OBESIDADE

I-**Considerações gerais**

Obesidade pode ser conceituada como acúmulo em excesso de tecido adiposo, sendo na maioria das vezes causada por interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais que irão levar a balanço energético positivo com possíveis complicações a curto, médio e longo prazo, na qualidade de vida.

O controle do balanço energético envolve cerca de 400 genes responsáveis pela síntese de peptídeos e proteínas que irão regular a fome, a saciedade e o aumento ou a diminuição do gasto energético. Esses elementos agem nos sistemas nervoso central, digestório, imunológico e adiposo

Essa multiplicidade de vias metabólicas envolvidas no balanço energético torna extremamente difícil abordagens medicamentosas, dando-se ênfase maior à prevenção, mudança de hábitos alimentares e aumento da atividade física

Dentre a prevenção destacam-se políticas de saúde que incentivem os exames pré-natais, a diminuição das cesarianas mal indicadas, que aumentam a incidência de baixo peso ao nascer, o aleitamento materno exclusivo até o sexto mês, a alimentação sem excessos proteicos e de alimentos industrializados hipercalóricos e altamente palatáveis, usualmente usados para amenizar ausências e tensões no núcleo familiar.

A inatividade física pode ocorrer por falta de predisposição genética ou pelo temor de expor o corpo em atividades esportivas ou recreativas, pela insegurança que limita jogos, brincadeiras e caminhadas nas ruas das cidades, pela migração para TV, jogos eletrônicos, mídias sociais e facilitadores de atividades como controles eletrônicos, vidros elétricos, elevadores, escadas rolantes, extensões telefônicas, etc.

**II-Diagnóstico da obesidade**

Embora não seja o ideal, o índice de massa corporal (IMC) é o padrão reconhecido internacionalmente para a definição de sobrepeso e obesidade na infância.

Utiliza-se as curvas da OMS como curvas padrão para diagnóstico, sendo considerado sobrepeso IMC entre o percentil 85 e 94% e obesidade acima do percentil 95%.

Em indivíduos que não são anormalmente baixos ou altos, um IMC aumentado sugere teor de gordura anormalmente elevado corpo. No entanto, um IMC normal nem sempre exclui a presença de aumento da gordura corporal ou aumento do risco de comorbidades associadas à obesidade

Muita investigação tem-se centrado sobre o uso da circunferência da cintura ou a relação cintura-altura como um marcador de obesidade bem como um marcador adicional para resistência insulínica. Esta abordagem tem a vantagem de considerar a distribuição de gordura corporal e o maior risco cardiovascular associado com a gordura visceral.

Crianças e adolescentes com desaceleração da velocidade de crescimento e ganho ponderal merecem avaliação laboratorial para causas endócrinas. Deficiência de GH, hipotireoidismo, síndrome de Cushing pseudohipoparatireoidismo estão associados com o aumento do IMC, estatura e velocidade de crescimento reduzidos (estes 2 últimos índices geralmente estão aumentados na obesidade exógena).

Crianças com obesidade de início muito precoce e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor devem ser avaliadas por geneticista.

**III-Aspectos biológicos**

Numa época que não haviam sido domesticados os animais e que não se possuíam instrumentos de caça e pesca, o ser humano era essencialmente coletor e sobreviviam os que conseguiam acumular mais reservas de gordura e otimizar sua utilização, pela seleção de um genoma “poupador” que até hoje interfere na regulação metabólica aumentando ou diminuindo a fome e o gasto energético.

Procura-se saber atualmente quais os pesos relativos do componente genético e do ambiente na obesidade. Pode-se incorporar hábitos familiares de ingerir grandes quantidades de comida que levem à obesidade indivíduos não predispostos, mas também pode ser evitada obesidade em doenças genéticas obesogênicas, através de medidas dietéticas e incremento de atividade física.

Esse genoma regulador codifica grande número de peptídeos e proteínas relacionadas ao controle energético. Podemos ordená-los segundo a ação e o local de produção em:

A- Orexígenos originários do SNC

1-Neuropeptideo Y (NPY) - produzido no hipotálamo é potente estimulador da ingesta alimentar. Tem sua secreção inibida pela Leptina

2-Hormônio concentrador de melanina (MCH) - também potente orexígeno, tem função oposta ao hormônio estimulador do melanócito (MSH) que é anorexígeno

3-Orexinas A e B (Hipocretinas) - agem no controle da homeostase e comportamento alimentar, aumentando a fome

4-Proteina relacionada ao gene agouti (AGRP) - similar à proteína que controla a cor da pelagem em ratos, é potente antagonista dos receptores das melanocortinas (MC3 e MC4) . Eleva-se na obesidade e é potente orexígeno

B- Anorexígenos originários no SNC

1-Pro ópio melanocortina (PoMC)- age unindo-se aos receptores da Melanocortina 3 e 4 , inibindo a ação da AGRP, sendo então anorexígenas.

