

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO, DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

CAROLINE MACORIS COLOMBO

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO DE MODERADA INTENSIDADE NO PERFIL
CARDIOMETABÓLICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES SEDENTÁRIOS
COM SÍNDROME METABÓLICA**

CURITIBA

2008

CAROLINE MACORIS COLOMBO

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO DE MODERADA INTENSIDADE NO PERFIL
CARDIOMETABÓLICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES SEDENTÁRIOS
COM SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Dr. José Rocha Faria Neto

CURITIBA

2008

CAROLINE MACORIS COLOMBO

**EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO DE MODERADA INTENSIDADE NO PERFIL
CARDIOMETABÓLICO E INFLAMATÓRIO DE PACIENTES SEDENTÁRIOS
COM SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como pré-requisito para a obtenção do título de Mestre.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Rocha Faria Neto
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Prof. Dra. Rosana Bento Radominski
Universidade Federal do Paraná

Prof. Dr. Silvio Henrique Barberato
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Curitiba, 18 de dezembro de 2008.

Dedico este trabalho aos meus pais Madalena e Milton, aos meus irmãos Eloize e Rafael pelo apoio e incentivo, sem vocês esse sonho não se realizaria. Ao Pedro Guilherme, meu noivo, pelo companheirismo e compreensão nos meus momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. José Rocha Faria Neto, pela sua orientação e exemplo a ser seguido, e pela colaboração com os exames laboratoriais.

Ao fisioterapeuta Dr. Rafael Michel de Macedo pela sua orientação na elaboração desta pesquisa e pelo empenho profissional e pessoal.

A direção do Hospital Cardiológico Costantini, pela confiança e colaboração que prestaram ao permitir o recrutamento dos pacientes na Fundação Francisco Costantini.

Aos pacientes, funcionários e médicos da Fundação Francisco Costantini que gentilmente participaram e colaboraram com este estudo. De modo especial agradeço aos pacientes, que se dispuseram sair de suas residências naqueles dias frios do inverno de Curitiba para caminhar ao ar livre, e que ao final do programa solicitaram-me que o mesmo não fosse interrompido.

A aluna Alexandra Moro Caporal, a Dra. Andréa E. Marques Stinghen e ao Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva que muito ajudaram para a concretização deste trabalho.

E, sobretudo a Deus, essa força maior que eu acredito existir.

Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável (...) para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade a qual seu futuro trabalho pertencer. (Albert Einstein)

RESUMO

COLOMBO, CM. **Efeitos do exercício físico de moderada intensidade no perfil cardiometabólico e inflamatório de pacientes sedentários com síndrome metabólica.** 2008. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba, 2008.

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco pró-aterogênicos incluindo distúrbio do metabolismo da glicose e da insulina, hipertensão e dislipidemia, comumente associados à obesidade abdominal. A presença destes fatores predispõe ao maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo II e aumento da morbi-mortalidade. Neste estudo foram avaliados os efeitos de um programa de exercício físico de moderada intensidade no perfil cardiometabólico e inflamatório de pacientes sedentários com SM. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de SM de acordo com a Federação Internacional de Diabetes, sedentários, sem doença pulmonar restritiva ou obstrutiva limitante associada, sem limitações osteoarticulares e/ou musculares, com função renal preservada e índice de massa corpórea (IMC) < 40 kg/m². A incapacidade de completar o programa de exercício físico proposto e a presença de isquemia miocárdica no teste ergométrico inicial foram fatores de exclusão. Recrutamos 24 pacientes, sendo que dois apresentaram teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica, e foram encaminhados para investigação clínica adequada. No decorrer das sessões, um paciente apresentou uma lesão muscular e foi afastado para tratamento. Outros cinco pacientes abandonaram o estudo por razões diversas. Portanto, 16 pacientes foram submetidos 3 vezes/semana, durante 12 semanas a um programa de exercício físico supervisionado. Cada sessão consistia de 5 minutos de aquecimento, seguidos de 40-50 minutos de exercício aeróbico (caminhada) objetivando atingir 50-60% da frequência cardíaca de reserva (moderada intensidade) e 5 minutos de desaquecimento. A frequência cardíaca foi monitorada durante todas as sessões através de monitores cardíacos. Dos participantes 5 eram do sexo masculino e a média de idade da população foi de 60 ± 8,5 anos. Na avaliação física e clínica obtivemos uma redução do peso (p=0,03); circunferência abdominal (p=0,03); IMC (p=0,03); pressão arterial sistólica e diastólica (p<0,05 para ambos). Nos exames laboratoriais não foram observadas mudanças no colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, mas houve aumento do HDL-colesterol (p=0,02). Quanto aos parâmetros inflamatórios, houve uma redução de 8,3% nos níveis da proteína C-reativa (PCR) e de 17,4% na interleucina-8. Todas essas modificações foram associadas à melhora da capacidade cardiovascular demonstrada através do aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_{2 máx}) (p<0,001). Nossos resultados demonstraram que a realização de exercício aeróbico de intensidade moderada, 3x/semana produziu melhora significativa nos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos num curto espaço de tempo, comprovando a indicação deste tipo de exercício para indivíduos sedentários com SM.

ABSTRACT

COLOMBO, CM. **Effects of a moderate intensity physical exercise on cardiometabolic and inflammatory profile of sedentary patients with metabolic syndrome.** 2008. Health Science Post-Graduation Program (Master) - Pontifícia Universidade Católica do Paraná- PUCPR, Curitiba, 2008.

Metabolic syndrome (MS) is a cluster of proatherogenic risk factors including disorders of glucose and insulin metabolism, hypertension and dyslipidemia, all commonly associated with abdominal obesity. The presence of these factors predisposes to greater risk of developing cardiovascular disease, type II diabetes and increased morbidity and mortality. In this study we assessed the effects of moderate physical activity in cardiometabolic and inflammatory profile of sedentary patients with MS. We enrolled patients fulfilling MS diagnosis criteria according to International Diabetes Federation, sedentary, with no restrictive or obstructive pulmonary disease, without osteoarticular and/or muscular impairment, with preserved renal function and body mass index (BMI) < 40 kg/m². Patients who failed to complete the whole program of physical exercise and those with ischemic response in the initial stress test were excluded. Twenty four patients were initially recruited. Two had a positive stress test and were referred for appropriate clinical investigation. Another 6 patients were excluded after the program was started: one had a muscle injury and another five patients left the study for other reasons. Therefore, 16 patients underwent the whole program for 12 weeks, with supervised exercise 3 times a week. Each session consisted of 5 minutes of warming up, followed by 40-50 minutes of aerobic exercise (walking) aiming to achieve 50-60% heart rate reserve (moderate intensity) and 5 minutes of slowdown. Heart rate was monitored throughout sessions by individual heart rate monitors. Five participants were male and mean age was 60 ± 8.5 years. After 12 weeks, patients presented a significant reduction in weight (p = 0.03), in waist circumference (p = 0.03), BMI (p = 0.03) and systolic and diastolic blood pressure (p <0.05 for both). In metabolic parameters, no change was observed in total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides, but there was an increase of HDL-cholesterol (p = 0.02). We observed a trend for reduction in inflammatory markers: there was a decrease of 8.3% in the levels of C-reactive protein (CRP) and 17.4% in interleukin-8. All these changes have been associated with improved cardiovascular capacity demonstrated by the increase in maximum oxygen consumption (VO_{2max}) (p <0001). In conclusion, an easily performed 12 weeks program of moderate-intensity aerobic exercise significantly improved anthropometric, hemodynamic and metabolic parameters in sedentary patients with MS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores específicos para circunferência abdominal conforme etnia	16
Tabela 2	Características e condições associadas a níveis elevados ou diminuídos de proteína C reativa	26

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1	Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população masculina com 20 ou mais anos de idade no Brasil (1975-2003).....	19
Gráfico 2	Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população feminina com 20 ou mais anos de idade no Brasil (1975-2003).....	19

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 OBJETIVO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS E DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA.....	13
2.2 PREVALÊNCIA.....	17
2.3 FISIOPATOLOGIA.....	20
2.3.1 Obesidade e resistência à insulina.....	20
2.3.1.1 Mecanismos fisiopatológicos.....	21
2.3.2 Ácidos graxos e resistência à insulina.....	23
2.3.3 Anormalidades lipídicas da síndrome metabólica.....	24
2.4 SÍNDROME METABÓLICA, ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO E PRÓ-TROMBÓTICO.....	25
2.5 TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA.....	30
ARTIGO.....	38
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um fator de risco complexo para doenças cardiovasculares (DCV). Apesar de diversas entidades apresentarem critérios distintos para sua definição, há consenso sobre algumas alterações metabólicas presentes na síndrome: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, resistência à insulina (RI) ou intolerância à glicose, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico¹.

