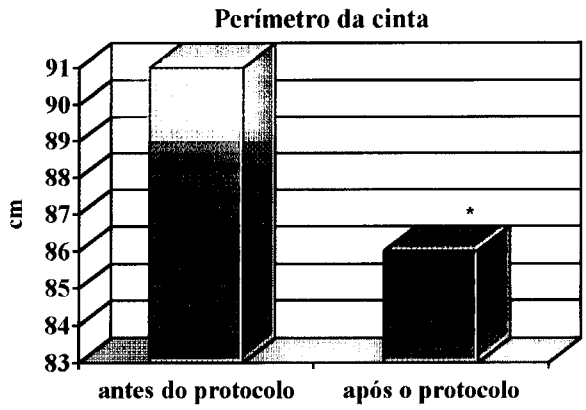

Fig. 9 Variação do perímetro da cinta antes e após o protocolo

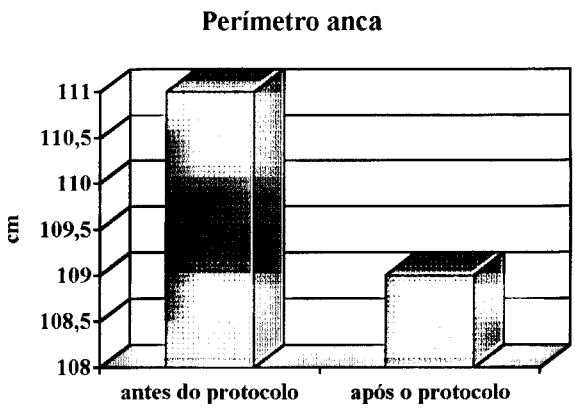

Fig. 10 Variação do perímetro da anca antes e após o protocolo

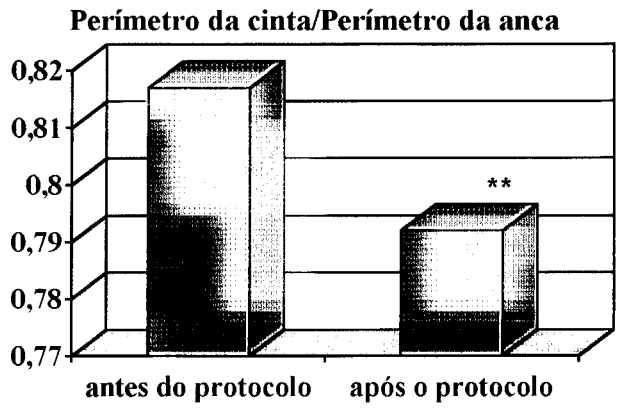

Fig. 11 Variação significativa **p<0,001 da razão entre o perímetro da cinta e perímetro da anca antes e após o protocolo

	Hemodinâmica			
	Antes Protocolo		Após Protocolo	
	Basal	Basal	Tilt	Tilt
Déb. Card.	5,6±1,4	5,6±1,5	4,8±1,2	4,6±1,3
Vol. Sist.	80,4±12,8	77,8±8,5	56,1±10,7	56,6±10,9
RVPT	455,2±221,1	1377,7±210,7	1954,4±111,9	1846,0±186,0
FC	72,2±9,9	68,5±8,7*	83,5±10,5	77,0±8,0**
PAS	130,7±10,6	124,1±10,7*	142,2±10,1	134,8±12,1*
PAD	73,8±10,9	68,3±10,8*	88,6±10,9	83,1±11,5*
				*p<0,05 ; **p<0,01

Quadro 12 Valores dos parâmetros antropométricos antes e após o protocolo.

Todos os indivíduos foram avaliados em duas posições diferentes- Basal e Tilt antes do emagrecimento e após o emagrecimento. Na posição basal antes e após o emagrecimento o débito cardíaco não tem variação, o volume sistólico diminui 3,2%, as resistências vasculares periféricas totais diminuem 5,3%, a frequência cardíaca diminui 5,1%, a pressão arterial sistólica baixa 5,0% e a pressão arterial diastólica baixa 7,5%.

Na posição de tilt antes e após o emagrecimento o débito o débito cardíaca baixa 4,1%, o volume sistólico aumenta 0,8% , as resistências vasculares periféricas totais diminuem 5,5% , a frequência cardíaca diminui 7,8%, a pressão arterial sistólica baixa 5,2% e a pressão arterial diastólica baixa 6,2% (Quadro 12).

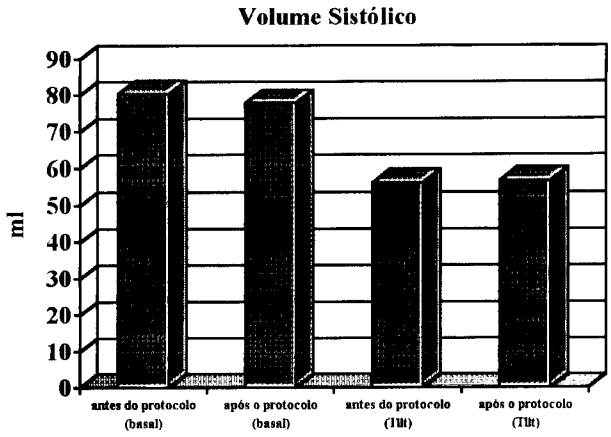

Fig. 12 Variação do Volume Sistólico em Basal e em Stress Ortostático antes e após o protocolo

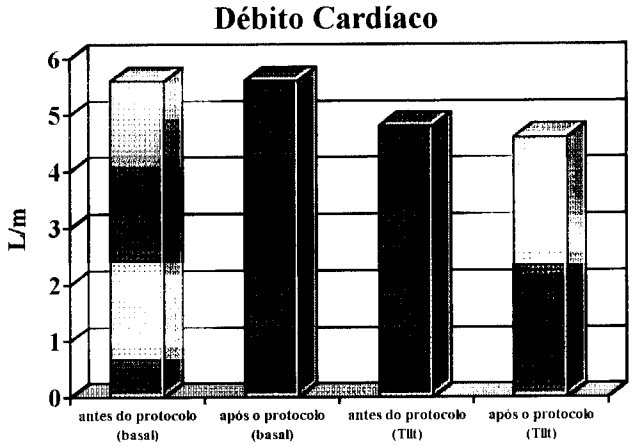

Fig. 13 Variação do Débito Cardíaco em Basal e em Stress Ortostático antes e após o protocolo

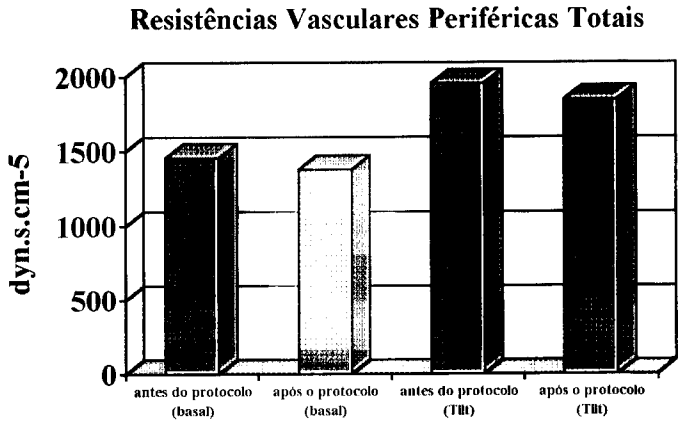

Fig. 14 Variação das Resistências Vasculares Periféricas Totais em Basal e em Stress Ortostático antes e após o protocolo

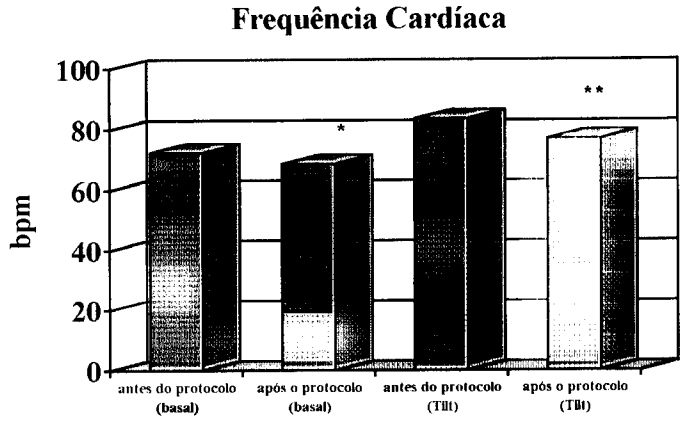

Fig. 15 Variação significativa *p<0,05 da Frequência Cardíaca em Basal e em Stress Ortostático **p<0,01 antes e após o protocolo

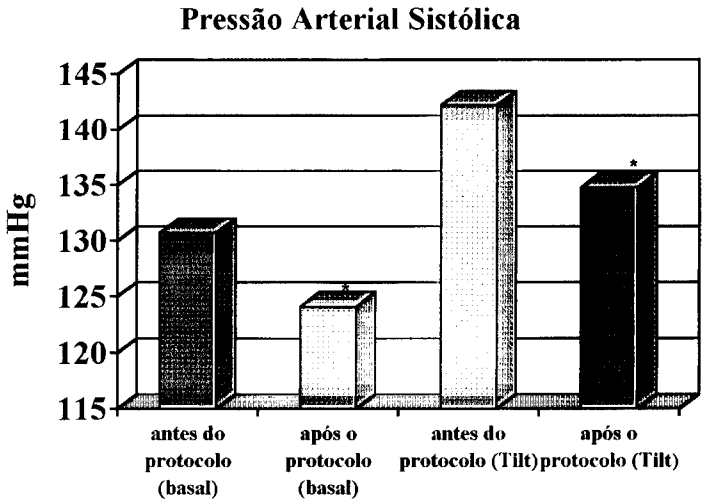

Fig. 16 Variação significativa da Pressão Arterial Sistólica em Basal e em Stress Ortostático antes e após o protocolo

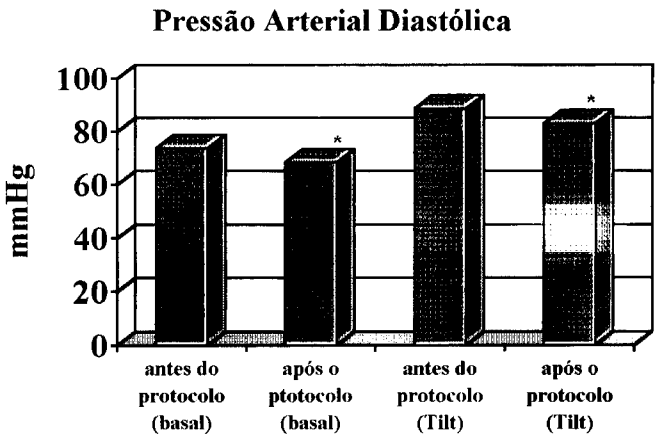

Fig. 17 Variação significativa *p<0,05 da Pressão Arterial Diastólica em Basal e em Stress Ortostático antes e após o protocolo

Análise espectral				
	Antes do protocolo		Após o protocolo	
	Basal	Basal	Tilt	Tilt
Baror.α	10,8±3,2	12,6±3,1*	6,6±1,2	7,2±3,0
HF(RR)nu	37,6±15,4	40,3±14,5	27,5±12,3	24,4±12,5
LF (PAS)	3,7±2,2	2,8±1,4*	6,1±3,1	8,0±3,9*
				*p<0,05

Quadro 13 Resultados da análise espectral antes e após o protocolo

Da análise espectral na posição de basal antes e após o emagrecimento há um ganho significativo ($p<0,05$) de 16% do baroreceptor arterial, HF(RR) normalizado aumenta 7,2%, e o LF da pressão arterial sistólica diminui significativamente 24,3%. ($p<0,05$).