2-Melanorcortinas de 1 a 5 (MC1-5)- são neuropeptídios derivados do PoMC pela ação do pro hormônio convertase (PHC1) que originam os hormônios adrenocorticotróficos ( ACTH) e os alfa, beta e gama hormônios estimuladores de melanócitos (alfa e gama MSH). O sistema das melanocortinas engloba ainda dois antagonistas endogenamente expressos - a proteína Agouti e a proteína relacionada com a agouti (AgRP).

3- Hormônio estimulador do melanócito alfa ( alfa MSH)- atua sobre os receptores 3 e 4 da melanocortina ( MC3R e MC4R) inibindo a ingestão alimentar e aumentando o dispêndio energético. Sua síntese é estimulada pela leptina e pelo sono adequado

4- Pro Hormônio convertase 1 (PHCK- 1)- clivam o PoMC em hormônio adrenocorticotrófico( ACTH) , a pró insulina em insulina e o precursor do hormônio liberador de gonadotrofina em hormônio liberador de gonadotrofina( GnRH)

5- Transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CaRT) anorexígeno

6- Hormônio liberador de corticotrofina (CRH)- ocorre no hipotálamo e age liberando o ACTH e aumentando a síntese do PoMC e do MSH. O CRH apresenta papel fundamental na fisiologia dos distúrbios relacionados à depressão e ansiedade e é também anorexígeno

7- Hormônio liberador da tireotrofina (TRH) estimula a hipófise a liberar o hormônio estimulante da tireoide (TSH). No jejum ocorre uma diminuição da atividade do TSH, que influencia na concentração da leptina, fazendo que a saciedade ocorra mais rapidamente.

8-Homologo da Drosophila melanogaster single-mided- (SIM-1)- gene implicado na regulação hipotalâmica do peso corporal. Sua haploinsuficiência causa severa obesidade de início precoce devido a bloqueio da ativação das MC3R e MC4R

C- Originários do sistema digestório

1-Colecistoquinina ( CCK)- é secretada por células duodenais frente à presença de alimentos, principalmente os ricos em gorduras e proteínas, inibindo esvaziamento gástrico, levando à sensação de saciedade ao final da refeição.

2-Grelina (G) - é secretada no estômago. Seus níveis estão aumentados antes das refeições e diminuem rapidamente ao final delas. É um potente estimulador do apetite por aumentar a expressão do NPY e do AgRP no hipotálamo. Está aumentada na Síndrome de Prader-Willi o que ajuda explicar a hiperfagia dos portadores

3- Peptideo YY ( PYY) –potente anorexígeno secretado no íleo terminal e intestino grosso após ingestão alimentar

4-Enterostatina, reduz a ingesta alimentar , é um peptídeo derivado da procopolipase

D- Originários do tecido adiposo (Adipocinas)

1-Leptina (L)– do grego leptos=magro- é codificada pelo gene da obesidade (Ob) e secretada nos adipócitos. Estimula os neuropeptideos anorexígenos PoMC e CaRT e aumentam o gasto energético por vias simpáticas; também inibem a expressão do NPY e do AgRP, que são orexígenos e redutores do gasto energético. A leptina aumenta com o jejum prolongado

2- Adiponectina (A)- diminui com o aumento da gordura corporal. Regula a glicemia e o catabolismo gorduroso, tendo papel na diminuição da síndrome metabólica e no aumento da sensibilidade à insulina. Tem ação similar à da leptina

3-Resistina (R)- Tem papel no aumento da resistência à insulina por aumento da glicogênese hepática e está aumentada na obesidade podendo ser um elo importante entre o aumento da gordura visceral e o diabetes mellitus tipo 2

4- Interleucina 1 -6 (IL1-6) – produzidas por leocócitos no tecido adiposo, pode ter papel na regulação do apetite. Inibe a lipase lipoproteica, aumentando triglicérides circulantes. Está aumentada na obesidade e diminui com a perda de peso

5- Fator de necrose tumoral alfa (FNT alfa) - citocina pró inflamatória que aumenta a resistência à insulina por inativação de suas vias de sinalização diminuindo a expressão do transportador de glicose 4 (GLUT4). Diminui a síntese da lipase lipoproteica, com aumento consequente de triglicérides sendo uma das causas da resistência à insulina na obesidade

6- Fatores do complemento B, C3 e Adipsina (fator D)- Foram as primeiras adipocinas identificadas. Intervém na síntese e armazenamento de triglicérides por aumento na atividade da lipase lipoproteica. Os níveis de adipsina encontram-se diminuídos no jejum e aumentam com a ingestão alimentar

7- Inibidor de ativação do plasminogenio (PAI 1). Tem sua produção no tecido adiposo estimulada pela insulina e seu aumento correlaciona-se com o aumento da gordura visceral. Tem também ação antifibrinolítica associando-se a infarto agudo do miocárdio e trombose venosa profunda.