A etiologia da SM é complexa e caracteriza-se por defeitos em diversos sistemas regulatórios homeostáticos². A síndrome é um potente e prevalente fator de risco não só para o desenvolvimento de diabetes tipo II (DM2) como também para DCV e aumento da morbi-mortalidade^{3, 4}. Portanto, na rotina clínica é de suma importância a prevenção primária dos fatores de risco, e em casos mais adiantados da patologia o uso de intervenções para o controle rigoroso das anormalidades metabólicas.

A intervenção no estilo de vida é freqüentemente negligenciada na prática clínica, apesar do seu potencial em reduzir a severidade e a progressão de diversos fatores de risco metabólicos. Essa modalidade terapêutica consiste especialmente em redução de peso, prática de exercício físico, adoção de uma dieta antiaterogênica e cessação do tabagismo⁵. A baixa capacidade cardiorrespiratória, condição freqüentemente associada ao sedentarismo, está associada ao desenvolvimento de SM². O impacto negativo do sedentarismo na saúde geral seria comparável ao do tabagismo, da obesidade e da hipertensão arterial. Há também o fato de que a falta de exercício físico representa potencial propensão para reduzir o tempo de vida a partir da meia-idade⁶.

O exercício físico regular previne o desenvolvimento de doença arterial coronariana, reduz os sintomas em pacientes com DCV estabelecida e atua nos fatores de risco coronário, incluindo: redução da adiposidade, principalmente no tronco e abdômen; redução das elevações da pressão arterial; redução da hipertrigliceridemia, aumento do HDL-colesterol (HDL-c); aumento da sensibilidade à insulina e utilização de glicose⁷. Portanto, a prescrição de atividade física deve ser mandatória para estes pacientes. Entretanto, esta

prescrição deve ser algo exeqüível para estes pacientes que muitas vezes têm um longo histórico de sedentarismo. Por outro lado, apesar de sabermos os benefícios da atividade física em diversos parâmetros metabólicos isoladamente, poucos estudos têm avaliado programas de treinamento específicos para pacientes com síndrome metabólica, que apresentam um conjunto de alterações pró-aterogênicas.

1.1 OBJETIVO

Avaliar os efeitos de um programa de exercício físico de moderada intensidade no perfil cardiometabólico e inflamatório de pacientes sedentários com SM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS E DEFINIÇÃO DE SÍNDROME METABÓLICA

A combinação de distúrbios metabólicos atualmente conhecidos como SM foi descrita pela primeira vez por Kylin na década de 1920, como uma associação entre hipertensão, hiperglicemia e hiperuricemia (gota)⁸⁻¹⁰. Duas décadas depois, em 1947, Vague chamou a atenção para a obesidade na parte superior do corpo (tipo andróide) como um fenótipo freqüentemente associado com anormalidades metabólicas, DM2 e DCV¹¹.

A importância clínica dessa síndrome só foi destacada 40 anos mais tarde, em 1988, quando Reaven descreveu a existência de uma constelação de anormalidades metabólicas, denominando-a de “síndrome X”, e sugeriu a hipótese da resistência insulínica como mecanismo fisiopatológico central^{11, 12}. A descrição de SM por Reaven consistia de hipertensão, intolerância à glicose e dislipidemia caracterizada por elevação dos triglicérides (TG) e baixas concentrações de HDL-c¹³. Em 1989, Kaplan nomeou a síndrome de quarteto mortal, que recebeu também vários outros sinônimos, como síndrome plurimetabólica, síndrome de resistência à insulina e síndrome dismetabólica^{12, 14}.

Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou a unificação do termo e escolheu a denominação síndrome metabólica para ser utilizado globalmente, evitando assim a implicação da resistência à insulina como causa primária de todos os componentes da síndrome¹⁵.

De acordo com os critérios da OMS, para o indivíduo ser considerado portador de SM deveria apresentar DM2 ou intolerância à glicose mais duas ou mais das seguintes anormalidades^{3, 13, 14}:

- obesidade central: índice cintura-quadril > 0,90 para os homens e > 0,85 para as mulheres e/ou índice de massa corpórea > 30 Kg/m²
- pressão arterial alterada: pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (ou em tratamento específico)

- dislipidemia: TG \geq 150 mg/dL e/ou HDL-c $<$ 35 mg/dL para os homens e $<$ 39 mg/dL para as mulheres
- microalbuminúria: taxa de excreção da albumina urinária \geq 20 μ g/mim ou índice albumina/creatinina \geq 20 mg/g

A partir de então, na tentativa de providenciar uma ferramenta útil para clínicos e pesquisadores, várias organizações formularam suas definições, as quais eram concordantes quanto aos componentes essenciais da SM: intolerância à glicose, obesidade, hipertensão e dislipidemia. Entretanto, todas diferiam em alguns detalhes e valores de referência, o que causou confusão e impossibilidade de determinar a prevalência da síndrome em populações distintas¹¹. Nos Estados Unidos, o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) formulou também sua definição. Por não exigir a comprovação de resistência à insulina, tornou-se uma ferramenta bastante utilizada na prática clínica¹⁵. No Brasil, em 2005, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, que adotou os mesmos critérios do NCEP-ATP III na sua definição devido à simplicidade e praticidade¹⁶.

Para ser considerado portador de SM de acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica o indivíduo deverá apresentar três ou mais dos fatores abaixo descritos:

- obesidade central (definida como circunferência abdominal $>$ 88 cm para as mulheres e $>$ 102 cm para os homens)
- pressão arterial alterada: PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85mmHg (ou em tratamento específico)
- glicemia de jejum \geq 110 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2
- TG \geq 150 mg/dL ou em tratamento específico
- HDL-c baixo $<$ 40 mg/dL para os homens e $<$ 50 mg/dL para as mulheres.

Por fim, também em 2005, a *Federação Internacional de Diabetes* (FID) propôs algumas mudanças nos mesmos critérios do NCEP-ATP III. Nesta nova classificação, a presença de adiposidade central (aumento da circunferência abdominal) é critério mandatório para o diagnóstico da SM. Os valores de referência para a circunferência abdominal foram definidos de acordo com a etnia.

Outra mudança significativa foi a redução do valor da glicemia de jejum de 110 para 100 mg/dL. O objetivo principal dessa instituição foi desenvolver um conceito que fosse útil na prática clínica, facilitando a comparação entre pesquisas realizadas em diferentes países e populações, bem como a rápida identificação de pacientes com considerável risco de desenvolvimento de DCV e/ou DM2⁸. Portanto, de acordo com a FID para o indivíduo ser considerado portador de SM deverá apresentar obesidade central (aumento da medida da circunferência abdominal, conforme tabela 1) associada a dois ou mais dos quatro critérios abaixo descritos^{8, 11}:

- pressão arterial alterada: PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg (ou em tratamento específico)
- glicemia de jejum \geq 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM 2
- TG \geq 150 mg/dL ou em tratamento específico
- HDL-c baixo $<$ 40 mg/dL para os homens e $<$ 50 mg/dL para as mulheres.