Na posição de tilt antes e após o emagrecimento há um ganho de 9,0% do baroreceptor arterial, HF(RR) normalizado baixa 11,3%, e o LF da pressão arterial sistólica aumenta 31,1% ($p<0,05$) (Quadro 13).

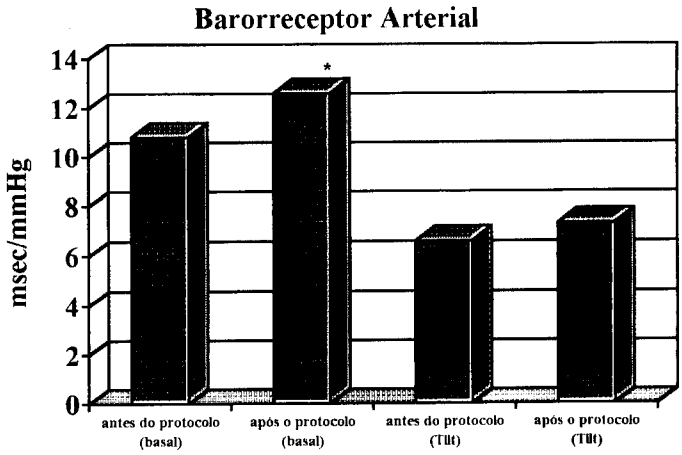

Fig. 18 Variação significativa *$p<0,05$ do Barorreceptor Arterial em Basal, variação em Stress Ortostático; antes e após o protocolo

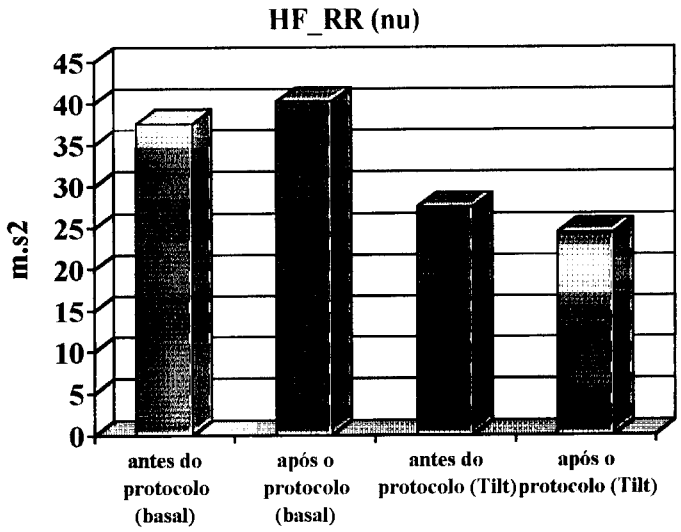

Fig. 19 Variação do HF_RR(nu) em Basal e em Stress Ortostático; antes e após o protocolo

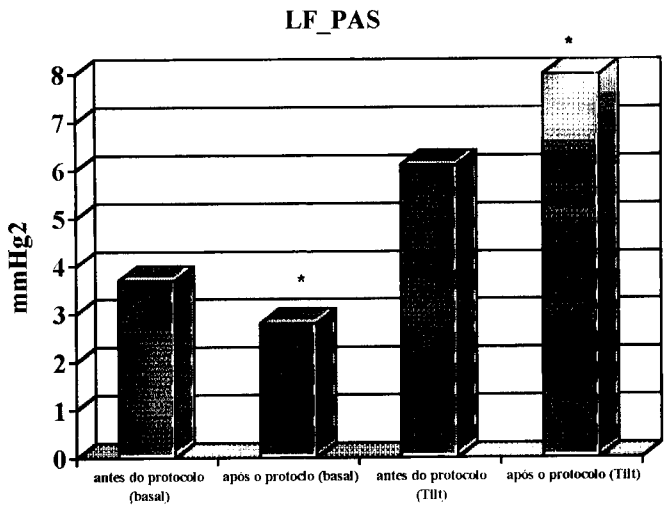

Fig. 20 Variação significativa *p<0,05 do LF_PAS em Basal e em Stress Ortostático; antes e após o protocolo

Catecolaminas Plasmáticas				
	Antes do protocolo		Após o protocolo	
	Basal	Basal	Tilt	Tilt
Adrenalina	5,0±9,0	5,4±18,7**	13,7±19,1	21,6±26,3*
Noradrenalina	194,1±117,5	158,5±64,2***	334,1±126,8	385,6±179,0

p<0,05;**p<0,005;***p<0,001

Quadro 14 Valores das determinações plasmáticas da adrenalina e noradrenalina.

A adrenalina na posição de basal antes e após o emagrecimento aumenta 8%; na posição de tilt antes e após o emagrecimento aumenta 57,6%. A noradrenalina na posição de basal antes e após o emagrecimento baixa 18,3%; na posição de tilt antes e após o emagrecimento aumenta 15,4% (Quadro 14).

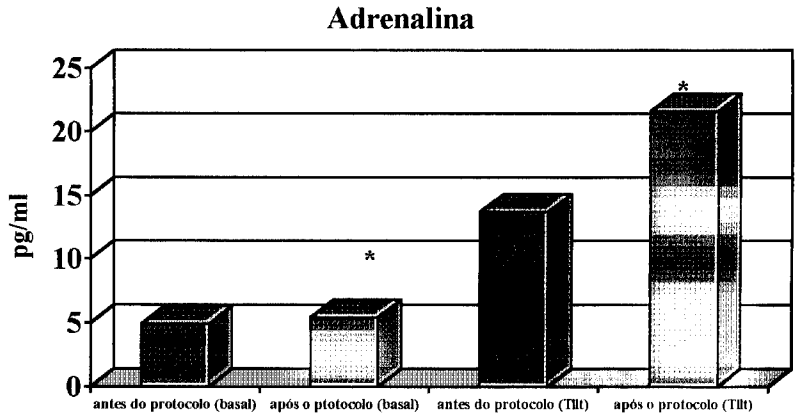

Fig. 21 Variação significativa *p<0,05 da Adrenalina plasmática em Basal e em Stress Ortostático; antes e após o protocolo.

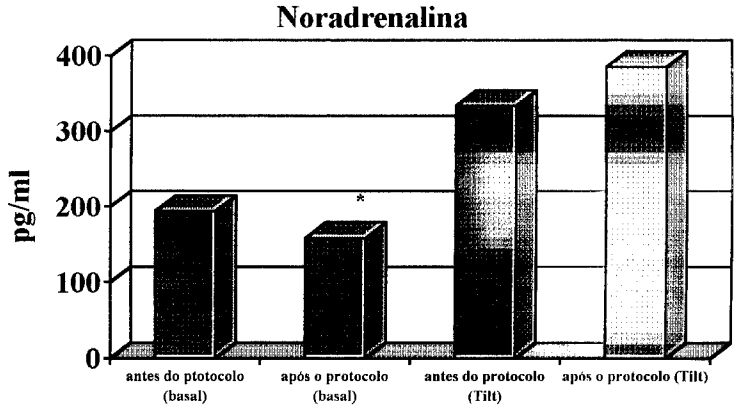

Fig. 22 Variação significativa *p<0,001 da Noradrenalina plasmática em Basal, variação em Stress Ortostático; antes e após o protocolo.

	Bioquímica	
	Antes do protocolo	Após o protocolo
Glucose	99,8±18,9	88,7±11,9**
Ácido úrico	45,1±4,3	43,8±8,9
Proteínas totais	71,7±5,6	70,9±5,1
Gama GT	18,9±5,7	14,4±5,8**
Cálcio	4,4±0,3	4,4±0,1
Fósforo	34,6±5,9	34,0±5,0
Magnésio	1,5±0,2	1,6±0,1
Sódio	139,1±1,8	139,0±2,6
Potássio	4,2±0,4	4,1±0,3
Colesterol total	210,7±18,9	196,7±15,1**
Triglicerídeos	102,4±11,4	92,7±10,3**
HDL	54,3±5,3	55,6±5,1
LDL	132,1±8,9	124,8±9,9**
apo A	70,2±20,1	62,7±12,7
apo B	141,1±19,7	113,6±19,7***
Lp(a)	33,2±12,3	28,6±10,8
Status antioxidante total	1,2±0,2	1,2±0,2
MDA	0,3±0,1	0,3±0,2
4HNE	1,0±0,5	1,0±0,6
Homocisteína	6,4±2,9	5,2±1,1*
Vit. B12	519,6±66,4	529,3±88,4
Folatos	5,9±2,5	6,6±2,9

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001;

Quadro 15 Valores das determinações bioquímicas antes e após o protocolo

A glucose, triglicerídeos e gama glutamiltransferase baixam significativamente ($p<0,05$), o ácido úrico baixa 2,9%, o cálcio, fósforo, sódio, MDA, 4HNE e o status antioxidante total não variam. O colesterol total baixa 6,6%, as LDL baixam 5,5% e as HDL sobem 2,4%. As apolipoproteínas A e B, Lipoproteína (a) e a homocisteína baixam. A Vit.B12 e os folatos sobem (Quadro 15).

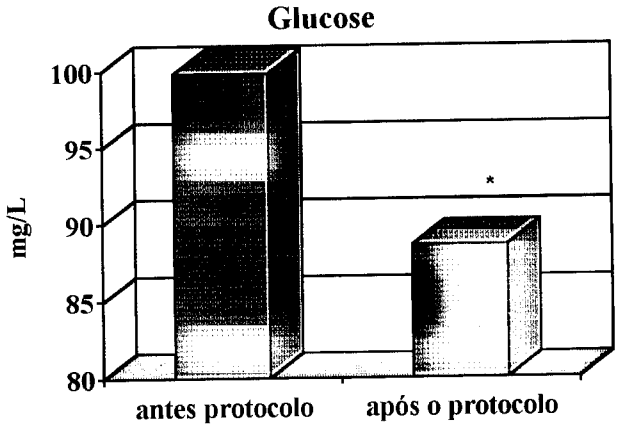

Fig. 23 Variação significativa *$p<0,01$ da glucose; antes e após o protocolo.

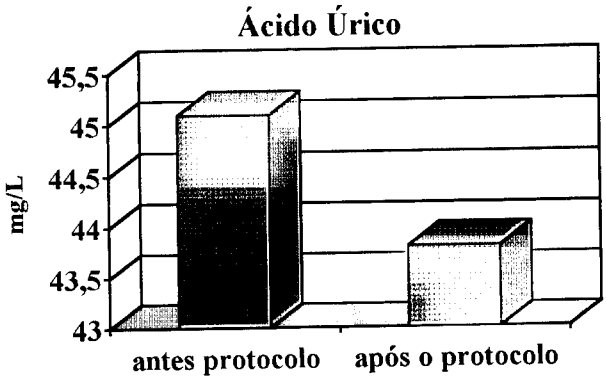

Fig. 24 Variação do Ácido Úrico; antes e após o protocolo.