8- Receptores da angiotensina 2 (AG2) diferenciam o pré adipócito e induzem a lipogênese tendo papel na regulação do peso corporal estando aumentada na obesidade, hipertensão e aterosclerose.

9- Angiotensinogênio- produzidos no tecido adiposo é regulada pelo estado nutricional. Regulam tônus vascular e equilíbrio hidroeletrolítico.

10-Aldosterona- ajuda na regulação da termogênese e aumenta a leptina

11- Visfatina- ação insulino mimética através da ativação do receptor 2 da insulina

12- Proteina quimioatrativa de monócitos e macrófagos (MCP1) aumentam a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, que irão secretar FNT alfa e IL 6 que contribuem para a RI e DM

E- Originários dos músculos

1-Irisina- miosina que aumenta com a atividade física e eleva o gasto energético, diminuindo a obesidade

2- Peptídeos natriuréticos (ANPs) aumentam com stress cardíaco e perda de peso e estão inibidos na obesidade e na RI

**IV- Complicações da obesidade**

Hipertensão arterial, dislipidemias, doenças coronarianas, esteatose hepática não alcoólica, doença do refluxo gastro esofágico, cálculos biliares, constipação intestinal, diabetes melittus, síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo, pseudo tumor cerebral, osteoartrite, epifisiliólise, acantose nigricans, intetrigo, furunculose, paniculite, hidroadenite supurativa, depressão e ansiedade, entre outras.

As comorbidades relacionadas a obesidade infantil também devem ser avaliadas ao diagnóstico. Evidências mostram hipertrigliceridemia, aumento de LDL, redução de HDL, glicemia de jejum alterada e hipertensão são fatores preditivos de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo2 em adultos jovens. Logo diagnóstico e intervenção precoce são fundamentais para prevenção de doenças e complicações futuras.

Ao diagnóstico de obesidade infantil, deve-se investigar fatores de risco para tal, como diabetes gestacional, recém-nascido pequeno ou grande para a idade gestacional, história familiar de obesidade, ganho de peso materno durante a gestação, tempo de aleitamento materno exclusivo e consanguinidade.

Deve-se pesquisar sinais e sintomas de apnéia do sono; poliuria e polidispia; acne, hirsutismo e irregularidade menstrual em meninas púberes, uso de antipsicóticos que cursam com ganho de peso (risperidona, quetiapina, olanzapina).

Os exames laboratoriais de pesquisa para as principais comobidades relacionadas a obesidade são:

- glicemia de jejum e teste de tolerância a glicose oral (GTT)

- lipidograma completo (jejum de 12 a 14 horas)

- TGO

Para diagnóstico das comorbiodades, utiliza-se os seguintes critérios:

1) glicemia de jejum alterada: glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dl

glicemia no GTT entre 140-199mg/dl: tolerância diminuída a glicose

2) glicemia de jejum acima de 126mg/dl e/ou glicemia no tempo 120 min do GTT acima de 200mg/dl em pacientes sintomáticos: diabetes mellitus (nos pacientes assintomáticos, repetir exames para confirmação diagnóstica)

3) triglicérides: >ou= 110mg/dl (percentil 75): limítrofe

>ou= 160mg/dl (percentil 90): aumentado

4) LDL colesterol: >ou= 110mg/dl (percentil 75): limítrofe

>ou= 130mg/dl (percentil 90): aumentado

5) Colesterol Total: >ou=150mg/dl (percentil 75): limítrofe

>ou= 170mg/dl (percentil 90): aumentado

6) HDL colesterol: < ou= 40mg/dl (percentil 40): limítrofe

< ou= 35mg/dl (percentil 10) : baixo

7) Hipertensão: pressão arterial acima do percentil 90 para idade, sexo e estatura

8) Esteatohepatite não alcoolica: TGO acima de 2 DP

Outros exames podem ser pertinentes:

- Investigação de apneia do sono: polissonografia, eletrocardiograma, ecocardiograma

- sinais e sintomas de síndrome de ovários policisticos: testosterona, sulfato de dehidroepiandosterona, LH, FSH

- a dosagem de insulina de jejum é um teste opcional para quantificar resistência insulínica pelo cálculo do modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) ou quando a insulina de jejum é mais do que 2 DP acima da média para o laboratório fazendo o teste. Há evidências crescentes para a associação de IR com o desenvolvimento de DM2 em crianças e adolescentes. O padrão de ouro para diagnóstico de resistência insulínica na população pediátrica é o clamp euglicêmico, porém por ser trabalhoso e caro não é recomendado para o uso clínico.