Nesse consenso a FID reconhece que a obesidade visceral é um importante determinante da SM havendo uma forte associação entre circunferência abdominal, DCV e outros componentes da síndrome. Em particular, o acúmulo de gordura visceral tem demonstrado estreita correlação com o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares. O índice de massa corpórea (IMC), embora largamente utilizado, não é suficientemente sensível para detectar obesidade abdominal em diferentes grupos étnicos¹¹. Estudos como INTERHEART definiram que marcadores de obesidade como a relação cintura-quadril estão mais fortemente associados a infarto do miocárdio (IM) do que o IMC¹⁷.

Tabela 1 - Valores específicos para circunferência abdominal conforme etnia¹¹

<i>País/Grupo Étnico</i>	<i>Circunferência Abdominal</i>	
	Homens	Mulheres
Europeus	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Sul Asiáticos	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Chineses	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses	≥ 85 cm	≥ 90 cm
América do Sul e Central	Usar as recomendações dos sul asiáticos	
Africanos da África Sub-Saariana	Usar as recomendações dos europeus	
Leste do Mediterrâneo e Oriente Médio	Usar as recomendações dos europeus	

Além das características descritas, outros componentes estão freqüentemente associados à SM. Há um estado pró-inflamatório, que pode ser demonstrado pela elevação da proteína C reativa (PCR) e de citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Ocorre também diminuição dos níveis de adiponectina, aumento do fibrinogênio e PAI-1 (inibidor de ativação de plasminogênio-1), microalbuminúria e elevação de biomarcadores do tecido adiposo como a leptina^{14,15}. As alterações metabólicas associadas a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico justificam o aumento da mortalidade cardiovascular total apresentada por estes pacientes¹⁸.

2.2 PREVALÊNCIA

A prevalência da SM varia entre diferentes estudos, devido à deficiência de um consenso para definir a síndrome. De acordo com os critérios da OMS, pode variar de 10,7% em sujeitos com tolerância à glicose normal, 50% naqueles com intolerância à glicose, chegando até 80% em portadores de DM2, segundo estudo desenvolvido na Finlândia e Suécia. Nesse estudo a prevalência de DCV, IM, e acidente vascular cerebral (AVC) foram aproximadamente três vezes maiores em sujeitos com SM do que naqueles sem a síndrome¹³.

Dados nacionais da área rural de um distrito do semi-árido baiano revelam uma prevalência geral de 30% (de acordo com os critérios da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica) e uma prevalência ajustada por idade com base na população censitária brasileira de 24,8%. Entre indivíduos com 45 ou mais anos de idade a prevalência foi 41,4% e entre aqueles com menos de 45 anos 15,9% (RP=2,60; 1,61-4,21). Entre os indivíduos do sexo feminino foi 38,4%, significativamente maior que a taxa de 18,6% entre os sujeitos do sexo masculino (RP=2,06; 1,31-3,26)¹⁹.

Na população americana, a partir de dados coletados entre 1988 e 1994 para o “*National Health and Nutrition Examination Surveillance*” (NHANES III), a prevalência ajustada para a idade foi de 23,7%, porém para a faixa etária de 20 a 29 anos a prevalência é de 6,7%, e essa taxa aumenta de forma progressiva de acordo com o aumento da idade. Na faixa etária de 60 a 69 anos, a prevalência é de 43,5%, e de 42% para a faixa etária acima de 69 anos⁹. Esses dados demonstram que a prevalência de SM é altamente idade-dependente. Baseado nos dados do censo americano de 2000 estima-se que aproximadamente 47 milhões de americanos tenham SM¹². A síndrome é uma condição de prevalência elevada e crescente em algumas populações, destacando-se as afro-descendentes, méxico-americanas e hispânicas¹⁹.

Com base nos dados do NHANES III, a prevalência na população americana foi estimada comparando-se os critérios da FID e do NCEP-ATP III. De acordo com o NCEP-ATP-III, a prevalência não-ajustada para SM foi 34,5% + 0,9% para todos os pacientes, de 33,7% + 1,6% para os homens e de 35,4% +

1,2% para as mulheres. Com base na definição da FID, a prevalência não-ajustada para SM foi de 39,0% + 1,1% para todos os pacientes, de 39,9% + 1,7% para os homens e de 38,1% + 1,2% para as mulheres. A definição da FID oferece maior estimativa de prevalência em todos os grupos demográficos¹⁷.

Considerando a atual epidemia global de obesidade e DM2, há um enorme apelo médico e sócio-econômico para se identificar marcadores da SM que possam auxiliar no combate da progressão deste quadro²⁰. No Brasil, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) coletados através da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) e do Programa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN), o excesso de peso e a obesidade aumentam contínua e intensamente na população masculina (gráfico 1). Em aproximadamente 30 anos, duplicou o percentual de homens com excesso de peso (de 18,6% para 41%) e triplicou o de obesos (de 2,8 para 8,8%). Até 1989, os percentuais de excesso de peso e obesidade, entre os homens, eram bastante inferiores àqueles observados para as mulheres. Em 2003, estes percentuais praticamente se igualaram. Por outro lado, o excesso de peso e a obesidade entre as mulheres cresceram 50% de 1974 a 1989 e mantiveram-se estáveis entre 1989 e 2003 (gráfico 2)²¹.

A epidemia de DM2 e obesidade é reconhecida como uma das maiores ameaças à saúde humana do século 21¹¹. O ganho de peso tem sido associado a maior incidência de SM e a perda de peso associada com prevenção de DM2 e menor mortalidade¹⁸.

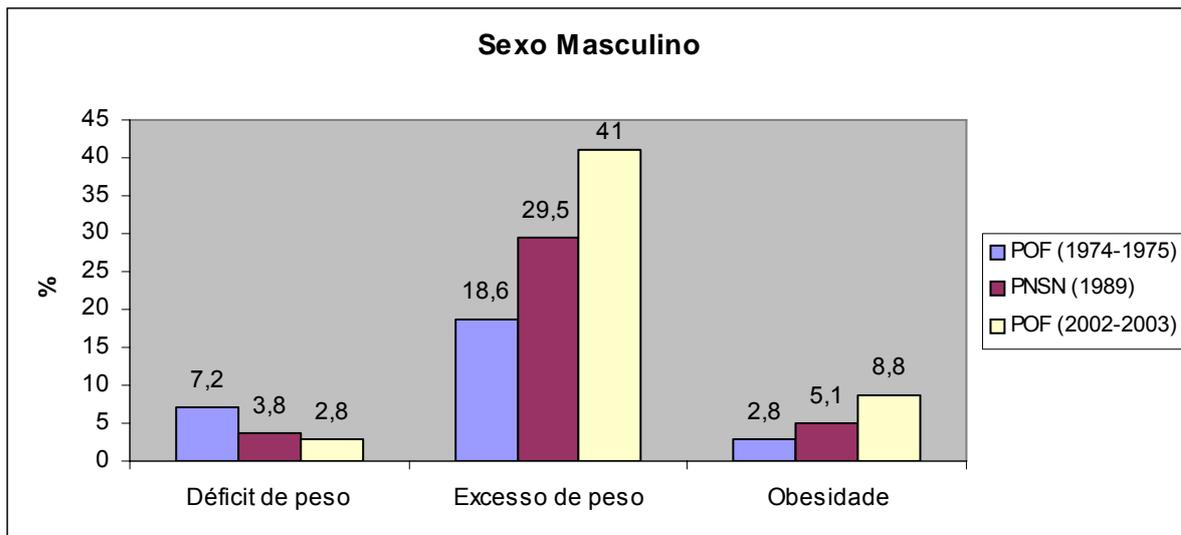


Gráfico 1 - Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população masculina com 20 ou mais anos de idade no Brasil (1975-2003)²¹

