

# MANEJO DA OBESIDADE: A Janela de Oportunidade para Médicos Cardiometabologistas

---

## Introdução



### Raul Santos

- A alta prevalência de obesidade leva a uma alta carga de morbidade e a vários anos de vida perdidos devido ao excesso de peso corporal.
- A obesidade não está relacionada apenas ao aumento da hipertensão arterial, à dislipidemia aterogênica e à consequente aterosclerose, mas também a outras doenças cardiovasculares relevantes, como insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e morte súbita cardíaca.
- A obesidade também está associada à apneia do sono e à doença hepática gordurosa não alcoólica.
- O tratamento da obesidade pode reduzir o ônus das complicações e até mesmo prolongar a expectativa de vida das pessoas que sofrem das formas graves.
- Os agonistas de GLP-1 podem reduzir o peso corporal, melhorar os biomarcadores de risco e reduzir o risco de doença cardiovascular em pessoas com diabetes tipo 2.
- Compreender a fisiopatologia da obesidade é muito importante para o desenvolvimento de novos tratamentos.

# Módulo 1: A Epidemiologia e a Fisiopatologia da Obesidade e da DCV



## Naveed Sattar

- O excesso de peso corporal está ligado a doenças cardiovasculares ateroscleróticas, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e doença renal crônica.
- Os desfechos cardiorrenais relacionados à obesidade, como a doença renal crônica e a insuficiência cardíaca, podem ser desencadeados pelo comprometimento hemodinâmico, bem como por outros efeitos celulares da supernutrição no nível celular.
- A obesidade pode causar remodelamento que leva à cardiomiopatia e, conseqüentemente, à insuficiência cardíaca.
- O aumento do IMC ou da circunferência abdominal está relacionado ao aumento do risco de acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana, independentemente dos fatores de risco usuais, sugerindo que há outros mecanismos envolvidos.
- O ganho de peso leva a um rápido aumento da gordura no fígado, dos triglicérides, da glicose no sangue e da pressão arterial, mas leva mais tempo para gerar remodelamento cardíaco e aterosclerose. A perda de peso leva muito rapidamente a reduções nos triglicérides, na gordura do fígado, na glicose e na pressão arterial, mas o remodelamento cardíaco pode levar alguns meses para melhorar, e redução no risco de doença cardiovascular aterosclerótica pode levar vários anos.
- Estudos com medicamentos para perda de peso também devem mostrar benefícios cardiorrenais, além de uma redução na doença aterosclerótica.



## Samia Mora

- A adiposidade visceral resulta no aumento dos ácidos graxos livres no sangue. Esses ácidos graxos livres em maior quantidade são direcionados ao fígado, onde as partículas de ApoB são geradas. Há um aumento na produção de triglicérides e VLDL, que darão origem ao LDL.
- A produção de partículas de LDL pequenas e densas ocorre pela ação da lipase hepática.
- A dislipidemia aterogênica associada à adiposidade visceral é caracterizada por triglicérides elevados, HDL-C baixo e partículas de LDL pequenas e densas. A medição da ApoB, para avaliar o número de partículas pró-aterogênicas, pode ser útil em pacientes com LDL-C normal ou baixo.
- Os pacientes com adiposidade visceral, síndrome metabólica, diabetes e pré-diabetes podem ter LDL-C normal ou baixo, mas ApoB elevada. Esse fenômeno é chamado de discordância e está associado ao aumento do risco cardiovascular.
- A perda de peso com dieta e atividade física melhora as alterações lipídicas.



## Viviane Rocha

- Estudos observacionais, genéticos e ensaios clínicos demonstram a relevância da inflamação na doença aterosclerótica.
- Quanto maior o índice de massa corporal, mais altos são os níveis inflamatórios de vários mediadores, como a proteína C-reativa.
- No estado obeso, há uma mudança para um fenótipo mais pró-inflamatório.
- A inflamação associada à obesidade parece estar relacionada ao aumento da resistência à insulina.
- Os tratamentos anti-inflamatórios apresentam resultados conflitantes no controle glicêmico.
- Existem medicamentos usados no tratamento da obesidade que têm um efeito anti-inflamatório. Um exemplo são os agonistas do receptor de GLP-1. Ainda não foi demonstrado se esse efeito anti-inflamatório está realmente mediando a redução do risco cardiovascular ou o controle glicêmico.