**V-Classificação da obesidade**

De modo geral pode-se classificar a obesidade como primária (exógena) ou secundária (endógena) embora esse conceito esteja sendo revisto, dada a grande interação causal que pode ocorrer.

De modo geral, na obesidade dita primária, os acometidos e seus familiares são altos, não ocorre rebaixamento mental. A idade óssea é avançada e não se detectam dismorfismos importantes ao exame físico. Na obesidade secundária os familiares não costumam ser obesos, os acometidos são baixos, geralmente com retardo mental, idade óssea atrasada em relação à cronológica e ocorrem dismorfismos ao exame físico.

A obesidade secundária pode se relacionar a várias formas de apresentação:

**VI- Formas monogênicas não sindrômicas da obesidade**

Geralmente de início precoce, são raras e graves, decorrentes de mutações em genes envolvidos no controle da ingesta e regulação metabólica. São os genes que codificam:

- Leptina e seu receptor

- propriomelanocortina (PoMC)

- receptor da melanocortina 4 (MC4R)

- pró hormônio convertase subtisilina- kexina tipo 1(PSCK1)

- homologo do gene mind da Drosphila 1(SIM 1)

*-*fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)- relacionado com balanço energético

*-* o receptor neutrófilo da tirosina quinase tipo 2(NTRK2)

- algumas mutações raras do MC3R

As mutações nesses genes causam hiperfagia e obesidade de início precoce (antes dos 6 anos) e aparecem muitas vezes também na obesidade primária (exógena)

**VII- Formas sindrômicas associadas à obesidade**

Quando a obesidade ocorre com outros sintomas ou dismorfismos ou rebaixamento mental.

-Prader-Willi- nascem com depressão respiratória, são hipotônicos e inapetentes no primeiro ano, desenvolvendo após severa hiperfagia que leva a obesidade com baixa estatura, retardo mental e distúrbios de comportamento.

-Bardet- Biedl- hiperfagia que leva a obesidade precoce; ocorre distrofia retiniana, polidactilia, alterações renais, hipogonadismo e retardo mental leve a moderado; são frequentes diabetes melittus, hipertensão e dislipidemias

-pseudohipoparatireoidismo tipo 1 (Osteodistrofia hereditária de Albright)- obesidade com baixa estatura, face redonda, ossificações subcutâneas, braquidactilia de mãos e pés com retardo mental leve ou ausente

- Rohhadnet do acrônimo inglês  *Rapid-onset Obesity with Hypothalamic dysfunction and neuro endocrine tumor -* cursa comhipoventilção e desregulação autonômica e tumores neuroendócrinos associados. É muito rara

-Alstron- outra rara doença que se apresenta com cegueira progressiva, obesidade precoce, diabetes mellitus  e surdez sem retardo mental

- Disfunção ciliar- relacionada à sinalização do receptor da leptina (LR)

- Cohen- rara doença de herança autossômica recessiva resultante de mutações no gene COH1 com dismorfismos, retardo mental e retinopatia

- Momo- do acrônimo macrossomia, obesidade, macrocefalia e alterações ópticas; muito rara cursa também com retardo mental

**VIII- Variantes genômicas estruturais associadas à obesidade**

As variações decorrentes de perdas ou duplicações de segmentos de cromossomos são chamadas variantes estruturais ou copy number variants( CNV) definidas como variação entre indivíduos, no número de cópias por deleção, inserção ou duplicação de algum gene, estando geralmente associadas a obesidade e retardo mentais severos. A identificação dos possíveis genes implicados utiliza o genome-wide associations study (GWAS) que mostram localizações genômicas mais acuradas para genes ligados à obesidade

Como exemplo:

-Deleção 16p 11-2- hiperfagia e obesidade severas, autismo, alterações da linguagem, resistência insulínica e mutações no MC4R

-Deleção do gene que codifica a Brain- derived neurotrophic factor (BDNF), encontrada no córtex e hipocampo

- Deleção próxima do gene regulador do crescimento neuronal-1(NEGR1)

-Deleção do gene do receptor ligado à proteína C (GPRC1)

- Duplicação do gene LY86.