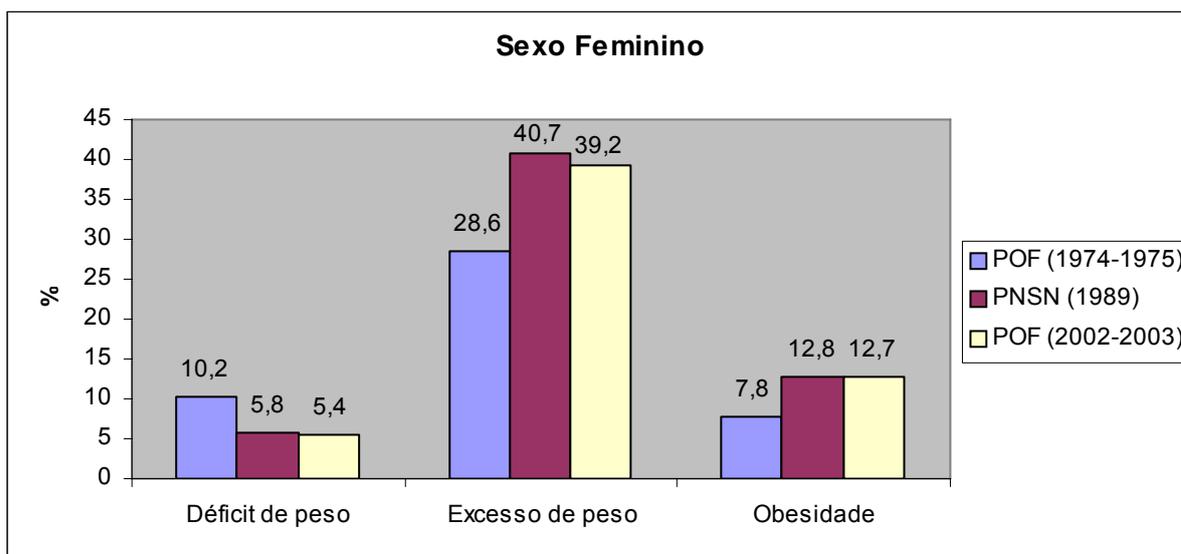


Gráfico 2 - Prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população feminina com 20 ou mais anos de idade no Brasil (1975-2003)²¹

2.3 FISIOPATOLOGIA

2.3.1 Obesidade e resistência à insulina

A estreita relação entre a epidemia de obesidade que vem ocorrendo globalmente, secundária ao estilo de vida sedentário e ao excesso de ingestão calórica, associada ao desenvolvimento de RI e suas conseqüências fisiopatológicas chamam a atenção para o papel primordial da adiposidade na patogênese dessas doenças. A interação entre RI, inflamação e obesidade é a hipótese que mais amplamente unifica os diversos itens da SM.

A obesidade é definida como o depósito excessivo de energia na forma de gordura corporal associado com aumento do número e tamanho das células gordurosas²². Clinicamente, a obesidade pode ser definida por IMC > 30 Kg/m² e IMC > 25 Kg/m² como sobrepeso²³. Comparativamente à análise do IMC, a obesidade abdominal ou central (gordura visceral) é a que mais se correlaciona com disfunções metabólicas. A obesidade está associada com prevalência aumentada de DM2 e é também um fator de risco independente para DCV²⁴.

RI significa que a insulina circulante não tem sua função normal nos tecidos sensíveis a sua ação, como por exemplo, músculos esqueléticos, tecido adiposo, fígado e endotélio. Embora a RI possa ocorrer na ausência de obesidade, a prevalência de hiperinsulinemia, hipersecreção de insulina e RI aumenta de acordo com o aumento do IMC²⁵. A insulina, além de seus efeitos clássicos na homeostase glicêmica, também apresenta atividades antiinflamatórias, de forma que um estado de RI não apenas reduz a utilização da glicose pelos tecidos insulino-dependentes, mas também estimula a sinalização pró-inflamatória²⁶.

O sedentarismo é um fator que contribui para o desenvolvimento ou o aumento da RI. Foi demonstrado que a sensibilidade à insulina pode aumentar com a atividade física, independentemente da redução de peso e de mudanças na composição corporal, pois o exercício aumenta a expressão de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina, em particular dos transportadores de glicose na musculatura esquelética²⁷.

2.3.1.1 Mecanismos Fisiopatológicos

O tecido adiposo deixou de ser considerado apenas um reservatório de energia para ser reconhecido como órgão com múltiplas funções e papel central na gênese da RI²⁰. Além de servir como estoque de lipídios, a célula adiposa (adipócito) produz e secreta diversos hormônios, chamados coletivamente de adipocinas, as quais influenciam profundamente o metabolismo e o gasto energético²⁷. Essas adipocinas podem agir de maneira endócrina, parácrina ou autócrina afetando as funções metabólicas de outros tecidos^{28, 29}. A produção e a secreção dessas moléculas pelo tecido adiposo e pelas células imunes dentro ou fora do tecido adiposo tem um papel central no desenvolvimento do estado inflamatório crônico²⁹.

O fator de risco fundamental para o desenvolvimento da SM é a obesidade visceral que é definida como o depósito excessivo de energia na forma de gordura na região paraintestinal e omental. A gordura visceral parece ser um forte fator de risco para hipertensão, dislipidemia, DCV e RI do DM2, e apresenta características metabólicas e funcionais que a distingue daquela localizada em outras regiões anatômicas. A RI presente em pessoas com obesidade visceral pode ter relação com as características metabólicas das células gordurosas viscerais, que quando comparadas com as células gordurosas periféricas, são mais resistentes aos efeitos metabólicos da insulina e mais sensíveis aos hormônios lipolíticos²³. Além disso, a gordura visceral tende a liberar maiores quantidades de ácidos graxos livres (AGL) na veia porta hepática, elevando a disponibilidade de substratos para a produção de lipoproteínas potencialmente aterogênicas³⁰.

Atualmente sabe-se que o adipócito recebe a influência de diversos sinais como a insulina, cortisol e catecolaminas e, em resposta, secreta uma grande variedade de substâncias que atuam tanto no local como sistemicamente, participando da regulação de diversos processos como a função endotelial, aterogênese, sensibilidade à insulina e regulação do balanço energético³¹.

A presença de SM ou o número de componentes da SM estão positivamente associados com a elevação dos níveis de adipocinas com

propriedades pró-inflamatórias, como a IL-6, o TNF- α e o PAI-1, e inversamente associados com os níveis de citocinas/proteínas antiinflamatórias como a adiponectina e a IL-10²⁹. Os adipócitos abdominais apresentam maior produção de citocinas como a IL-6, IL-8 e o TNF- α que interferem na sinalização intracelular da insulina, comprometem a função endotelial e o metabolismo pós-prandial^{32, 33}. Eles secretam também substâncias como a proteína quimiotática de monócito (MCP-1) que induz a atração de macrófagos²⁰.

A expressão do TNF- α está aumentada no tecido adiposo e no músculo de indivíduos com RI, e esses níveis circulantes aumentados podem contribuir para a RI e a disfunção endotelial³⁴. O TNF- α causa dano à via de sinalização da insulina o que inibe a atividade do receptor da insulina e a captação de glicose, através de um aumento na expressão da forma induzida da óxido nítrico-sintetase (iNOS) no músculo. A nível vascular, o TNF- α reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e impede a vasodilatação endotélio-dependente^{29, 33}.

As células adiposas são importantes na produção de citocinas que infiltram o estroma do tecido adiposo abdominal, contribuindo para a exacerbação e perpetuação do processo inflamatório crônico. A expressão de marcadores inflamatórios é mais acentuada na gordura visceral que na subcutânea, fator esse que parece interferir no impacto metabólico da adiposidade intra-abdominal²⁰.

O papel da gordura visceral na fisiopatologia da RI no contexto da SM se comprova em modelos animais submetidos à remoção cirúrgica do omento, os quais apresentam remissão de todas as anormalidades da síndrome. Também em pacientes obesos grau III submetidos a gastroplastia associada à remoção do omento maior houve, em 12 meses, melhora do perfil metabólico mais acentuada que aquela dos pacientes que realizaram apenas a gastroplastia. Pacientes com maior grau de RI apresentam maior deposição intra-abdominal de gordura²⁰. O impacto negativo do aumento da quantidade de gordura corporal sobre a sensibilidade à insulina pode ser claramente demonstrado na maioria dos indivíduos, assim como a redução da RI observada com a perda de peso e o exercício físico²⁷.