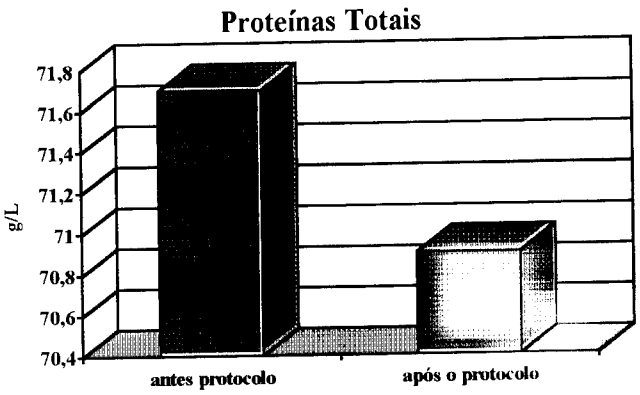

Fig. 25 Variação das Proteínas Totais; antes e após o protocolo.

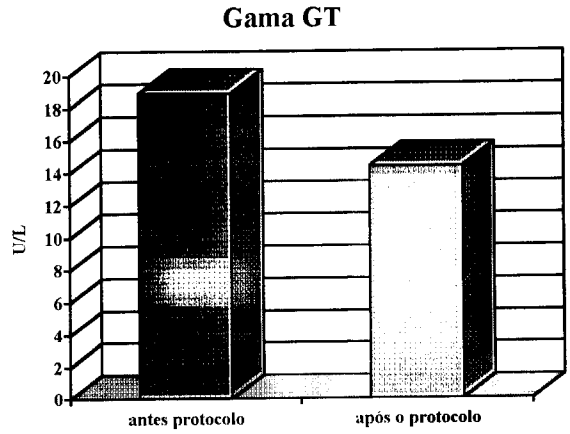

Fig. 26 Variação significativa *p<0,01 da γGT; antes e após o protocolo.

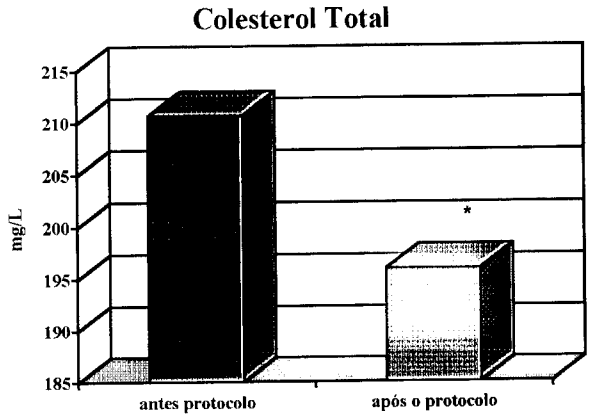

Fig. 27 Variação significativa *p<0,01 do Colesterol Total; antes e após o protocolo.

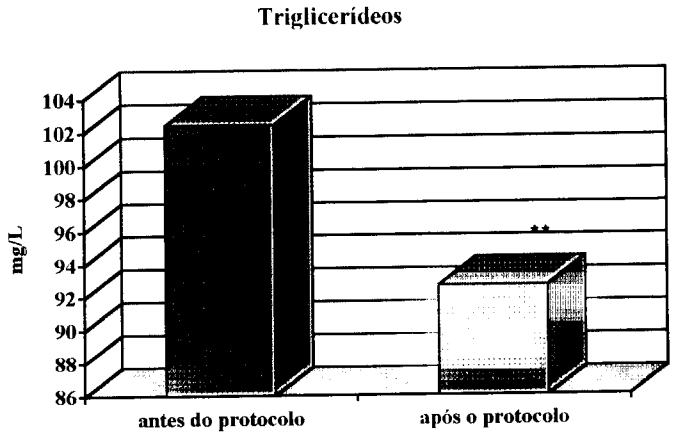

Fig. 28 Variação significativa **p<0,01 dos Triglicerídeos; antes e após o protocolo.

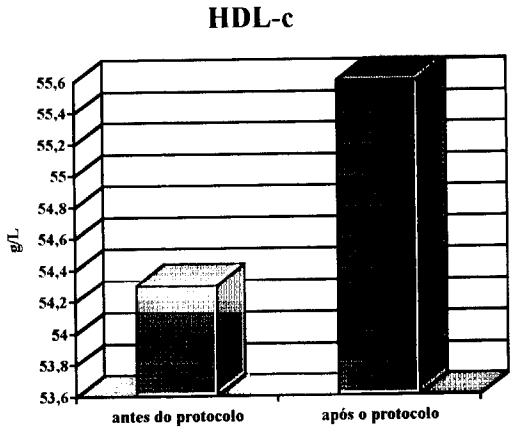

Fig. 29 Variação das HDL-c; antes e após o protocolo.

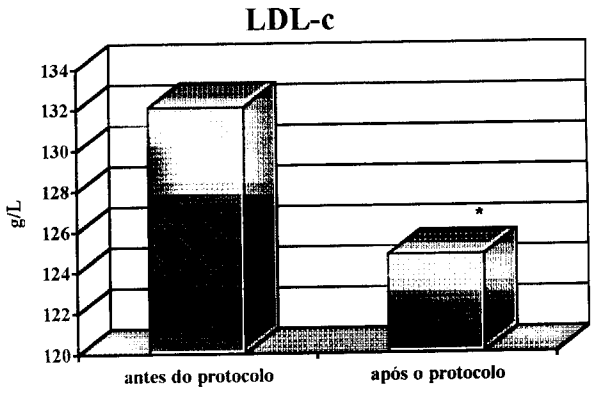

Fig. 30 Variação significativa *p<0,01 das LDL-c; antes e após o protocolo.

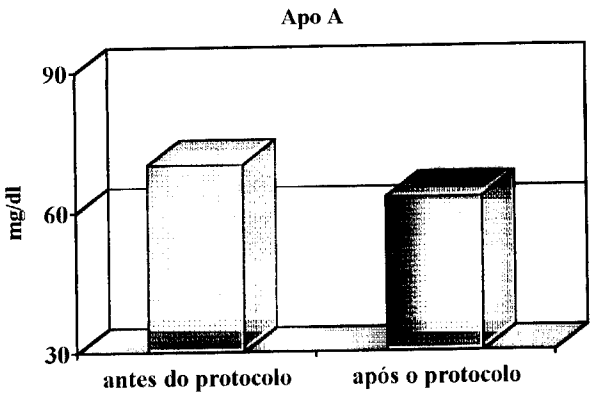

Fig. 31 Variação da apo A; antes e após o protocolo.

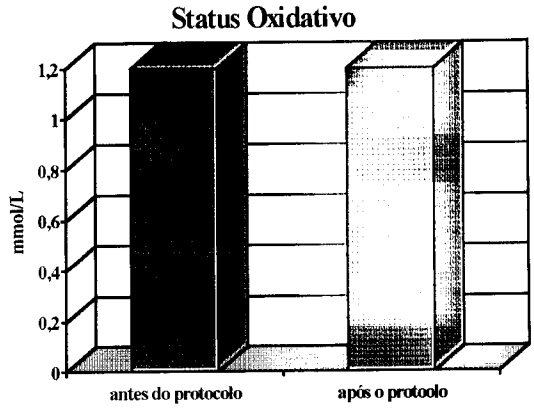

Fig. 32 Variação significativa ***p<0,001 da apo B; antes e após o protocolo

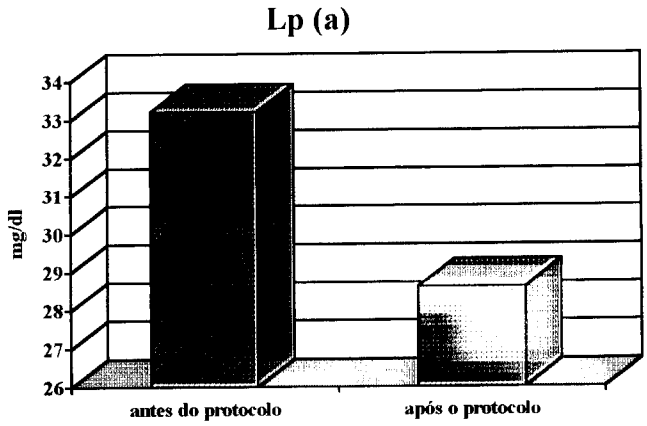

Fig. 33 Variação da Lp (a); antes e após o protocolo.

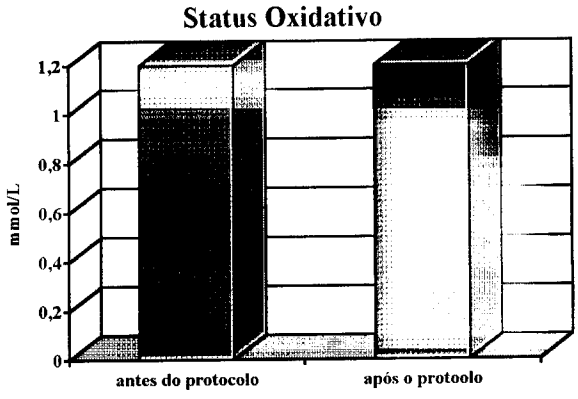

Fig. 34 Variação do Status Anti-oxidante Total; antes e após o protocolo.

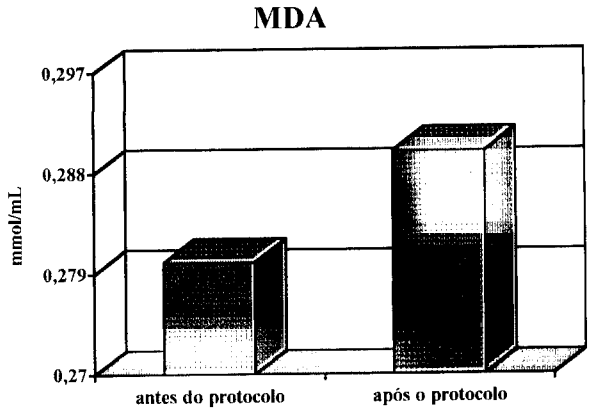

Fig. 35 Variação do MDA; antes e após o protocolo.

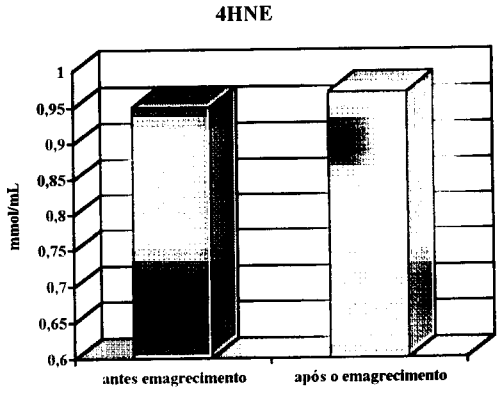

Fig. 36 Variação de 4HNE; antes e após o protocolo.