Essas três últimas alterações ligadas a aumento de IMC e da razão cintura-quadril

- gene peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR gama 3) algumas mutações aceleram maturação de adipócitos e são associadas à obesidade.

**VIII- Variantes decorrentes de polimorfismo de um único nucleotídeo-single nucleotide polymorfims (SNPs)**

Essas variantes foram também detectadas pelo GWAS, ao verificar quais das milhares de variações simples da Adenina, Timina, Citosina e Guanina, poderiam estar relacionadas. Das dezenas de polimorfismos relacionados com a obesidade, citaremos:

-gene perilipin (PLIM) na regulação da lipólise nos adipócitos pelas catecolaminas, interferindo no peso corporal e obesidade

-gene adrenérgico receptor beta 3 (ADRB3) codifica proteína que regula termogênese e lipólise. É um dos genes mais estudados nas variações genéticas da obesidade-

-gene adrenérgico receptor beta 2 (ADRB2)- seus polimorfismos modulam mudanças de peso decorrentes de dietas

-gene Fator de transcricão AP2-beta (TFAP2B) envolvido no acumulo de lipídeos

-gene receptor da citoxidade natural 3 (NCR3)

- gene similar da lisofosfolipase 1 (LYPLAL 1)

-gene da apoliproteina E (APOE)

**IX- Formas poligênicas da obesidade comum**

Também detectadas pelo GWAS, após testagem de milhares de genes candidatos, poucos foram associados consistentemente à obesidade

- gene Fat mass and obesity associated protein (FAT) - algumas variantes predispoem ao diabetes mellitus tipo 2 e à obesidade

- gene glutamato descarboxilase 2 (GAD2)- seus polimorfismos foram associados a obesidade grave

- gene do transportador do triptofano (SLC6A14)- implicado na regulação do apetite

- gene ectonucleotideo pirofosfatase- fosfodiesterase 1 (ENPP1)- relacionado à atividade da insulina

- gene da prohormonioconvertase 1(PCSK1) tem mutações associadas com obesidade monogênica, contribui também na poligênica

-gene do Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) – sua haploinsuficiência está relacionada também às formas monogênicas

-gene insulin induced 2 ( INSIG2)- associado a obesidade severa

- gene peroxisome-proliferator-activated receptor (PPAR gama 3) são associadas à obesidade

- gene do Retinoaldeido-pode suprimir adipogênese por inibição do PPAR gama

**X- Tratamento da Obesidade**

O estabelecimento de metas e tratamento de pacientes pediátricos deve ser individualizado, já que estes pacientes podem apresentar-se em diferentes fases de crescimento. O primeiro objetivo é restaurar o equilíbrio entre o consumo e o gasto de energia para que ocorra estabilização do peso. Como as crianças e adolescentes estão em crescimento, a manutenção do peso diminui o Z-escore do IMC permitindo assim reverter e prevenir a curto e longo prazo as comorbidades.

Os beneficios da mudança de estilo de vida são melhor alcançados quando reeducação alimentar e programa de exercícios estão associados a orientação aos familiares e modificação de hábitos e comportamentos. Diagnóstico e tratamento de transtornos psiquiátricos e alimentares, comuns em pacientes obesos, são importantes para o sucesso do tratamento.

DIETA

Considerando que a criança e o adolescentes estão em "fase de crescimento" o uso de dietas muito restritas em calorias totais pode atrapalhar o crescimento, a mineralização óssea, interromper menstruação em adolescentes e levar a deficiências vitamínicas, bem como de macro e micronutrientes.

A promoção de uma dieta saudável, com redução de carboidratos simples e da ingestão de bebidas açucaradas mostrou ser eficaz na redução do risco de diabetes mellitus tipo 2 em crianças e adolescentes.

Logo, sugere-se dieta balanceada, com fracionamento adequado, contendo cerca de 45 a 50% de carboidratos complexos, 20 a 25% de proteínas e 10 % de gorduras. Pratos coloridos, estimulo ao consumo de verduras, legumes e frutas frescas, e redução do consumo de industrializados e fast-foods deve ser preconizado também.

Sugestôes de modificações alimentares:

1.Eliminar todas as bebidas açucaradas (inclusive sucos), e substituí-las por água, bebidas não calóricas e leite semi ou desnatado.

2.Redução de calorias ingeridas suficiente para gerar um balanço energetico negativo (gasto maior do que a ingesta).

3.Reduzir a ingesta de gorduras saturadas, salgadinhos industrializados, e alimentos de alto índice glicêmico como balas, chicletes, doces, pão e arroz branco, massa e tubérculos ricos em amido como batata.

4.Criar uma dieta rica em frutas, vegetais, cereais integrais, castanhas, fibras, carnes magras, peixes e derivados do leite com baixos índices de gordura.