De acordo com sua localização, o adipócito apresenta características metabólicas diferentes, sendo que a adiposidade intra-abdominal é a que apresenta maior impacto sobre a deterioração da sensibilidade à insulina²⁰. Além

disso, as anormalidades metabólicas pioram a medida que aumenta a relação entre a gordura visceral e a gordura subcutânea³⁵.

2.3.2 Ácidos graxos e resistência à insulina

Além de induzir ativamente um estado pró-inflamatório, a obesidade visceral possui um papel central na gênese da RI. Existe uma relação direta do metabolismo dos ácidos graxos com o metabolismo da glicose. O aumento dos AGL no plasma resulta no aumento da oxidação desses ácidos graxos, na inibição da captação da glicose e, conseqüentemente, na diminuição da oxidação da glicose pela célula bem como na diminuição do uso da glicose mediada pela insulina²⁵. Acredita-se que os AGL provenientes da lipólise na gordura visceral, liberados em grande quantidade na circulação portal, tenham papel definitivo na gênese da resistência tecidual à ação insulínica, tanto a nível hepático como periférico²⁰.

A elevação dos AGL induz RI tanto em sua utilização periférica inibindo a translocação do Glut-4 e sua inserção na membrana celular muscular como agindo diretamente na célula beta e diminuindo a secreção de insulina³¹. Os AGL podem também interferir diretamente com a expressão, transcrição ou no recrutamento para a superfície celular do transportador Glut-4. Além disso, os AGL reduzem o *clearance* hepático da insulina e aumentam a produção hepática de glicose, ambos potencializam os efeitos da RI³⁴.

Mantido o estado de obesidade, ocorre a deterioração progressiva da função da célula beta secundária à exposição crônica aos AGL. Em situações de exposição crônica aos AGL associada a altos níveis de leptina, situação comum na obesidade, ocorre aumento de estresse oxidativo e de ativação de vias inflamatórias. A longo prazo, isso causará lipoapoptose, ou seja, a morte celular programada induzida por altos níveis circulantes de AGL, que pode afetar principalmente as células beta do pâncreas³¹.

Quando os tecidos periféricos se tornam resistentes à ação da insulina, não há necessariamente elevação dos níveis de glicose circulante, porque as células

beta do pâncreas possuem uma capacidade muito grande de aumentar a produção e a secreção de insulina, isso ocorre para suplantar a dificuldade da ação da insulina nos tecidos periféricos a fim de manter os níveis glicêmicos dentro da faixa normal³⁵.

2.3.3 Anormalidades lipídicas da síndrome metabólica

As anormalidades lipídicas e lipoprotéicas associadas com a SM podem ser sumarizadas como: (1) aumento dos níveis séricos de TG; (2) aumento dos níveis séricos das LDL-c pequenas e densas; (3) elevação dos níveis de apolipoproteína B (apo B); (4) diminuição das concentrações séricas de HDL-c¹².

A hiperlipemia pós-prandial, caracterizada pela elevação dos níveis de TG após uma refeição, vem ganhando importância como fator de risco cardiovascular, estando diretamente relacionada à presença de adiposidade abdominal aumentada e a RI. Pacientes com maior hiperlipemia pós-prandial apresentam menor vasodilatação dependente do endotélio, maior quantidade de radicais livres, maior oxidação lipídica e suas partículas de LDL-c são menores e mais densas, portanto, mais aterogênicas²⁰.

Embora a elevação do LDL-c não seja considerada como um dos critérios diagnósticos da SM, os portadores desta síndrome apresentam alterações da densidade e do tamanho das partículas dessa lipoproteína, predominando o padrão tipo B (LDL-c pequena e densa). Essa associação é denominada de dislipidemia aterogênica. As evidências de estudos clínicos controlados apontam para a necessidade de redução do LDL-c como meta primária a ser alcançada com o tratamento, concomitantemente com a correção dos níveis do HDL-c e dos TG¹⁶.

Em muitos desses pacientes que se apresentam na faixa de alto risco para desenvolvimento de eventos coronarianos, ou por já serem portadores de doença aterosclerótica, ou pela associação com outros fatores de risco, ou por já apresentarem DM2 definido, os níveis de LDL-c ultrapassam a meta recomendada pelas diversas diretrizes para a situação de alto risco, ou seja, 100

mg/dL. Isso exigirá medidas para sua correção, que deverão envolver desde mudanças no estilo de vida até o emprego de medicamentos capazes de modificar o perfil lipídico³⁵. A presença de LDL-c pequenas e densas aumenta em aproximadamente 3 vezes o risco de DCV, este risco é maior na presença de concentrações aumentadas de Apo B²³.

2.4 SÍNDROME METABÓLICA, ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO E PRÓ-TROMBÓTICO

Estudos clínicos demonstram que estratégias farmacológicas ou não-farmacológicas no combate à obesidade e/ou RI podem melhorar a disfunção endotelial e a inflamação de baixa intensidade presentes nesses casos. Todos esses achados acrescentaram nova dimensão à associação obesidade, RI e disfunção endotelial, o que pode se tornar alvo-chave na prevenção do DM2 e DCV. Diversas pesquisas têm procurado métodos para identificação do processo inflamatório envolvido na patogênese da aterosclerose. Diversos marcadores têm sido estudados, tais como: LDL-ox, moléculas de adesão (molécula de adesão da célula vascular - VCAM-1, molécula de adesão intercelular - ICAM-1), produtos da estimulação hepática (PCR), contagem de leucócitos e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, TNF- α).

A SM é caracterizada pelo aumento da atividade pró-inflamatória clinicamente comprovada pelo aumento dos níveis de marcadores inflamatórios, além disso, o número de componentes da SM está diretamente relacionado com os níveis de adipocinas pró-inflamatórias²⁹. Muitos marcadores inflamatórios são produzidos pelo fígado (PCR, fibrinogênio e proteína amilóide A), mas, alguns deles podem ser sintetizados em outros tecidos, como o endotélio e o tecido adiposo, a partir da estimulação advinda de citocinas circulantes³⁶.

A PCR é um marcador da existência de processo inflamatório de baixa intensidade, sua síntese é regulada pelas citocinas, dentre as quais a IL-6 é a mais importante^{37, 38}. Foi a primeira proteína da fase aguda da inflamação a ser descrita e tem sido amplamente investigada em grandes estudos epidemiológicos.

Apesar de muito sensível, é pouco específica, o que limita sua utilização para fins diagnósticos. As concentrações séricas de PCR utilizadas como marcadores de risco para DCV são muito inferiores às utilizadas na clínica geral. O limite para detecção de inflamação está em torno de 5 mg/l, aferições de concentrações relevantes para predisposição de risco cardíaco requerem a detecção de níveis até 10 vezes menores³⁹. Os pontos de corte para baixo, médio e alto risco cardiovascular são respectivamente valores < 1,0 mg/L, entre 1,0 e 3,0 mg/L e > 3,0 mg/L³⁷.

A relação entre PCR e o desenvolvimento de doença aterosclerótica tem sido observada em estudos experimentais e epidemiológicos que sugerem uma associação positiva entre os componentes da SM e marcadores de resposta da fase aguda, incluindo a PCR e o fibrinogênio. Os níveis séricos de PCR associam-se positivamente com IMC, lípides séricos, glicemia de jejum, infecções crônicas e história de tabagismo, bem como, com diabetes tipo 2 e componentes da SM⁴⁰. Esse marcador inflamatório tem se demonstrado um forte preditor independente de DM2 e DCV⁴¹. Intervenções que reduzem a PCR podem contribuir para a prevenção da aterosclerose e reduzir o risco de evento cardiovascular futuro⁴². A tabela 2 demonstra os fatores que estão associados a níveis elevados ou diminuídos de PCR.