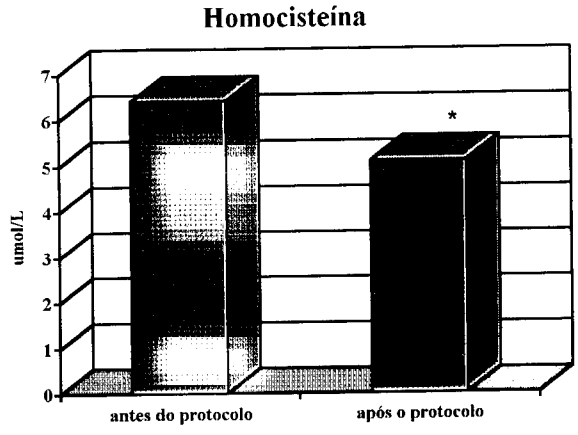

Fig. 37 Variação significativa *p<0,05 da Homocisteína; antes e após o protocolo.

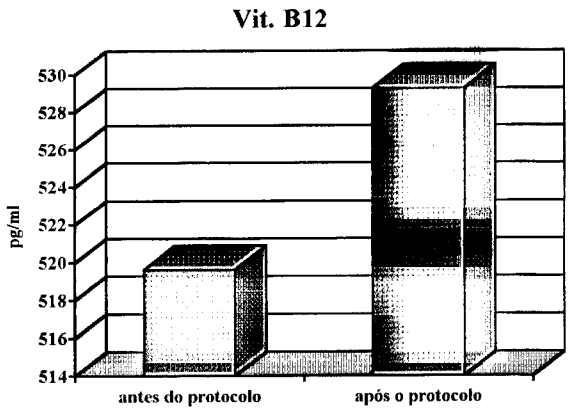

Fig. 38 Variação da Vit. B12; antes e após o protocolo.

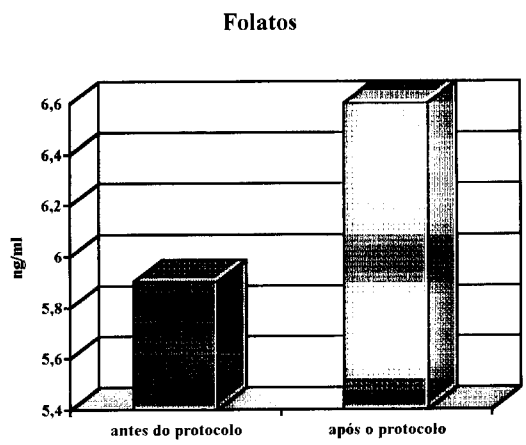

Fig. 39 Variação dos Folatos; antes e após o protocolo.

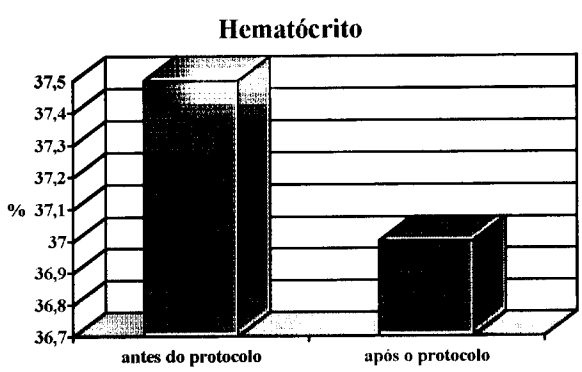

Fig. 40 Variação do Hematócrito; antes e após o protocolo.

	Hematologia	
	Antes do protocolo	Após o protocolo
Hemoglobina	12,4±0,9	12,4±0,9
Hematócrito	37,5±2,7	37,0±2,9
Reticulócitos	1,3±0,4	1,2±0,2
Plaquetas	233,0±27,4*	226,1±43,5

*p<0,05

Quadro 16 Valores das determinações plasmáticas do Hemograma

As plaquetas baixam significativamente (p<0,05) os reticulócitos baixam mas não significativamente, os outros valores da hemoglobina mantêm-se iguais (Quadro 16)

Foram formados dois grupos com idades diferentes, para análise de possíveis diferenças. Os grupos foram formados tendo em conta que o grupo é maioritáriamente constituído por mulheres. Grupo I (n=12) formado por mulheres que ainda eram menstruadas (idade média 31,1±12,2 anos) e o grupo II (n=10), mulheres menopáusicas (idade média 52,6±4,3 anos). Foram excluídos os dois indivíduos do sexo masculino.

	Grupo I		Grupo II	
	Antes	Após	Antes	Após
IMC	30,3±2,3	28,5±2,4	32,6±2,2	30,4±2,3
PAS	131,7±10,3	127,5±13,2	131,8±10,7	126,0±10,9
PAD	75,5±10,6	70,7±10,9	69,9±10,1	68,1±10,1
Pcinta	87,5±5,0	83,3±5,2	97,8±5,6	93,1±5,2

Quadro 17 Resultados antropométricos, PAS e PAD de dois grupos, grupo I mulheres em idade fértil, grupo II menopáusicas.

As mulheres em idade fértil têm menor IMC, com diminuição após o protocolo de 6% para o Grupo I e 7% para o Grupo II. A PAS baixa 3% para o Grupo I e 4% para o

Grupo II. A PAD baixa 6% no grupo I e 3% no Grupo II. O perímetro da cinta tem diminuição de 5% nos dois grupos (Quadro 17).

	Grupo I		Grupo II	
	Antes	Após	Antes	Após
Glucose	88,6±14,2	85,0±10,0	125,8±12,0	94,1±13,0
apoA	69,0±21,1	59,4±12,5	89,0±7,2	72,0±8,6
apoB	134,9±18,2	109,2±18,7	169,7±23,7	135,2±18,1
Vit.B12	533,0±65,9	568,9±21,8	510,8±21,2	491,6±21,8
Homocisteína	6,7±2,5	5,5±2,7	6,0±2,2	5,1±1,5

Quadro 18 Valores das determinações séricas de alguns marcadores bioquímicos de doença cardiovascular em dois grupos diferentes, GrupoI-mulheres em idade fértil, grupoII-mulheres menopáusicas.

O valor da glucose diminui 4% para o Grupo I e 25% para o Grupo II. Os valores da apo A-I diminuem 14% no Grupo I e 19% no Grupo II. A apo B tem diminuição de 19% no Grupo I e de 20% no Grupo II. Os valores da Vit.B12 sobem 7% no Grupo I e diminuem 4% no grupo II. A homocisteína sérica baixa 18% no Grupo I e 15 no grupo II (Quadro 18)

DISCUSSÃO

O género Homo evoluiu há cerca de 2,5 milhões de anos e calcula-se que o Homo sapiens apareceu algures há cerca de 400000 anos. Sabe-se actualmente que o genoma humano difere somente em 2-3% do genoma dos gorilas e chimpazés. Por outro lado, as actuais dietas urbano-industriais, muito recentes, são substancialmente diferentes do tipo de alimentação envolvida na maior parte da evolução da espécie humana, caracterizada por ser baseada na colheita de plantas e na caça e posteriormente baseada na agricultura. O hábito do consumo regular de alimentos com açúcar sofreu um aumento extraordinário nas últimas décadas. A carne gorda de animais domesticados, consumida só ocasionalmente, tornou-se num alimento quotidiano nas sociedades afluentes. O consumo de gorduras aumentou nas sociedades industrializadas não só pelo aumento de gorduras da carne como pelo do leite e seus derivados. As dietas dos países desenvolvidos são pobres em cereais e outros alimentos com alto teor de fibras e são ricas em sal e bebidas alcoólicas. Para além destes aspectos negativos, nas sociedades industrializadas as populações tornaram-se cada vez mais sedentárias enquanto que os estilos de vida tradicionais envolviam actividade física regular.

Neel (Neel J., 1962) postulou o conceito de que a ocorrência frequente de certas doenças, particularmente aquelas características das sociedades desenvolvidas, pode reflectir uma selecção de genes que ofereciam originalmente alguma vantagem de sobrevivência da espécie, mas que posteriormente predispõem a consequências adversas na saúde

Em Portugal os hábitos alimentares e o seu comportamento face à alimentação tem vindo a sofrer alterações que nos parecem ser involutivos em relação à "dieta" tradicional mediterrânica. Não existem dados epidemiológicos da primeira metade do séc. XX que nos permitam comparar com os estudos de hoje. As descrições efectuadas por alguns autores dessa época leva-nos a concluir que houve francas alterações no padrão alimentar português, mas talvez não tantas como as que lhe são imputadas. Em 1975 com a publicação do livro de Keys "How to eat well and stay well – The Mediterranean way" inicia-se uma inversão nos valores alimentares com o regresso à *tríade alimentar* constituída pelo pão, o vinho e o azeite que é a imagem típica da dieta mediterrânica, e referenciada como o exemplo duma alimentação equilibrada e saudável (Sanders T., 2000).

A obesidade continua a ser motivo de profundo estudo e controvérsia. O conhecimento desta doença tem-se globalizado e daí talvez as novas perspectivas epidemiológicas. Mas, a esta investigação não tem correspondido resposta para a sua cura. Esta ineficácia de resposta devem-se aos factores de associação predisponentes. É uma doença poligénica, ambiental e tem componentes psicossociais variáveis. A multiplicidade e inter-relação de factores têm sido provavelmente o seu maior *handicap* na ineficácia do tratamento.

Estudos epidemiológicos evidenciaram associação entre a obesidade e os factores de risco cardiovascular, incluindo alterações no colesterol total, pressão arterial, glicemia e fracções das lipoproteínas, incluindo níveis diminuídos de HDL-c e concentrações aumentadas de LDL-c e VLDL-c.

A associação entre hipertensão arterial e o excesso de peso é reconhecida desde há muitos anos. O estudo Framingham evidenciou que um excesso de peso de 20% em relação ao peso ideal está associado a um aumento de oito vezes na incidência de hipertensão arterial. O hiperinsulinismo e a resistência à insulina estão presentes na maioria dos indivíduos de ambos os sexos com excesso de peso ou obesidade o que poderá ser um dos factores responsáveis pela elevação da pressão arterial.

A intervenção na modificação do estilo de vida no nosso estudo (dieta hipocalórica mais prescrição de exercício físico regular) teve um impacto favorável no peso (- 7%) (fig. 6), índice de massa corporal (-7%) (fig.7) mas não na percentagem de gordura corporal onde apenas existiu uma tendência não significativa para a sua redução (-6%) (fig.8). É provável que o reduzido tempo de follow-up explique a não obtenção de resultados mais positivos e significativos neste parâmetro.

A razão perímetro da cinta / perímetro da anca reduziu-se significativamente (fig.11) à custa da redução do perímetro da cinta o que é comparável com outros estudos (Dobbelsteyen C. et al., 2001) o que leva a concluir que o nosso protocolo teve impacto positivo neste importante factor de risco cardiovascular (Dobbelsteyen C. et al., 2001).

Os resultados favoráveis nos parâmetros antropométricos tiveram resultados favoráveis, em paralelo, nos parâmetros hemodinâmicos, quer em situação basal, quer na posição de stress ortostático.

Assim verificou-se que os doentes após a aplicação deste protocolo de modificação do estilo de vida, existiu uma diminuição significativa da frequência cardíaca (fig.15) e pressão arterial (fig.16, 17), quer em situação basal, quer após situação de *stress* ortostático.

Existiu uma tendência para uma diminuição das resistências arteriais periféricas (-5%) (fig. 14), enquanto que os parâmetros que dependem da função ventricular esquerda (volume sistólico e débito cardíaco (fig.12, 13) não se observaram alterações com a dieta e exercício aeróbico.