Exercícios

O sedentarismo aumenta os riscos de obesidade na infância e predispõe ao risco aumentado de doenças cardiovasculares, ao passo que o exercício, em combinação com restrição na ingesta calórica e de gorduras, reduz a taxa de progressão para diabetes em adultos com intolerância à glicose e diminui a morbidade e mortalidade cardiovasculares. Os benefícios do exercício são mediados, pelo menos em parte, por reduções na gordura total e visceral e aumento da massa corporal magra, a qual aumenta o gasto energético de repouso O exercício melhora a sensibilidade dos tecidos à insulina; reduz a glicemia de jejum e pós-prandial, bem como as concentrações de ácidos graxos livres, LDL, e triglicerídeos; e aumenta os níveis de HDL no plasma.

As evidências disponíveis sugerem que o exercício pode beneficiar crianças obesas e reduzir os riscos de doença metabólica e complicações cardiovasculares.

Um estudo randomizado de 79 crianças obesas (idade 7-11 anos) demonstrou que 4 meses de treinamento de exercício (40 min de atividade 5 dias por semana) reduziu 5% de gordura e diminuiu 10% a insulina em jejum e 17% os triglicérides mesmo na ausência de intervenção dietética (118).

Porém os benefícios da atividade física são revertidos rapidamente se o exercício não é mantido.

É fundamental começar o exercício regular antes que a criança se torne obeso mórbido e funcionalmente imóvel.

As estratégias que estimulem a redução de comportamentos sedentários e aumento da atividade física são muito importantes.

Sugestões de exercícios:

1.Exercícios devem ser divertidos, adequados para cada idade, e ajustados para o nível de condicionamento de cada criança e suas habilidades.

2.Envolver fortalecimento muscular (exercícios resistidos) para aumentar o gasto energético basal.

3.Aumentar frequência, intensidade e duração com o tempo.

4.Restringir comportamentos sedentários: tempo de tela (TV, videos games e navegação na internet)

Tratamento medicamentoso

Caso a mudança do estilo de vida mostre-se falha na redução do IMC, o especialista deve avaliar a extensão e magnitude de comorbidades e pode considerar abordagens terapêuticas mais intensivas, incluindo farmacoterapia. Intervenções farmacológicas atuais são projetadas para aumentar o gasto energético (estimulantes), suprimir a ingestão calórica (anorexígenos), limitar a absorção de nutrientes e / ou modular a produção e / ou ação da insulina.

Estimulantes: A utilização de estimulantes metabólicos para o tratamento da obesidade tem um histórico conturbado. Muitas drogas antiobesidade uma vez consideradas seguras e eficazes , ou seja, hormônio da tireóide, dinitrofenol , anfetamina , fenfluramina , dexfenfluramina , fenilpropanolamina e efedrina , foram abandonadas pelo perigo inerente que oferecem e, em alguns casos, complicações com risco de vida.

Um ensaio único de curto prazo, que comparou cafeína associada a efedrina com placebo em adolescentes, associado a dieta moderadamente hipocalórica, mostrou que embora os sujeitos tratados com a droga perderam mais peso, efeitos adversos (agitação, taquicardia, insônia, alterações de humor) foram bem mais frequentes. Logo, estes agentes não podem ser recomendados.

Agentes anorexígenos:

O único agente anorexígeno atualmente aprovado para uso em adolescentes obesos (com idade superior a 16 anos) é sibutramina, um inibidor não seletivo de recaptação neuronal da serotonina, noradrenalina e dopamina. Em combinação com restrição calórica e mudança de estilo de vida, incluindo mudanças de hábitos de toda família, estudo utilizando sibutramina mostrou redução de 8,5 no IMC em 6,8% de 43 adolescentes obesos durante um período inicial de 6 meses; contra 5,4 de redução no IMC em 4% de 39 pacientes tratados com placebo no mesmo período. Não houve perda de peso adicional durante os 6 meses de terapia subsequente. Níveis de insulina basal diminuíram e índices de HDL subiram no grupo tratado. No entanto, 19 dos 43 participantes tratados apresentaram hipertensão leve e taquicardia, necessitando de redução na dose da sibutramina, e cinco pacientes apresentaram hipertensão mantida exigindo suspensão da droga.

Outras complicações potencialmente graves incluem insônia, ansiedade, dor de cabeça e depressão.

Anorexígenos devem complementar, não substituir, uma dieta e programa de exercícios. As drogas têm efeitos modestos sobre o total de peso corporal e a administração deste medicamento não é recomendado para duração superior a 2 anos.