Tabela 2 – Características e condições associadas a níveis elevados ou diminuídos de proteína C reativa^{37, 39}

Níveis elevados	Níveis diminuídos
Hipertensão arterial sistêmica	Consumo moderado de álcool
Índice de massa corpórea elevado	Atividade física aumentada
Tabagismo	Perda de peso
Síndrome metabólica	Medicações: estatinas, fibratos, niacina
Diabetes tipo II	
HDL-c diminuído	
Uso de estrógeno/progesterona	
Infecções crônicas	
Inflamações crônicas	
Marcadores inflamatórios elevados (fibrinogênio, contagem de leucócitos)	

Para investigar a associação de SM, DCV e proteína C reativa ultrasensível (PCRus) pesquisadores utilizaram os dados do *Women's Health Study* (WHS), estudo de prevenção primária que avaliou o papel da aspirina e da vitamina E em mulheres, durante 8 anos. Foram acompanhadas 14.719 americanas, sendo que no início do estudo 24,4% eram portadores de SM pelos critérios do NCEP-ATP III. Esse estudo demonstrou que, quanto maior o número de características da SM mais elevados eram os níveis de PCR, e ainda que a PCRus adicionava valor preditivo para eventos cardiovasculares em portadoras de SM, principalmente em portadoras de 4 ou 5 componentes da síndrome. Também observaram que o risco de eventos cardiovasculares para indivíduos com PCRus $\geq 3\text{mg/dL}$ era semelhante ao risco de ser portador de SM^{36, 41}.

Tem sido demonstrado que medidas farmacológicas e não-farmacológicas diminuem os valores séricos da PCR. O efeito do uso da estatina parece ser precoce, com redução dos níveis da PCR detectada em até 14 dias após o início do tratamento. Postula-se que as estatinas tenham além de sua reconhecida propriedade hipolipemiante, uma ação anti-inflamatória^{38, 39}.

Existem diversos mecanismos pelos quais o exercício físico e conseqüentemente a perda de peso diminuem os níveis de PCR. O tecido adiposo secreta fatores que podem contribuir para os níveis elevados de PCR em obesos entre eles a IL-6 e o TNF- α . O exercício pode reduzir os níveis de PCR pela redução da adiposidade, pelo aumento da capacidade antioxidante e pela melhora da função endotelial⁴².

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória produzida por várias células envolvidas na aterosclerose, incluindo as células endoteliais, os macrófagos e as células musculares lisas vasculares^{43, 44}. Possui também um papel importante na modulação da resposta inflamatória, sendo, portanto, um fator aterogênico²⁴. A IL-8 é um potente quimiotático e pode ser responsável pelo recrutamento de neutrófilos e linfócitos T no espaço subendotelial²⁸. Além disso, está envolvida na adesão de monócitos ao endotélio, na migração destes para o espaço subendotelial e na migração e proliferação das células musculares lisas. Todos esses processos conduzem ao espessamento intimal e estão envolvidos na patogênese da aterosclerose⁴³.

As partículas de LDL-ox são capazes de estimular a produção e a secreção de IL-8 pelos macrófagos presentes na placa aterosclerótica, altos níveis dessa interleucina foram encontrados em células espumosas derivadas de macrófagos. A IL-8 pode também aumentar o risco de um evento cardiovascular, pois inibe a expressão dos inibidores teciduais das metaloproteinases o que provoca uma liberação aumentada de metaloproteinases degradantes da matriz e conseqüentemente desestabilização da placa aterosclerótica²⁴. Evidências adicionais para este mecanismo são fornecidas pela observação de maiores níveis plasmáticos de IL-8 em paciente com doença arterial coronariana (DAC) instável quando comparados com pacientes com DAC estável e controlada⁴³.

A IL-8 é considerada um fator ativador de neutrófilos polimorfonucleares, células estas que possuem um importante papel na patogênese de complicações crônicas relacionadas ao DM2. Resultados de uma pesquisa indicam que as concentrações séricas de IL-8 em pacientes diabéticos tipo 1 ou tipo 2 são notoriamente maiores em comparação com sujeitos saudáveis, e isso varia de acordo com o controle metabólico do diabetes. A concentração sérica de IL-8 em sujeitos saudáveis foi $39,93 \pm 4,96$ pg/mL. Em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 as concentrações foram respectivamente $160,29 \pm 34,81$ e $138,7 \pm 32,8$ pg/mL⁴⁴.

O perfil pró-trombótico da SM é caracterizado pelo desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos. Do ponto de vista laboratorial, é caracterizado principalmente pela elevação de fibrinogênio e de PAI-1 e possivelmente por outros fatores de coagulação. Tal estado é consubstanciado pelos achados epidemiológicos de risco de eventos cardiovasculares aterotrombóticos aumentado³⁶. Entretanto, esses marcadores não são rotineiramente dosados na prática clínica. O uso de aspirina na prevenção primária em pacientes com SM colabora para a prevenção de eventos trombóticos¹⁵. O PAI-1 é a chave reguladora da fibrinólise através da inibição do ativador de plasminogênio tecidual (tPA). A diminuição da fibrinólise, primariamente atribuída ao aumento do PAI-1, tem sido demonstrada em pacientes com DAC. Estudos clínicos tem demonstrado a associação entre altos níveis de PAI-1 e IM ou DAC, IM recorrente ou como preditor de eventos cardiovasculares na SM⁴⁵.

Além disso, é reconhecido que o HDL-c participa de uma série de funções relativas à proteção contra os fenômenos aterotrombóticos, tais como elevação dos níveis de óxido nítrico, aumento do tPA, diminuição do tromboxano A2 e diminuição do PAI-1. Assim, a diminuição da função protetora vascular em consequência de níveis reduzidos de HDL-c característicos da SM é mais um mecanismo que explica o estado pró-trombótico desse grupo de pacientes³⁶.

Elevadas concentrações de PAI-1 são encontradas em indivíduos obesos, particularmente naqueles com obesidade visceral²³. Avaliando mecanismos potenciais que expliquem a associação entre obesidade e fenômenos aterotrombóticos, pesquisadores avaliaram 3.230 indivíduos do “Framingham Offspring Study” sem história de cardiopatia e observaram que o IMC estava diretamente associado a níveis de fibrinogênio, fator VII e PAI-1³⁶.

Como exemplo que ilustra de maneira mais direta a interação entre as vias pró-inflamatórias e pró-trombóticas, estudos mostraram que a PCR é capaz de aumentar a expressão de PAI-1 em células endoteliais de aorta humana. Nesse conceito, a PCR deixa de ser um simples marcador de risco cardiovascular que reflete o processo inflamatório sistêmico, passando a ser compreendida como uma molécula que pode ter papel importante na gênese dos fenômenos aterotrombóticos. Os níveis de PCR e PAI-1 estão aumentados em sujeitos com SM e DM2⁴⁵.

Para investigar a relação entre PCR, fibrinogênio, PAI-1 e a incidência de DM foram acompanhados 1.047 sujeitos não-diabéticos, durante 5 anos, participantes do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS). Os resultados comprovam uma associação significativa entre PCR, fibrinogênio, PAI-1 e o desenvolvimento de DM2. A relação foi consistente em homens e mulheres, em sujeitos magros e obesos, e nos três grupos étnicos (não-hispânicos, hispânicos e brancos) presentes no IRAS. Além disso, o PAI-1 foi preditivo para DM2 independente de outros fatores de risco conhecidos para DM2, sugerindo que este pode ser utilizado como um marcador da SM e eventualmente de DM2⁴⁶.

2.5 TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

O tratamento da SM é um dos grandes desafios da medicina contemporânea, na medida em que as dificuldades de adesão e o alcance terapêutico, geralmente limitado, somam-se à dificuldade de manutenção dos resultados a médio e longo prazo.

De acordo com a OMS, os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não-transmissíveis são: HAS, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo. Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à inatividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da SM¹⁶.