Estes dados vêm realçar o impacto benéfico desta intervenção nestes parâmetros com importância prognostica no risco cardiovascular de doentes obesos, apesar do tempo de follow-up ser reduzido, de acordo com estudos prévios (Pickering T., 2001).

Os doentes obesos, antes e depois da intervenção tiveram um comportamento semelhante mas muito mais atenuado em relação aos indivíduos normais nos parâmetros hemodinâmicos quando submetidos ao teste de stress ortostático (Freitas J. et al., 2000), o que poderá ser explicado pelo atingimento precoce do sistema nervoso autónomo nos doentes obesos. É hoje conhecido que o sistema nervoso autónomo é o pilar da regulação da homeostasia cardiovascular ao stress postural (Freitas J. et al., 2000) , (Shannon J. et al., 2000).

Optamos por avaliar o sistema nervoso autónomo, reflexo e tónico, pois está hoje provado que ele é provavelmente um dos factores com maior impacto no prognóstico das doenças cardiovasculares, nomeadamente insuficiência cardíaca (Casolo G. et al., 1989), doença coronária (Mortara A. et al., 1996) e hipertensão (Malliani A. et al., 1991).

Este estudo é pioneiro na avaliação do efeito da dieta e do exercício físico nestes parâmetros. Assim observamos com satisfação que o efeito benéfico desta intervenção nos parâmetros hemodinâmicos e antropométricos se reflectiram também positivamente nos parâmetros autonómicos.

O baroreflexo é entendido como um sistema servo-tampão, que a qualquer momento tenta manter a homeostasia cardiovascular ao nível o mais perfeito possível, ajustando a pressão arterial na tentativa de manutenção do débito cardíaco perante os diversos estímulos endógenos e exógenos

Observou-se um aumento significativo (16%) do ganho do baroreceptor arterial (actividade vagal reflexa) (Fig.18) mas não da actividade vagal tónica (HF_RR) (Fig. 19), onde existe apenas uma tendência de aumento (7%). Existe correlação negativa entre o IMC e HF_RR, $r= -0,39$ ($p<0,05$), IMC e Baroreceptor arterial embora não significativa $r= -0,19$ ($p<0,09$).

A ingestão calórica aumenta a actividade simpática o que por sua vez induz um aumento da termogénese e portanto dos gastos energéticos, permitindo a dissipação de calorias ingeridas em excesso. Inversamente, este mecanismo regulador conserva calorias em situações de jejum ou fome. Os trabalhos de Landsberg (Landsberg L. et al., 1989) evidenciaram no animal de laboratório que a ingestão calórica aumenta a actividade simpática enquanto o jejum a diminui e que o mesmo se passa no homem. O controlo do peso corporal é conseguido por efeitos coordenados na ingestão calórica e nos gastos energéticos mediados por sinais endócrinos e nervosos que emanam do tecido adiposo.

O sistema nervoso simpático conhecido pelos seus efeitos deletérios no sistema cardiovascular (Chen P. et al., 2001) foi eficaz e significativamente reduzido após a intervenção, em condições basais (24%).

O sistema adrenérgico tem um papel primordial no controlo dos gastos energéticos. As catecolaminas mobilizam os lipídeos ricos em energia pela estimulação da lipólise nos adipócitos e pela indução da termogénese. Os receptores β_3 são os principais receptores que medeiam a termogénese induzida pelas catecolaminas e a respectiva estimulação da lipólise. Estudos em roedores genéticamente obesos mostraram diminuição da expressão dos receptores β_3.

Após a estimulação do SNS com o ortostatismo, verificamos um maior aumento após a intervenção o que pode ser explicado pela provocação de uma *up-regulation* dos receptores beta-adrenérgicos, o que vem confirmar a acção benéfica desta intervenção neste parâmetro. Estes valores foram confirmados com a quantificação a Noradrenalina plasmática (Fig. 22), quer em basal quer em ortostatismo, tendo tido um comportamento paralelo ao componente LF_PAS (Fig. 20), o que indicia este como um bom indicador da actividade simpática neuronal.

Uma investigação realizada em sete pares de gémeos homozigóticos sedentários submetidos a um balanço energético negativo por intermédio de exercício e ingestão calórica constante mostrou que as alterações induzidas por este programa na sensibilidade à insulina avaliada pelo método da clampagem estava associada à modificação na quantidade de gordura visceral quantificada por TAC, e que o genótipo não foi um determinante principal das alterações dos níveis de insulina com o exercício

(Oppert J. et al., 1997). Estes resultados têm sido confirmados em estudos em que a redução ponderal foi obtida por dieta de baixo teor calórico (Fujioka S. et al., 1991). A obesidade é um dos principais factores que favorece o desenvolvimento de DM2, sendo esta três vezes mais frequente nos obesos do que nos não obesos. Com efeito, o risco de DM2 cresce exponencialmente com o aumento de IMC, mesmo na faixa não obesa (Colditz G. et al., 1995). No nosso estudo não foi determinada a concentração plasmática de insulina, no entanto as determinações efectuadas antes e após o protocolo à glucose mostraram diminuições significativas ($p<0,01$) (Fig. 23) e correlaciona-se com o IMC $r=0,49$ ($p<0,05$) e perímetro da cinta $r=0,78$ ($p<0,01$) após a intervenção de alterações do estilo de vida.

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas. É também considerado um anti-oxidante presente no plasma humano em quantidade relativamente elevada, contribuindo em cerca de 35-65% para a capacidade total sérica de *"scavenging"* de radicais peróxilo e importante na protecção do ácido ascórbico contra a oxidação (Wayner D. et al., 1987). Alguns autores (Day A & Stansbie D., 1995) referiram alterações na concentração sérica de ácido úrico, após a ingestão de vinho do Porto. Foi observado, meia hora após a ingestão um aumento de 23% da concentração de ácido úrico e um aumento de 24% da capacidade antioxidante total sérica, começando a declinar após aproximadamente 2,4 horas. Estes investigadores concluem que os seus resultados sugerem que cerca de 73% do aumento, de fase aguda, da capacidade antioxidante total, após a ingestão de vinho do Porto, pode ser atribuída ao aumento da concentração sérica de ácido úrico. No nosso estudo existiu diminuição dos valores (Fig. 24) após o protocolo de alteração do estilo de vida, provavelmente porque foi exercida restrição de ingestão de purinas e bebidas alcoólicas. Os próprios valores da γGT são significativamente inferiores após o protocolo (Fig. 26), o que sugere que a diminuição da ingestão de bebidas alcoólicas teve efeitos benéficos neste marcador bioquímico da função hepática.

Os valores do cálcio, fósforo, magnésio, sódio e potássio não tiveram alterações antes e após o protocolo, talvez porque houve o cuidado de incluir na alimentação alimentos que impedissem alterações destes valores como sejam aumento de ingestão de vegetais e frutos frescos e diminuição de produtos alimentares em conserva.

No Johns Hopkins Precursors Study, o colesterol determinado no início da idade adulta, em 1017 homens (idade média de 22 anos), seguidos durante 27 a 42 anos, revelou forte e independentemente associação ao risco de doença cardiovascular global, doença coronária isquémica, enfarte do miocárdio e mortalidade cardiovascular global, com riscos relativos de, respectivamente, 1,72, 2,01, 2,22 e 2,02 para uma diferença de 36 mg/dl no valor inicial, o correspondente à diferença dos percentis 25 e 75 (Klag M. et al.,1993). Nos 30 anos de follow-up do estudo Framingham, os valores da colesterolémia estavam directamente relacionados com a mortalidade por doença coronária isquémica, em ambos os sexos, antes dos 50 anos de idade; em termos globais, a mortalidade total aumentou 5% e a mortalidade por doença coronária isquémica 9% por cada aumento de 10 mg/dl no colesterol total (Anderson K. et al., 1987). No nosso estudo o colesterol total baixou significativamente (Fig. 27), aproximadamente de 14 mg/dl após a alteração do estilo de vida o que sugere efeito benéfico desta intervenção neste importante factor de risco cardiovascular.

Em estudos efectuados o colesterol correlaciona-se positivamente com o hematócrito e poderá explicar cerca de 7% da viscosidade plasmática, cujo aumento seria um dos mecanismos da aterogenicidade da hipercolesterolemia. Doentes com hipercolesterolemia familiar apresentam uma menor deformabilidade dos eritrócitos, o que pode contribuir para incrementar a viscosidade do sangue, e agregabilidade eitrocitária aumentada, quer em situação de estase, quer de baixa tensão de cisalhamento. O aumento da rigidez membranar também pode ser responsável por um processo hemolítico com diminuição do hematócrito.

No nosso estudo não há alterações do hematócrito (Fig. 40), apesar das variações que foram evidenciadas para o colesterol.

Apesar da controvérsia epidemiológica, a hipertrigliceridemia parece ultrapassar, sem dificuldade, a fasquia da plausibilidade biológica como factor de risco de aterosclerose, sobretudo quando associada a hipertrigliceridemia. Por uma deficiência na actividade da LCAT, por um defeito na síntese de TG nos adipócitos, pela resistência à insulina, por outros mecanismos relacionados com a diferente etiologia das dislipidemías ou pelo seu conjunto. Considerando que a concentração dos TG pode determinar a composição, tamanho, densidade e metabolismo das LDL-c e HDL-c, a hipertrigliceridemía é um factor de risco de doença coronária, ainda que de uma forma indirecta, na medida em que os TG não estarão directamente envolvidos na formação da placa de ateroma, pois não se acumulam na parede arterial. No nosso estudo os triglicerídeos diminuíram (Fig. 28) de forma significativa ($p<0,01$) tendo-se verificado nesta amostra correlação positiva com o IMC $r=0,31$ ($p<0,04$) e com o perímetro da cinta $r=0,41$ ($p<0,05$).

W. Roberts considera as LDL-c como o único factor de risco independente de doença aterosclerótica, do qual dependeriam os restantes factores de risco *major*, como as HDL-c, sexo masculino, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes, obesidade e história familiar. Efectivamente, factores como a hipertensão, o tabagismo entre outros, não levarão ao desenvolvimento de aterosclerose significativa na ausência de valores de LDL-c superiores a 140-150 mg/dl.

No nosso trabalho, verificou-se uma redução significativa das LDL-c ($p<0,01$) após o protocolo estabelecido (Fig 30), embora a correlação com o IMC e perímetro da cinta não seja significativa, respectivamente $r=0,13$ ($p<0,09$) e $r=0,15$ ($p<0,08$), o que realça o seu factor independente.