O tratamento com leptina foi dado a crianças com deficiência de leptina de causa genética resultando em redução de peso dramática o que não foi visto em pacientes sem deficiência de leptina.

Drogas que limitam a absorção de nutrientes:

O orlistat é a droga que inibe a lipase pancreática e, assim, aumenta as perdas fecais de triglicéridos. Orlistat diminui o peso corporal, bem como colesterol total e LDL e reduz o risco de DM2 em adultos com tolerância à glicose diminuída. Está atualmente aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em crianças com idade superior a 12 anos. Em adolescentes obesos, a combinação de orlistat com mudança de estilo de vida promoveu redução de 4,4 a 4,6kgs, com diminuição em média de 1,9kg/m2 no IMC durante um período de teste de 3 meses. Efeitos colaterais são toleráveis, desde que o paciente reduza a ingestão de gordura, mas níveis de vitamina A D e E podem diminuir mesmo com uso de poli vitamínicos. Elevadas taxas de abandono relatadas em estudos sugerem que a restrição de gordura a longo prazo é algo problemático para os adolescentes; bem como os efeitos indesejáveis como diarreia e flatulência.

Sensibilizadores de insulina:

A síntese e armazenamento de triglicérides no tecido adiposo são estimuladas por insulina. Assim, a hiperinsulinemia pode contribuir para o armazenamento de gordura e limitar a mobilização de gordura. Ao reduzir as concentrações de insulina no jejum ou pós-prandial, pode haver perda de peso consequente. Nesta classe de drogas, apenas o tratamento com metformina resulta em perda de peso. A metformina é uma classe de hipoglicemiante oral cuja ação é o aumento da absorção de glicose hepática, diminuição da gliconeogênese, e redução da produção de glicose hepática. As principais vantagens da metfomina incluem a diminuição da ingestão de alimentos (efeito anorexigeno), perda de peso, diminuição das reservas de gordura (mais de visceral) e melhora do perfil lipídico.

Dois estudos randomizados, duplo -cego, controlados, com uso de metformina em adolescentes obesos com resistência à insulina, tolerância à glicose normal, e história familiar positiva de diabetes tipo 2, mostraram redução de 3,6% no IMC mesmo na ausência de intervenção dietética. A metformina é geralmente bem tolerada, apesar de muitos pacientes referirem desconforto abdominal transitório, evitáveis se o paciente tomar a medicação com alimentos. A acidose láctica é rara em pacientes pediátricos, mas a metformina não deve ser administrada para crianças com doenças cardíacas, hepáticas, renais ou gastrointestinais. Alguns estudos sugerem que a metformina pode ser útil no tratamento de esteatose hepática. Porém, a metformina não é aprovada pelo FDA para o tratamento da obesidade infantil.

Octreotide: Octreotide é um fármaco que se liga ao receptor da somatostatina, reduzindo a secreção de insulina dependente de glicose. Num estudo duplo-cego, controlado por placebo em crianças com obesidade hipotalamica , octreotide reduziu as respostas secretoras de insulina e taxas de ganho de peso e IMC. O custo da medicação e os seus efeitos colaterais (desconforto gastrointestinal, cálculos biliares, supressão de GH e disfunção cardíaca), limitam o seu uso em pacientes com obesidade hipotalâmica.

Cirurgia bariátrica

O sucesso da perda de pessoa longo prazo em indivíduos com obesidade grave costuma ser, em geral, frustrante. A acentuada perda ponderal, que muitos adolescentes com obesidade importante associada a complicações metabólicas e cardiovasculares, dificilmente acontece e raramente é sustentada. Abordagens mais agressivas, como cirurgia bariátrica pode ser indicada em indivíduos selecionados com obesidade extrema e comorbidades graves. As abordagens cirúrgicas comumente usadas são banda gástrica e o bypass gástrico em Y de Roux. A banda gástrica pode causar dilatação do esôfago e acalasia e pode agravar refluxo gastroesofágico. Outras complicações potenciais incluem mau posicionamento ou mau funcionamento, ruptura do balão, e infecção. Complicações do bypass incluem anemia por deficiência de ferro (50%); ácido fólico, tiamina, ou deficiências de cálcio (pelo menos 30%); colecistite (20%); infecções de feridas e deiscência (10%); intestino delgado ou obstrução do estômago (5-10%); atelectasia e pneumonia (12%); e hérnia incisional (10%).

Outras possíveis complicações incluem vazamentos na junção da anastomose, dilatação gástrica e síndrome de dumping. Entre as complicações mais graves estão embolia pulmonar potencialmente fatal. Mortalidade para bypass pode variar de 1 a 5%. Há relativamente poucos ensaios cirúrgicos publicados relativos a adolescentes; os resultados parecem semelhantes aos da cirurgia bariátrica realizados em adultos, porém mais estudos são necessários para avaliar a segurança e efetividade da cirurgia nesta faixa etária.