As diretrizes e consensos atuais sobre a conduta em indivíduos com SM enfatizam que a modificação do estilo de vida através da perda de peso, prática regular de exercício físico e mudanças na dieta alimentar são as terapias de primeira escolha^{9, 47}. Porém, naqueles indivíduos em que as mudanças no estilo de vida não são suficientes ou naqueles que são considerados de alto risco para o desenvolvimento de DCV, o tratamento medicamentoso da SM ou de seus componentes de forma individualizada deve ser realizado, independentemente da gravidade dessas alterações. É extremamente comum a necessidade de terapias farmacológicas para que sejam alcançadas as metas de controle.

A abordagem nutricional na SM é parte importante no tratamento não-farmacológico, contribuindo para o controle da obesidade, da hiperglicemia ou do DM, da HAS e da dislipidemia. Além da definição do estado nutricional, é necessária a verificação do padrão de distribuição da gordura corporal. Para tanto, pode ser utilizada a circunferência abdominal, importante preditor de risco cardiovascular, cuja mensuração é feita por meio de fita métrica inelástica na região da cicatriz umbilical. Quando o acúmulo de gordura é abdominal, há correlação positiva com os fatores de risco associados com doenças cardiovasculares, especialmente DAC⁴⁸.

A redução de 7 a 10% do peso corporal inicial num período de 6 a 12 meses, promove bom controle de todos os fatores de risco associados com SM, o

que irá reduzir o risco de DM2, sem que obrigatoriamente seja atingido o peso “ideal”. A perda ponderal deverá ser gradativa, decorrente de um processo de reeducação alimentar^{16, 48}. O exercício físico adiciona um déficit calórico sinérgico à dieta hipocalórica, que produz equilíbrio energético negativo expressivo com efetiva redução do peso corporal, potencializando a redução do peso corporal. O exercício produz gasto de energia por meio do efeito direto no nível metabólico. Entretanto, esse nível é pequeno em relação ao balanço energético. O aumento do gasto energético por meio do exercício, sem o aumento correspondente do consumo energético, pode reduzir o peso corporal⁴⁹.

A prática de exercício físico regular tem demonstrado melhorar diversos fatores de risco metabólicos e está associada com diminuição do risco de desenvolvimento de muitas doenças crônicas, incluindo DM2, osteoporose, obesidade e depressão⁷. Por estas razões, a inatividade física deve ser considerada um importante fator para o desenvolvimento da SM¹. Baixo condicionamento cardiorrespiratório, pouca força muscular e sedentarismo aumentam a prevalência de SM em três a quatro vezes. O exercício físico reduz a pressão arterial, eleva o HDL-c e melhora o controle glicêmico¹⁶.

Quarenta e um indivíduos obesos, não diabéticos e portadores de SM pelos critérios do NCEP-ATP III, sendo 30 mulheres e 11 homens com média de idade de $58,7 \pm 11,27$ anos, foram submetidos à restrição calórica através de dieta e encorajados a aumentar a prática de atividade física. Após 2 anos, aqueles indivíduos que haviam perdido mais que 10% do peso corporal inicial experimentaram uma redução maior do número de componentes da SM quando comparados com aqueles que haviam perdido menos que 10% do peso corporal. Além disso, 66% e 19% dos sujeitos do primeiro e do segundo grupo respectivamente, deixaram de apresentar SM^{50, 51}.

Estudo realizado com 59 mulheres japonesas, sedentárias, com sobrepeso ou obesidade e diagnóstico de SM, que foram divididas de acordo com a preferência pessoal em 2 grupos: dieta (ingestão calórica de aproximadamente 1.200 Kcal/dia) com n=21 e dieta associada à prática de exercício aeróbico (por 45 minutos, 3x/semana) com n=38. Após 14 semanas de intervenção 95% das pacientes do grupo dieta associada ao exercício físico não apresentavam mais critérios diagnósticos para SM, contra 71% daquelas que realizaram somente

dieta. Além disso, houve uma melhora significativa do IMC, PAS, PAD, níveis séricos de TG e glicose, da área de gordura visceral (cm^2) verificada através de tomografia computadorizada e do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo), em ambos os grupos. O HDL-c apresentou um aumento significativo somente no grupo dieta associada ao exercício físico⁵².

O exercício físico ajuda a controlar a pressão arterial em indivíduos hipertensos de todas as idades. Previne também o aumento da pressão arterial associado à idade, mesmo naqueles indivíduos com risco aumentado de desenvolver hipertensão, diminui tanto a PAS como a PAD nos indivíduos hipertensos e normotensos. Uma metanálise de 54 estudos longitudinais randomizados controlados, examinando o efeito do exercício físico aeróbico sobre a pressão arterial, demonstrou que essa modalidade de exercício reduz em média, 3,8 mmHg e 2,6 mmHg a PAS e PAD respectivamente. Reduções de apenas 2 mmHg na PAD podem diminuir substancialmente o risco de doenças e mortes associadas à hipertensão, o que reforça o benefício do exercício aeróbio na saúde de indivíduos com HAS⁵³. Tem sido descrito que existe alta associação entre a obesidade e a HAS, e que indivíduos normotensos obesos apresentam maior chance de se tornarem hipertensos que indivíduos normotensos não-obesos. Além do efeito direto da perda de peso na tolerância à glicose, uma pequena redução do peso corporal (5 a 10% do peso inicial) pode normalizar os níveis pressóricos. A diminuição da pressão arterial devido à perda de peso é resultado do aumento da sensibilidade à insulina e da diminuição da atividade nervosa simpática, e ocorre independentemente da restrição dietética de sal⁴⁹.

Os indivíduos que se exercitam regularmente apresentam maiores níveis de HDL-c e menores níveis de triglicérides, VLDL e LDL-c comparativamente a indivíduos sedentários. Indivíduos com perfil lipídico desfavorável (LDL-c alto e HDL-c baixo) apresentam melhora desse perfil com o treinamento físico⁵³. Essas melhoras são independentes do sexo, peso corporal e da adoção de dieta, porém, há possibilidade de ser dependente do grau de tolerância à glicose⁵⁴. Uma metanálise incluindo 52 estudos com prescrição de exercício físico por 12 semanas ou mais, totalizando 4.700 indivíduos demonstrou um aumento médio do HDL-c de 4,6% e redução dos TG e LDL-c de 3,7% e 5,0% respectivamente⁷.

O exercício físico diminui o risco de desenvolver DM2 tanto em homens como em mulheres, independentemente da história familiar, do peso e de outros fatores de risco cardiovascular, como fumo e HAS. A prática de atividade física também tem sido considerada uma importante ferramenta no tratamento de indivíduos com DM2. Programas de exercício físico têm demonstrado ser eficientes no controle glicêmico de diabéticos, melhorando a sensibilidade à insulina e tolerância à glicose e diminuindo a glicemia desses indivíduos⁷. Acredita-se que os mecanismos responsáveis pelo efeito do treinamento físico em aumentar a ação da insulina sobre a captação de glicose são: aumento do fluxo sanguíneo muscular; aumento da agregação da insulina a seu receptor, em decorrência de maior número de receptores; aumento do metabolismo não-oxidativo da glicose, em decorrência do aumento da atividade da enzima glicogênio-sintetase; e aumento da concentração de transportadores de glicose (GLUT-4) na membrana celular⁴⁹.

O *Finnish Diabetes Prevention Study* selecionou parentes de pacientes com DM2, com idade entre 40 e 65 anos, diagnóstico de tolerância à glicose diminuída pelos critérios vigentes na ocasião (glicemia de jejum <140 mg/dL e de 2 horas entre 140 e 200 mg/dL) e IMC ≥ 25 Kg/m². Foram randomizados nos grupos intervenção e controle, 522 indivíduos (172 homens), cujas características basais eram semelhantes. O tempo médio de seguimento foi de 3,2 anos. O grupo controle recebeu informação verbal e por escrito anualmente, sem programa individualizado. O grupo intervenção recebeu orientação freqüente de nutricionista e preparador físico para atingir as metas de redução de peso em pelo menos 5%, dieta restrita em calorias totais e gordura, e prática de exercício moderado de no mínimo 30 minutos por dia. No grupo intervenção foram observadas as maiores mudanças na dieta e no nível de atividade física e as maiores perdas de peso (4,2 e 5,1 Kg versus 0,8 e 3,7 Kg, $p < 0,001$; 3,5 e 5,5 versus 0,8 e 4,4 Kg, $p < 0,001$), no primeiro e segundo anos de seguimento respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Tais resultados foram acompanhados de melhora do perfil metabólico. A incidência acumulada de DM2 foi 58% menor no grupo de intervenção do que no grupo controle ($p < 0,001$). O número de indivíduos a serem tratados com as mudanças no estilo de vida para se evitar um caso de DM2 foi de 22 por ano^{55, 56, 57}.