Estudos nacionais e internacionais, demonstram níveis significativamente mais baixos das HDL-c nos doentes com patologia arterial periférica e coronariopatia isquémica, pelo que estas lipoproteínas são já, inequivocamente, reconhecidas como tendo um papel crucial e protector da doença cardiovascular no homem e na mulher, mantendo o seu poder predictivo independente em todos os escalões etários, mesmo nos sobreviventes de enfarte do miocárdio e nos indivíduos com colesterol total ou triglicerídeos inferiores a 200 mg/dl. Em termos globais, cada aumento de 1 mg/dl nas HDL-c poderá diminuir o risco de doença cardiovascular em 2,0 a 3,7%, no homem e 3,0 a 4,7% na mulher (Cremer P. et al., 1994, (Wald N et al., 1994). No nosso estudo há um aumento embora não significativo das HDL-c (Fig. 29), embora, tal como o referido pequenos aumentos das HDL-c possam significar diminuição do risco cardiovascular. Estes resultados surpreenderam-nos pela negativa, porque estávamos à espera de que com o exercício físico os valores das HDL-c aumentassem. Atribuímos o resultado

obtido à diminuição da ingestão de vinho. Os valores de apolipoproteína A-I acompanharam a diminuição das

No nosso estudo verifica-se uma pequena diminuição paradoxal, não significativa dos valores da apolipoproteína A-I após a intervenção do protocolo (Fig. 31, 29).

As concentrações elevadas de apo B, que entram na constituição das partículas aterogénicas, e os níveis diminuídos de apolipoproteínas A-I, presentes nas partículas HDL-c, têm sido associadas à gravidade de lesões ateroscleróticas documentadas angiográficamente (Reardon M. et al., 1985) e vários estudos relacionaram com a doença cardíaca isquémica as concentrações aumentadas de apo B (Berg K. et al. , 1976) e os níveis diminuídos da apo A-I. Sniderman e colaboradores (Sniderman A et al. , 1980) chamaram a atenção em 1980 para a importância da medição das concentrações de apo B quando referiram que um grande número de indivíduos com doença das artérias coronárias apresentavam concentrações normais de LDL-c mas níveis elevados de LDL-apo B. No nosso estudo, as determinações séricas da apo B, diminuem significativamente (Fig. 32) após intervenção da alteração dos estilos de vida, o que parece corroborar a hipótese de que o perfil lipídico LDL-c e apo B são interdependentes e melhoram com a alteração do estilo de vida.

A maioria dos estudos angiográficos e clínicos publicados, nomeadamente vários estudos prospectivos, incluindo o Lipid Research Clinics, o Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study, o estudo BUPA, o Olmested County, e o PROCAM, (Silva J., 2000) têm demonstrado uma forte associação de níveis elevados da Lp(a) com a incidência aumentada de doença cardiovascular, cerebrovascular, doença carotídea, doença arterial periférica, doença de Buerger e tromboembolismo venoso em crianças. O risco relativo de desenvolvimento de doença coronária foi estimado à volta 2 para concentrações da Lp(a) superiores a 30 mg/dl (Shaefer E. et al., 1996), actualmente considerado como o limiar da "normalidade" para esta lipoproteína, aumentando para aproximadamente 5 se os níveis da LDL também são superiores a esse valor. Parece haver uma associação entre a doença cardíaca isquémica e os níveis elevados da Lp(a) (Dahlen G et al., 1986), um complexo macromolecular constituído por apoliproteínas B 100 (apo B100) das partículas LDL-c e uma glicoproteína apo(a), homóloga ao plasminogénio (McLean J. et al., 1987). Como a apo(a) é altamente homóloga ao plasminogénio foi sugerido que a Lp(a) promove a aterosclerose por inibir competitivamente a fibrinólise. No nosso estudo os valores da Lp(a) diminuíram (Fig, 33) do valor superior ao limite para valores inferiores ao de risco para doença coronária.

Segundo alguns autores (Austin M., 1990) (Grundy S. & Vega G., 1992) os métodos estatísticos usados para a avaliação das relações independentes das fracções lipoproteicas com a doença das coronárias possuem um valor limitado dado haver uma inter-relação apertada entre as diversas fracções de lipoproteínas e devido à maior variabilidade nas medições das concentrações de triglicerídeos. A limitação da abordagem d causalidade através das análises de regressão logística múltipla, de forma a encontrar factores de previsão "independentes" para eventos cardiovasculares, reside no facto de as relações preditivas mais fortes não serem necessariamente as relações causais mas antes as associações relacionadas com os factores mais rigorosamente caracterizados por uma única medição. Tendo estas premissas em consideração, e no que respeita à associação entre níveis de triglicerídeos e doença das coronárias, o maior

risco de desenvolvimento de doença cardíaca isquémica dever-se-á à associação de altos níveis de triglicerídeos com baixas concentrações de HDL-c (Manninen V. et al., 1992).

Um dos pré-requisitos para a formação de partículas de LDL que possam ser "*internalizadas*" pelos macrófagos, pela via "scavenger", é a decomposição dos peróxidos lipídicos a aldeídos. O MDA, o 4-HNE e provavelmente outros aldeídos (produtos finais da peroxidação lipídica)gerados nas partículas de LDL parecem ser os responsáveis pela criação de novos epítopes na apo B que tornam esta molécula reconhecível pelos receptores "scavenger". No nosso estudo não existiu variação para o MDA (Fig. 35), 4-HNE (Fig. 36) e o status antioxidante (Fig. 34) total o que parece traduzir a ideia de que o estilo de vida e principalmente a alteração de hábitos alimentares neste grupo não traduz efeitos na peroxidação lipídica e no status antioxidante total, ou talvez o tempo de tratamento tenha sido demasiado curto para se poderem observar alterações.

Entre os factores de risco cardiovasculares mais recentemente avaliados, a homocisteína é um dos que mais tem sido investigado. Sabendo que as vitaminas B_6, B_{12} e o ácido fólico participam de um modo relevante na eliminação da homocisteína, é razoável considerar que a deficiência de qualquer destas vitaminas possa levar ao aumento da homocisteína plasmática. No nosso estudos pudemos observar que após a alteração do estilo de vida a homocisteína baixou significativamente (Fig. 37), e os valores da Vit. B_{12} aumentaram (Fig. 38) embora não significativamente, e os folatos (Fig. 39) também acompanharam esta tendência.

Nos países mais desenvolvidos a doença coronária isquémica é, de longe, a principal causa de mortalidade nos dois sexos, mas com um importante desfasamento temporal entre o sexo feminino e o masculino. A relação entre o sexo masculino e feminino na mortalidade por doença coronária isquémica, padronizada para a idade, é superior a dois (Barrett-Conner E., 1994).

Depois da menopausa, o risco de doença coronária isquémica triplica e aumenta a proporção de casos severos, situação que é potenciada pela menopausa precoce. No nosso estudo, e, embora com uma população pequena observamos que as mulheres em idade fértil têm menor IMC mas, com diminuição após o protocolo semelhante. A mesma diminuição verifica-se para a PAS. Em relação à PAD verifica-se que o grupo I tem antes do emagrecimento valores superiores aos do grupo II, sendo a sua redução superior no grupo I. No perímetro da cinta os valores são francamente superiores antes do emagrecimento no grupo II mas a sua diminuição é semelhante para ambos os grupos.

O valor da glucose é diferente nos dois grupos, sendo mais elevada no grupo II, e, é também neste grupo que os valores têm maior diminuição, o mesmo se passa com os valores da apo A e da apo B após o efeito da dieta e exercício físico. Os valores da Vit.B12 são antes do emagrecimento mais elevados no grupo I, e o seus valores sobem após o emagrecimento, enquanto no grupo II os seus valores baixam. A homocisteína sérica tem valores mais elevados no grupo com menor idade antes do emagrecimento e também baixam mais após o emagrecimento.

O trabalho que realizamos teve algumas limitações, nomeadamente o tempo disponível para a aplicação do protocolo, e, sobretudo a dificuldade em conseguir a aderência a dietas de emagrecimento com um protocolo tão ambicioso. É um facto, que emagrecer tendo

disponível apenas alteração do estilo de vida não é tarefa fácil, nem para quem quer e precisa de emagrecer nem também para quem quer ajudar e ensinar a emagrecer e a mudar comportamentos. Refira-se o facto de que a população inicialmente prevista ser de 50 doentes. Iniciaram o estudo 38, tendo 14 abandonado o mesmo. Numa tentativa de saber o motivo que levava os indivíduos a sair do estudo, estes foram contactados telefónicamente, e os motivos apontados mais frequentes foram:

1) Exigência de muito tempo disponível para os testes;
2) Testes eram de difícil compreensão em relação aos objectivos pretendidos;
3) Colheita de muitas amostras de sangue;
4) Sentimento de frustração em relação aos resultados obtidos, estes não compensavam uma nova ida ao laboratório onde foram efectuados os testes (Centro de Estudos da Função Autonómica).

Embora os resultados apresentados não possam ser conclusivos dadas as limitações referidas, pensamos que estamos no caminho certo para que em Portugal se continue a investigar esta doença e que acima de tudo se continue a lutar por conseguir que os doentes obesos tenham mais acompanhamento, porque esse é o principal factor da cura de doentes obesos em idade adulta.

CONCLUSÕES

Os avanços da medicina moderna são alcançados através de pesquisa básica e clínica, utilizando princípios bem estabelecidos de experimentação. Esses princípios incluem ensaios clínicos controlados para determinar a eficácia e segurança de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas. A publicação dos resultados e repetição do ensaio em experiências adicionais executadas por outros cientistas independentes são componentes necessárias ao processo no qual a eficácia e a segurança são documentadas.

É verdade que um trabalho não se esgota com a publicação dos seus resultados, outros investigadores, ou mesmo esta equipa, tem obrigação de continuar este estudo, até porque uma das suas limitações foram o tempo disponível e o tamanho da amostra. O arrojo de empreender um trabalho que pensamos inédito sob o ponto de vista de análise hemodinâmica e do SNA em associação com os já conhecidos factores de risco cardiovascular, permite-nos especular sobre novas vias para novos marcadores de risco e diagnóstico precoce dos efeitos da obesidade e co-morbilidades associadas.

Do nosso trabalho resultam algumas conclusões básicas, que embora já descritas por outros autores em outros trabalhos não deixam de nos confirmar que a população Portuguesa provavelmente tem características antropométricas diferentes, hábitos alimentares diferentes e comportamentos que embora aculturados, ainda não são iguais aos de outros países onde a obesidade é uma doença epidémica.

No entanto, apesar do número reduzido de doentes que aderiram ao tratamento, verificaram-se os seguintes efeitos benéficos:

- perda de 7% de peso;
- diminuição de 7% IMC;
- uma redução significativa da razão perímetro da cinta/perímetro da anca;
- diminuição significativa da frequência cardíaca e PA, quer em situação basal quer em stress ortostático;
- diminuição de 5% das RVPT;
- redução da noradrenalina plasmática;
- diminuição do LF_PAS;
- diminuição significativa da concentração da glucose;
- diminuição significativa do colesterol;
- diminuição significativa das LDL-c e triglicerídeos;
- redução significativa da homocisteína.

Foi surpreendente para nós que alguns dos resultados tenham sido paradoxais, como por exemplo a diminuição da Lp(a) e o pequeno aumento das HDL, o que nos leva a supor que há mecanismos que nós ainda desconhecemos, ou a mudança de estilo de vida se deve fazer num follw-up muito mais alongado.

É provável que os resultados fossem outros se monitorizados e coligidos não ao fim de 12 meses mas ao fim de 5 ou mais anos, tal como no estudo Framingham.

A mudança de estilo de vida tem efeitos diversos nos parâmetros analisados neste estudo. Nos parâmetros hemodinâmicos e antropométricos (PA, FC, peso, perímetro da cinta e razão entre perímetro da cinta/perímetro da anca), os efeitos são mais observados do que no perfil lipídico, o que coloca a hipótese de estes marcadores de risco cardiovasculares terem características biológicas diferentes.