## Módulo 2: A Obesidade e Lesões em Órgãos-Alvo



### Aruna D. Pradhan

- O tecido adiposo tem a função de armazenar energia, mas, em excesso, aumenta o risco de diabetes mellitus tipo 2.
- Há uma relação linear entre o índice de massa corporal e o risco de diabetes tipo 2. Essa relação é consistente não apenas nas diversas regiões geográficas do mundo, mas também nas diversas raças e grupos étnicos.
- A obesidade causa:
  - redução da adiponectina
  - aumento dos mediadores inflamatórios, que se tornam relevantes para a patogênese do diabetes tipo 2.
  - liberação de ácidos graxos livres, o que causa resistência à insulina.
- Os marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa e a interleucina-6, estão associados ao risco de diabetes mellitus tipo 2.
- A resistência à insulina e a inflamação levam à falência das células beta pancreáticas e à progressão para o diabetes mellitus.
- O IMC não reflete a distribuição da gordura, por isso é importante medir a circunferência da cintura. Há indivíduos considerados obesos pelo IMC, mas que têm menor teor de gordura visceral e maior aptidão cardiorrespiratória, melhor sensibilidade à insulina e, portanto, seriam saudáveis do ponto de vista metabólico.
- A medição da circunferência abdominal e dos triglicerídeos pode ajudar a definir indivíduos obesos com maior risco cardiometabólico.

### Kris V. Kowdley



- Nas últimas décadas, houve um aumento da prevalência de obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).
- A obesidade e a síndrome metabólica estão associadas ao desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica, caracterizada por esteatose, esteatohepatite (NASH) e fibrose.
- A doença hepática gordurosa não alcoólica mais grave está associada a um maior risco de cirrose, câncer de fígado e necessidade de transplante de fígado.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento de esteatohepatite são obesidade, idade avançada, gênero feminino, diabetes tipo 2 e pressão arterial elevada.
- O uso de uma ferramenta como o índice FIB4 pode ajudar a identificar as pessoas com maior risco de fibrose hepática.
- A perda de peso é uma parte fundamental do tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica.

### Subodh Verma



- Existe uma relação entre obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp).
- A adiposidade visceral está associada à diminuição do desempenho cardiopulmonar, à diminuição da complacência do ventrículo esquerdo, às interações vasculares cardiometabólicas e às alterações na complacência vascular.
- A ICFEp relacionada à obesidade está associada à deficiência de BNP, portanto, é melhor medir o NT-proBNP no contexto da obesidade.
- A gordura pericárdica/epicárdica pode gerar constrição externa e consequente restrição pericárdica.
- A disfunção endotelial e a disfunção endotelial microvascular são muito relevantes na fisiopatologia da insuficiência cardíaca.
- O tratamento da obesidade reduz a inflamação e atua na prevenção e no tratamento da ICFEp.
- Os inibidores de SGLT2 parecem ser benéficos em pacientes com IMC elevado e ICFEp.
- Estão em andamento ensaios clínicos com agonistas de GLP-1 para avaliar seu benefício em pacientes obesos com ICFEp.

## Módulo 3: As Farmacoterapias para a Obesidade e a Prevenção de DCV



### Jean-Pierre Després

- Há heterogeneidade na distribuição da gordura corporal de um indivíduo para outro. A presença de gordura visceral em maior quantidade está relacionada a um pior prognóstico.
- Fatores associados ao prognóstico da obesidade:
  - O aumento da circunferência da cintura em uma determinada faixa de IMC está relacionado ao aumento da mortalidade
  - A baixa aptidão cardiorrespiratória está associada ao risco de doença coronariana
  - Tipo de dieta (a dieta mediterrânea está associada à redução de eventos cardiovasculares)
  - Nível de atividade física (a prática de atividade física reduz o risco de doença coronariana)



### Karol E. Watson

- A redução de peso com a cirurgia bariátrica está associada à redução da mortalidade.
- Existe uma relação entre obesidade e hipertensão arterial. Estudo prévio demonstrou que o controle intensivo da pressão arterial teve um benefício maior em indivíduos com um IMC ao redor de 30 kg/m<sup>2</sup>.
- A obesidade está relacionada à dislipidemia aterogênica com aumento de triglicerídeos, redução do HDL-c e padrão de LDL pequeno e denso. O tratamento do LDL-c com estatinas apresenta benefícios semelhantes em diferentes faixas de IMC.



### Alice Y. Y. Cheng

- O benefício da perda de peso em pacientes obesos foi bem documentado com a cirurgia bariátrica, mas ela não está disponível ou não é indicada para todos os pacientes. Portanto, há um papel para a farmacoterapia.
- Os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma ótima ferramenta no tratamento da obesidade. O primeiro medicamento, o liraglutide, demonstrou que 25 a 30% das pessoas com obesidade e sem diabetes mellitus podem alcançar mais de 10% de perda de peso corporal.
- O Semaglutide 2,4 mg, uma vez por semana, demonstrou que 60-75% dos indivíduos com obesidade e sem diabetes mellitus atingem 10% ou mais de perda de peso.
- Os estudos que demonstram uma redução nos eventos cardiovasculares com agonistas do receptor de GLP-1 foram realizados em pacientes com diabetes. Estamos aguardando os resultados do ensaio SELECT com pessoas que vivem com obesidade.



@atherosociety



@atherosociety



International Atherosclerosis Society



athero.org