Considerações finais

Como deve ser as indicações de mudança de estilo de vida, farmacoterapia, e cirurgia no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes?

Mudança de estilo de vida (reeducação alimentar, prática de exercícios e mudança comportamental) é intervenção indicada para todas as crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade e deverá ser mantida, mesmo se medidas mais agressivas forem adotadas.

Farmacoterapia pode ser considerada para a obesidade com complicações (intolerância à glicose, hipertensão, dislipidemia, apneia do sono) em crianças peripuberais ou adolescentes que não respondem a pelo menos uma experiência de 6 meses da intervenção estilo de vida supervisionado apesar de boa adesão as recomendações dietéticas e a prática regular de exercícios. Dada a sua eficácia no tratamento de adolescentes obesos, resistentes à insulina, seu histórico de segurança, e seus efeitos anorexígenos com consequente perda de peso, muitos autores consideram metformina a droga de escolha para o tratamento de adolescentes obesos com grave a resistência à insulina ou intolerância à glicose.

Agentes anorexígenos, tais como sibutramina não deve ser administrados para crianças pré-púberes. Os inibidores da absorção de nutrientes, como orlistat, não são bem tolerados por muitas crianças obesas, mas poderão ser aplicados com sucesso em pacientes selecionados, altamente motivados.

A cirurgia bariátrica deve ser reservada para o tratamento de adolescentes com obesidade extrema (geralmente definida como IMC entre 35-40 com comorbidades estabelecidas) em que falharam outras abordagens de tratamento. Contra-indicações para a cirurgia bariátrica incluem abuso de substâncias e/ou doenças psiquiátricas (incluindo distúrbios alimentares graves).

Quem deve receber avaliação em serviço terciário?

Na maioria dos casos, o profissional da Unidade Básica de Saúde primários deve ser responsável pelo seguimento das crianças com excesso de peso. Aconselhamento dietético incluindo a eliminação de todas as bebidas açucaradas, uso de baixo teor de gordura, aumento da ingestão de frutas e vegetais; redução do consumo de fast food e aconselhamento sobre a necessidade de exercício diário.

Consultas semanais para pesagem, acompanhamento nutricional e seguimento em programas de atividades apara crianças com sobrepeso e obesidade também estão no plano da assistência primária.

Os pacientes que devem ser encaminhados ao especialista, no serviço terciário, devem ser as crianças que têm ganho de peso rápido e com crescimento anormalmente baixo, crianças com características sindrômicas, déficits neurológicos e aqueles com transtornos alimentares.

Referencias

Escrivâo,M.A.M.S, Liberatore Jr,R.D.R, Silva,R.R.F. Obesidade no paciente pediátrico. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2013

Obesidade na infância e adolescência-Manual de orientação/Sociedade Brasileira de Pediatria.Departamento Cientifico de Nutrologia.2ª ed. São Paulo SBP.2012

F.Phan-Hug et al./Best practice & Researche Clinical Endocrinoly & Metabolism 26 ( 2012) 133-143

Luglio,H.F., Sulistydningrum,D.C., Susilowati,R. The role of genes involved in lipolysis on weight loss program in overweight and obese individuals. J.Clin. Biochem. Nutr./ September 2015/vol 57/nº2/91-97

Doo,M.,Kim,Y. Obesity: interactions of genome and nutrients intake. Rev Nutr. Food Sci. 2015;20(1):1-7

Pathogenesis of obesity [Author](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-obesity/contributors) [George A Bray, MD](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-obesity/contributors) [Section Editor](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-obesity/contributors) [F Xavier Pi-Sunyer, MD, MPH](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-obesity/contributors) [Deputy Editor](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-obesity/contributors) [Kathryn A Martin, MD](http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-obesity/contributors) UptoDate( ver como citar)

Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents [Author](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) [William J Klish, MD](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) [Section Editors](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) [Kathleen J Motil, MD, PhD](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) [Mitchell Geffner, MD](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) [Deputy Editor](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) [Alison G Hoppin, MD](http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents/contributors) UptoDate ( ver como citar)

M.P.R.F., Silveira,P.F.,Werlang,I.C.R., Goldani,M.Z., Obesity and Genetics. Revista HCPA, 2012; 32(3): 318-331 in <http://seer.ufrgs.br/hcpa>

Walley AJ, Asher JE, Froguel P.The genetic contribution tonon-syndromic obesity. Nat Rev Genet. 2009;10:431-42.