Verificamos, tal como outros autores, que há correlação positiva entre o IMC e quase todos os factores de risco cardiovascular, embora seja necessário alargar esta amostra a outros grupos e se possível comparar com a agregação de outros factores de risco cardiovascular.

Um dos resultados que nos surpreendeu foi o facto de para a variação de peso observada a diminuição da PA ter sido tão elevada, o que nos leva a colocar a questão da aderência anti-hipertensora farmacológica e não farmacológica. Mesmo assim, e embora não fizesse parte dos nossos objectivos, verificamos que a baixa da PA pode dever-se à melhor aderência destes indivíduos ao tratamento anti-hipertensor.

Termino com um resumo magistral de Stunkard AJ., (Stunkard A., 1996) sobre os problemas que se colocam ao tratamento da obesidade:

"A MAIORIA DOS OBESOS NÃO É TRATADA;

DOS QUE O SÃO, A MAIOR PARTE DESISTE;

DOS QUE NÃO DESISTEM, A MAIOR PARTE NÃO PERDE PESO;

DOS QUE PERDEM PESO, A MAIOR PARTE RECUPERA-O."

Mas,

Da minoria dos obesos que é tratada;

Da pequena parte que não desiste;

Dos poucos que perdem peso;

Os raros que não o recuperam,

são suficientes para nos incentivarem a continuar a fazer investigação.

BIBLIOGRAFIA

Ancel Keys, Flamino Fidanza, Henry L Taylor. Indices of relative weight and obesity. J.Chron Dis. 1972;25:329-343.

Anderson K et al. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from Framingham study JAMA 1987;257 :2176-80.

Aschoff L. Die arteriosklerose. Med Klinik 1930;(Suppl 10):1-18.

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A Hypertriglyceridemia an eleveted lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol 1996;77:1179-1184.

Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. Arteroscler Throm 1990; 11:792-802.

Auwerx J, Staels B. Leptin. Lancet 1998;351:737-42.

Ayres WM. Changing attitude toward overweight and reducing. J Am Diet Assoc 1958; 34:23-9.

Barrett-Connor E. Heart disease in woman. Fertil Steril 1994;62(6Suppl2):127S-132S.

Benn RT. Some mathematical properties of height-for-height indices used as measures of adiposity. Br J Prev Soc Med 1971;25:42-50.

Berg K, Borresen A, Frick MH, Dahlen G, Stene J. Serum high-density-lipoproten and atherosclerotic heart disease. Lancet 1976;2:40-1.

Bio-Rad, Diagnostics Group . Manual de instruções BIO-RAD, plasma catecholamines by HPLC; February 1996;956:136-3.

Blundell JE; Hill AJ. Dexfenfluramine and appetite in humans. Inter J Obesity 1992;16 Suppl 3:51-59.

Boerwinkle E, Brown AS, Rohrbach K, Gotto AM, Patsch W. Role of apolipoprotein E and B gene variation in determining response of lipid, lipoprotein, and lipoprotein levels to increased dietary cholesterol. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1991;1:10-2.

Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. N Eng J Med 1990;322:1477.

Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motolsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995;274:1049-1057.

Brattstrom L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? Am J Clin Nutr 2000;72:315-23.

Bray GA, Bouchard C. Genetics of human obesity: Research directions. FASEB J 1997; 11:937.

Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity, Handbooks in Health Care. Co, Newtown, PA 1998.

Bray GA. Obesity: basic aspects and clinical applications. Med Clin North AM 1989;77(3).

Brown BG,Allberts D,Fisher LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990;323:1289-98.

Brozek, J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric analysis of body composition: Revision of some quantitative assumptions. Ann N J Acd Sci 1963;10:113-40.

Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway- a link between adipose tissue mass and central neural networks. Horm Metab Res 1996;28:619.

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebroespinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. Lancet 1996; 348:159-161

Carson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein (a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. J Intern Med 1989;226:271-2769.

Casolo GC, Balli E, Taddei T. Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. Am J Cardiol 1989;64: 1162-1167.

Castro EBM. Lipoproteínas e doenças cardiovasculares. Tese de Doutoramento 1990 (pag. 43)

Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. Cell 1996; 84:49.

Chen P, Chen LS, Cao J, Sharifi B, Karaguezian HS, Fishbein MC. Sympathetic nerve sprouting , electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death. Cardiovasc Res 2001;50: 409-416.

Cobb IG. Obesity: then and now. Practitioner 1951;167-71.

Colditz G, Willett W, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995;122:481-6.

Colliver J. , et al. Similarity of obesity indices in clinical studies of obese adults: a factor analytic study. Am J of Clin Nutr 1983;38:640-647.

Conner WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):171S-5S.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl Med 1996;334:292-295.

Cox DN, Mela DJ. Determination of energy density of freely selected diets: methodological issues and implications. I J Obesity 2000;24:49-54.

Cremer P et al. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparision to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factor: results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). Eur. J Clin Invest 1994;24:444-53.

Dahlen G et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 1986; 74(4):758-65.

David S. Ludwig et al. Dietary Fiber, Weight Gain, and Cardiovascular Disease Risk Factore in Young Adults. JAMA 1999;282:1539-1546.

Davignon J.:XXIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 27,2000, Stockolm, Sweden

Day A & Stansbie D. Cardioprotective effect of red wine may mediated by urate [letter]. Clin Chem 1995;41: 1319-1320.

De Laet C, Wautrecht J,Brasseur D, Dramaix M et al. Plasma homocisteine concentrations in a Belgian school-age population. Am J Clin Nutr 1999; 69:968-72

Diet and Heart Disease Committee, National Heart Foundation of Australia. Guide to Plasma Lipids for Doctors. 1995;(Abstract).

DiPrieto L,Ostfeld AM, Rosner GL. Adiposity and stroke among older adults of low socieconomic status: the Chicago Stroke Study. Am J Public Health 1994;84:14-9.

Dobbelsteyen CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circunference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25: 652-661.

Donald B Brown. About obesity. International Obesity Task Force (IOTF) 1998

Dryden S, Frankish H, Wang Q, Wiliam G. Neuropeptide Y and energy balance: one way ahead for the treatment of obesity? Eur J Clin Invest 1994;293-308.

Durnin JVGA, Wormesley J. The relationship between skinfold thickness and body fat in adults of middle age. Proc Physiol Soc 1968;8-9:105-6.

Ectel R, Ronald MK. American heart association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. Circulation 1998;97:2099-2100.

Esparza J, Fox C, Harper IT, Bennett PH, et al. Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as possible cause of obesity. I J Obesity 2000; 24:55-59.

Florey C duV. The use and interpretation of ponderal index and other weight-height ratios in epidemiological studies. J Chron Dis 1970;23: 93-103.

Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ et al. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. Arterioscler Tromb Vasc Biol 1998;18:1046-53.

Freitas A. F. Sistema Nervoso Autónomo e Aparelho Cardiovascular: Um paradigma de Auto-Organização, Complexidade e Caos. 1999 Rev Colóquio Fundação Caloust Gulbenkian.

Freitas J, Puig J, Costa O, Carvalho M e Falcão de Freitas A. Variabilidade da frequência cardíaca. In Arritmias cardíacas: Aspectos clínicos. Eds Permanyer Portugal 1993;101-113.

Freitas J, Santos RM, Figueiredo V, Teixeira E, Carvalho M, Freitas AF. Role of autonomic nervous system and hemodynamics in cardiovascular hemeostasis after orthostatic stress. Rev Port Cardiol 2000;19: 1241-1274 .

From the National Centre for Health Statistics, department of Health and Human Services, Health and Nutrition Examination Survey I, 1971-1874.

Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. Int J Obes 1991;15 :853-9.

Gerick JE.The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensivity. Endocr Ver 1998;19:491-503.

Grundy S, Vega G. Two different views of relaonship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. Arch Intern Med 1992;152:28-34.

Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ, Han TS. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. BMJ 1995;311: 1401-5.

Harnack L, Jeffery R, et al. Temporal trends in energy intake in the United States: an ecologic perspective. Am J Nutr 2000;71:1478-84

Heymsfield SN. Human body composition: analysis by computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance. AIN Symposium Proceedings, American Institute of Nutrition, Bethesda MD, 1987.

Homocisteine, folic acid and cardiovascular disease. http://www.americanheartassiciation.com/Heart_and_Stroke_A_Z_Guide/homocys.html

Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. Am J Clin Nutr 1996;64(supp): 436S-48S.

Howard BV, Welty TK, Fabsitz et al. Risk factors for coronary heart disease in diabetic and non diabetic Native Americans: The Strong Heart Study 1992;41:5-11

Hsu HC, Lea YL, Chen MF. Effect on n-3 fatty acids on composition and binding properties of lipoproteins in hypertriglyceridemic patients. Am J Nutr 2000;71:28-35

Hu D, Hannah J, Gray RS, Jablonski J, Henderson D et al. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians : The Strong Heart Study Obesity Research 2000;8 :411-420.

Hu D, Hannah J, Gray RS, Jablonski J, Henderson D et al. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study Obesity Research 2000;8: 411-420.

Hu F, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz G et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1997;337:1491-99.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in Framingham heart study. Circulation 1983;67:968-77.

Hypertension Detection and follow-up Program Cooperative Group: Race, education and prevalence of hypertension. Am J Epidemiol 1977;106:351-361.

James WPT. Nutritional disorders affecting the heart. In: Julian DG, Camm AJ, Fox KM, Hall RJC, Poole-Wilson PA, eds. Diseases of the heart. 2nd ed. London: Sunders, 1996:1442-58.

Jousilathti P,Tuomilehto J,Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors and coronary mortality. Circulation 1996; 93:1372-9.

Kannel WB, Castelli WP, Gordan T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1971;74:1-12.

Karakas SE, Almario RU, Mueller WM, Peerson J. Changes in plasma lipoproteins during low-fat, high-carbohydrate diets: effects of energy intake. Am J Clin Nutr 2000; 71:1439-47.

Klag M et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. N England J Med. 1993;329(2):138.

Koletzko B. Trans fatty acids and the human infant. World Ver Nutr Diet 1994;75:82-5.

Kuskowka-Wolk H, Bergstrom R. Trends in body mass index and prevalence of obesity in Swedish men 1980-1989. J Epidemiol Community Health 1993;47:103-8.

Landsberg L, Krieger DR. Obesity, metabolism and the sympathetic nervous system. Am J Hypertens 1989;2:125S-132S.

Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of obesity tissue and risk of cardiovascular disease and death: A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. BMJ 1984;289:1257.

Larimore JW. A study of blood pressure in relation to type of bodily habitus. Arch Inter Med 1923;31:567-572.

Lars Stavenow, Thomas Kjellström. Influence of serum trigliceride levels on the risk for myocardial infarction in 12510 middle aged males: interaction with serum cholesterol. Atherosclerosis 1999; 147,243-247.

Levin N, Nelson C, Gurney A et al. Decrease food intake do not completely account for adiposity reduction after ob protein infusion. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:1726-1730.

Levy RL, Troud WD, White PD. Transient hypertension: Its significance in terms of later development of sustained hypertension and cardiovascular-renal diseases. JAMA 1944; 126:82-96.

Livi R. L'índice ponderale o il rapporto tra la statura e il peso. Atti Soc Romana Antro. 1987; 5:125-153.

Loscalzo J. Lipoprotein (a), a unique risk factor for atherotrombotic disease. Arteriosclerosis 1990;10:672-9.

Lukaski, HC, Johnson, PE, Bolonchuk, WW, & Lykken, GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr 1985; 41:810-7.

MacLean P, Bower JF, Vadlamudi S, Green T, Barakat H. Lipoprotein subpopulation distributions in lean, obese, and type 2 diabetic women: comparison of African and white Americans 2000;8:62-70.

Maffei M, Stoffel M, Barone M. Absence of mutations in the human OB gene in obese. Diabetes 1996;45:679-682.

Mahendr S Kochar. Hipertensão em doentes obesos. Postgraduate Medicine 1994; 2(3):34-40.

Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst (e) ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American heart association. Circulation 1999;99:178-182.

Malliani A, Pagani M, Lombardi F & Cerutti. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation S(1991);84, 482-492.

Malliani A, Pagani M. Lombardi F, Furlan R, Cerutti S Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. Hypertension 1991;17 (suppl 3): 36-42.

Mann GV. Metabolic consequences of dietary trans fatty acids. Lancet 1994;343:1268-71.

Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study : Implications for treatment. Circulation 1992;85:37-45.

Mantzoros Christos S. The role of leptin in Human Obesity and Disease: A review of Current evidence. Ann Inter Med 1999;130:671-680.

McCulli KS. Vascular pathology of homocystenemia: implications for the pathogenesis of atherosclerose. Am J Pathol 1969;56:11-28.

McGill HC,McMahan A,Malcom GT, Oalmann M,Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young man and women. Arter Tromb Vasc Biology 1997; 17:95-106.

McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. CDNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. Nature 1987 ;330:132-7.

Mead TW. Fibrinogen in ischemic heart disease. Eur Heart J 1995;16(suppl):31-5.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997;387-903.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe earl-onset obesity in humans. Nature 1997;387:903-908.

Mortara A, Specchia G, LaRovere MT, Bigger JT, Marcus F, Camm JA, Schwartz PJ. Patency of infarct-related artery. Effect of restauration of anterograde flow on vagal reflexes. Circulation 1996;93(6): 1114-1122.

National Research Council Committee on diet and health. Diet and heath: implications for reducing chronic disease risk. Washinton, DC:National Academy Press; 1989.

Neel JV. Diabetes mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet 1962;14:353-62

Nygard O et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA 1995;274:1526-1533.

Nygard O, Refsum H,Ueland PM,Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution:the Hordarland Homocysteine study. Am J Clin Nutr 1998; 67:263-270.

Obesity Education Initiative. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health. National heart, lung, and blood institute 1998;VII: XXI.

Ohta T, Gray TA, Rogan PK, et al. Imprinting mutation mechanisms in Prader-Willi syndrome. Am J Hum Gent 1999;64:397.

Oppert JM, Nadeau A, Tremblay A, Despré JP, Bouchard C. Negative energy balance with exercise in identical twins: plasma glucose and insuline responses. AM J Physiol 1997; 272:E248-E254.

Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing aL, Hsie CC. Physical activity, all cause mortality, and longevity of college alummi. N Engl J Med 1986;314:605-613.

Palma Reis R. Homocisteína e doença vascular. Estudo epidemiológico e clínico. Dissertação de doutoramento apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, 1994.

Peiris NA, Sothman MS, Hoffman RG, et al. Adiposity, fat, and cardiovascular risk. Ann Intern Med 1989;110:867.

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. Science 1995;269:540-543.

Pickering TG. Obesity and hypertension: what should we do? Ann Intern Med 2001; 134: 72-74.

Prentice AM, Jebb AS. Obesity in Britain: gluttony or sloth? BMJ 1995;311:437-9.

Reardon MF, Nestel PJ, Craig IH, Harper RW. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and woman. Circulation 1985;71:881-89

Reis RP, Azinheira J. et al. Homocisteína como factor de risco de enfarte do miocárdio-importância da idade e dos níveis de homocisteínemia. Rev Port Cardiol 1995 ; 14(10(:713-716)

Reis RP, Gomes E. et al. Poderá a homocisteínemia explicar a história familiar da doença vascular? Rev Port Cardiol 2001;20(4):413-418

Rexrode KM, Henneken CH, Willett WC et al. A prospective study of BMI, weight Change, and risk of stroke in women. JAMA 1997;277:1539.

Rica V, Mannucci M, et al. Caractteristiche psicopatologiche e cliniche di una popolazione ambulatoriale di pazienti obesiti. Minerva Psichiatrica. 1996;37:53-8,

Richardson MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1989; ii:914-4.

Riddell L, Chisolm A et al. Dietary stategies for lowerung homocysteine concentrations. Am J Clin Nutr 2000;71:1448-54

Robinson K et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. Circulation 1998;437-443.

Rochini AP, Moorhead C, Wentz E, DeRemer S, Bondie D. Pathogenesis of weight related changes in pressure in the dog. Hypertension 1989;13:922-928.

Sakurai T, Amemiya A. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behaviour. Cell 1998; 92:573-585.

Sanders T. Polinsatureted fatty acids in food chain in Europe. Am J Nutr 2000;71(suppl):176S-8S.

Scanu AM. Lipoprotein (a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. JAMA 1992;267:3326-3329.

Scottish Office, Home and health Department. The Scottish Diet. Report of a working party to the medical officer for Scotland. Edinburg: The Scottish Office, Home and Health Department, 1993.

Seidel JC, Cigolini M, Deslypere JP et al. Body fact distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old European men: the European fat distribution study. Atherosclerosis 1991;86:251-60.

Seidell JC & Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. In: Obesity, British Medical Bulletin 1997;53(2):238-252

Seidell JC. Societal and personal costs of obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106 Suppl 2:7-9.

Selhub J,Jacques PF,Wilson PW, Rush D,Rosemberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocisteinemía in an elderly population. JAMA 1993;270:2693-8.

Shaefer E, Lamon-Fava S, Jenner J, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: The lipid research clinics coronary primary prevention trial. JAMA 1996; 276:544-8.

Shannon JR, Flattem NL, Jordan J, Jacob G, Black BK, Biaggioni I, Blakely RD, Robertson D. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. N Engl J Med 2000;342:541-549.

Shinton R, Shipley M, Rose G. Overweight and stoke in the Whitehall study. J Epidemiol Community Health 1991;45:138-42.

Siervogel RM, Wisemandle W, Maynard LM,Guo SS, Chumlea C,Towne B. Lifetime overweight status in relation to serial changes in body composition and risk factors for cardiovascular disease: the Fels Longitudinal Study Obesity Research 2000;8:422-430.

Silva J. Colesterol, lípidos e doença vascular. Lousã 2000, Lidel ed. Técnicas, 120-122.

Smith FJ,Campfield LA. Brain administration of OB protein (leptin) inhibits neuropeptide-Y-induced feeding in ob/ob mice. Regul Pept 1998;75-76:433-439.

Sniderman A et al. Association of coronary atherosclerosis with hyperapobeta-lipoproteinemia. Proc Natl Acad Sci USA 1980;77:604-8.

Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. Cli Chem 1998;44:B1821-B1825

Sowers K, Sowers JR. Obesity, hypertension, and vascular disease. Current Hypertension Rep 1999;1:140-144.

Spitzer RL, Devlin MJ, Walsh BT, Hasin D, Wing R, Marcus MD et al. Binge Eating Disorder: A multiside field trial of diagnostic criteria. I J Eating Disorders 1992;11:191-203.

Stamler R, Stamler J, Reidlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of one million Americans. JAMA 1978;240:1607-1610.

Strong JP, McGill HC. The natural history of coronary atherosclerosis. Am J Pathol 1962;40:37-49.

Stunkard AJ, Thorkild IA, Sorensen TIA, et al. An adoption study of human obesity. N Eng J Med 1986;314:193.

Stunkard AJ. Current views on obesity. Am J Med 1996; 100(2):230-6.

Sullivan DR. Clinical diagnosis and interpretation. In: Simons LA ed. The Clinicians Handbook on Lipids. Addis International 1994;54-70.

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of leptine receptor, OB-R. Cell 1995;83:263-1271.

Terry RB, Wood PD, Haskell WL, Stefanick ML, Krauss RM. Regional adiposity patterns in relation to serum lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfration mass in men. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:191-9.

Thomas N. Robinson. Reducing Children's Television Viewing to Prevent Obesity. JAMA 1999;282:1561-1567.

Thorburn AW, Proietto J. Neuropeptide, the hypothalamus and obesity: insights into the central control of body weight. Pathology 1998;30(3):229-36.

Troisi, RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB & Landsberg. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. Hypertension L(1991);17, 669-667.

Van Heek M, Compton DS, France CF. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. J Clin Invest 1997;99:385-390.

Verhaar MC, Wever RMF, Kastelein JPP, Loon D et al. Effects of oral folic acid supplementation on endothelial function in familial hypercholesterolemia. 1999;100:335-338.

Verploegen AS, Paetinck G, Devos R. A human leptin mutant induces weight gain in normal mice. FEBS Lett 1997;405:237-240.

Wald N et al. Folic acid, pernicious anaemic, and prevention of neural tube defects Lancet 1994;343:75-9.

Wayner DD, Burton GW, Ingold K et al. The relative contributions of Vitamin E, Urate, Ascorbate and proteins to the total Peroxyl Radical-Trapping antioxidant activity of human blood plasma. Biochim Biophys 1987;924:408-419.

WHO Expert Committee. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. 1995; WHO Technical Report Series n.° 854, Geneve.

Widdowson PS, Upton R, Buckingham R. Inhibition of food response of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. Diabetes 1997;46:1782-1785.

Wilfley DE & Browenell KD. Physical activity in diet loss. In Advances in Exercise Adherence. Champaign, IL: Human Kinetics, 1994;pp351-383.

Willet WC, Manson JE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women: Risk within the normal weight range. JAMA 1995;273:461-5.

Williams, Wilson JD, Forter DW: Textbook of endocrinology 1985; volume 7, Philadelphia, WB Saunders Company.

Wilson PW, D´Agostinho RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-1847.

WOH . World Health Report, Life in 21st century. A vision for all. Geneva 1998; (p 132)

Wood D, Backer GD. Et al. Prevention of coronary heart disease in clinical pratice: recomendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Corinary Prevention. Atherosclerosis 1998;140(2):199-270

Xu CF, Boerwink E, Tikkanen MJ, Huttunen JK, Humphries SE, Talmud PJ. Genetic variation at the apolipoprotein gene loci contribute to response of plasma lipids to dietary change. Genet Epidemiology 1990;7:261-75.

Young JB, Saville ME, Rothwell NJ, Stock MJ, Landsberg L. Effect of diet and cold exposure on nor epinephrine turnover in brown adipose tissue in the rat. J Clin Invest 1982; 69:1061-1071.

Zauner C, Schneeweiss B, et al. Resting energy expenditure in short-term starvation is incread as a result of an increase in serum norepinephrine. Am J Nutr 2000;71:1511-5.

Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372;245-432.

Zhang YY, Proença R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994;372:425.

FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO BIBLIOTECA