O *Diabetes Prevention Program* randomizou 3.234 indivíduos com tolerância à glicose diminuída, de diversas etnias, para uma das três intervenções, com a seguinte distribuição: 1.082 para placebo, 1.073 para uso de metformina (850 mg, duas vezes do dia) e 1.079 para modificação no estilo de vida (com objetivo de perda de 7% do peso corporal e no mínimo 150 minutos de exercício físico por semana). Após 3 anos aproximadamente, a incidência de DM2 foi de 11; 7,8 e 4,8 casos por ano a cada 100 pessoas nos grupos placebo, metformina e intervenção no estilo de vida respectivamente. A modificação no estilo de vida reduziu a incidência de DM2 em 58% e a metformina em 31% quando comparados com o grupo placebo. Com base nesses dados o número de pessoas que precisariam ser tratadas por 3 anos para prevenir um caso de diabetes nesse período foi 6,9 pessoas para o grupo intervenção no estilo de vida enquanto no grupo metformina esse número foi de 13,9⁵⁸.

A correlação dos fatores de risco da SM com DCV foram bem documentados, assim como o efeito do tratamento medicamentoso e mudança do estilo de vida em cada fator de risco individual. Entretanto, a queda concomitante de múltiplos fatores de risco por vários regimes de programa de exercício foram pouco investigados. Recentemente, foram publicados os resultados do estudo STRRIDE que avaliou os efeitos de várias intensidades de exercício em relação aos fatores de risco que compreendem a SM. Neste estudo, 171 indivíduos sedentários com sobrepeso ou obesidade, foram randomizados para controle (n=41) ou programa de baixo volume/moderada intensidade (n=41, 19 km/semana, 40-55% VO₂ pico), baixo volume/alta intensidade (n=45, 19 km/semana, 65-80% VO₂ pico), alto volume/alta intensidade (n=44, 32 km/semana, 65-80% VO₂ pico). Apenas 40% dos pacientes apresentavam SM segundo os critérios do NCEP-ATP III, foram excluídos pacientes com HAS, DM2 e história prévia de DCV. Os benefícios obtidos após 8 a 9 meses de treinamento, incluindo 2 a 3 meses iniciais de progressão do exercício, foram significativos com o programa de baixo volume, moderada intensidade, e foram ainda mais amplos no grupo de alto volume, alta intensidade⁵⁹.

Estudo realizado com 52 hipertensos portadores de SM submetidos a um programa de controle de peso, divididos em 3 grupos: controle (n=14), dieta (n=20) e dieta + exercício físico (n=18), com seguimento de 36 meses, obteve

resultados favoráveis ao final desse período com redução significativa de peso, IMC, PAS e PAD em ambos os grupos de intervenção, sendo que os níveis de PAS e PAD foram menores no grupo dieta + exercício. Houve ainda uma diminuição dos níveis de TG e aumento do HDL-c em ambos os grupos, quando comparados ao grupo controle. No follow-up de 3 meses foi observada uma redução significativa do colesterol total e LDL-c em ambos os grupos (dieta e dieta + exercício). O exercício aeróbico foi prescrito para esta população utilizando-se 60-80% da FC de reserva, na frequência de 2x/semana. Cada sessão consistia de 15 minutos de aquecimento, 40 minutos de exercício aeróbico e 15 minutos de desaquecimento⁶⁰.

Um programa de modificação do estilo de vida desenvolvido num período de 4 semanas com 29 mulheres com SM (de acordo com o NCEP-ATP III), moradoras de uma área rural da Coreia, que foram randomizadas para: grupo controle (n=13) e grupo intervenção (n= 16). O grupo controle recebeu apenas material educativo sobre SM, já o grupo intervenção participou de 3 sessões semanais com duração de 2 horas cada, onde era realizada checagem de peso e da PA, orientação educacional, orientação nutricional (dieta) e prática de exercício físico por 60 minutos (incluindo aquecimento, exercício aeróbico e desaquecimento). As participantes do grupo intervenção apresentaram redução significativa do peso corporal, do IMC, da circunferência abdominal e dos níveis de TG quando comparadas com o grupo controle. Além disso, após as 4 semanas houve aumento do HDL-c, diminuição da PAS, da glicemia de jejum e do LDL-c em ambos os grupos, quando comparados com os valores iniciais⁶¹.

Portadores de SM, com e sem DCV, submetidos a um programa de exercício por 12 meses que consistia em realizar 2 sessões semanais de exercício supervisionado com 40 minutos de duração cada (sendo 5 minutos de aquecimento, 30 minutos de exercício aeróbico e 5 minutos de desaquecimento), utilizando 65-90% da FC máxima. Paralelamente, os indivíduos foram orientados a realizar mais 1 ou 2 sessões semanais de exercício aeróbico (por 30 a 45 minutos) além das sessões supervisionadas. Ao final de 12 meses os participantes apresentaram diminuição do peso, do IMC, colesterol total, LDL-c, TG, relação TG/HDL e aumento dos níveis de HDL-c e da capacidade funcional.

Ao final do programa de exercício físico, 20% dos pacientes sem DCV e 31% dos pacientes com DCV não foram mais classificados como portadores de SM, demonstrando os benefícios do exercício físico na prevenção primária e secundária das DCV em portadores de SM⁶².

A perda de peso tem sido responsável por afetar favoravelmente os componentes da SM⁵⁰. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a pressão arterial está positivamente correlacionada com o IMC e a porcentagem de gordura corporal⁶⁰. Diante dos resultados acima citados podemos observar que a redução de peso foi provavelmente o mecanismo básico que finalmente conduziu a melhora dos parâmetros da SM.

Apesar do efeito metabólico benéfico da atividade física nos pacientes com SM ser amplamente conhecido, pouco se sabe sobre o efeito nos marcadores inflamatórios. Acredita-se que múltiplos mecanismos estão aparentemente subordinados à elevação da PCR e da IL-8 e, neste caso, há importante participação da obesidade, pois o excesso de tecido adiposo libera citocinas pró-inflamatórias induzindo altos níveis de PCR e IL-8^{15, 32}. A produção dessas moléculas pelos adipócitos ou por células imunes dentro ou fora do tecido adiposo possui um papel central no estado inflamatório crônico em pessoas com excesso de peso, e pode ser responsável pela maior prevalência de SM em obesos²⁹.

Estudo realizado com 32 indivíduos com SM, sedentários e obesos, randomizados para 4 grupos: controle (n=6), uso de estatina (pravastatina) (n=8), estatina + exercício (n=9) e exercício (n=9), demonstrou que após 3 meses de intervenção houve redução da IL-8 ($p < 0,05$) nos grupos que realizaram exercício físico quando comparados com o grupo controle e com o grupo que fez uso de estatina somente³². O exercício físico tem demonstrado efeitos antiinflamatórios em pessoas idosas saudáveis, em indivíduos com DCV e insuficiência cardíaca e em portadores de SM. Diversos estudos chegaram à conclusão que nem a idade nem o estado de saúde foram capazes de limitar a capacidade do exercício físico em reduzir à inflamação³⁸.

Para verificar a relação entre prática de exercício físico e comportamento dos níveis séricos da PCR, pesquisadores recrutaram 199 mulheres aparentemente saudáveis, das quais 129 eram menopausadas, com média de

idade de 52 anos, que participaram de um programa de redução de peso por 2 meses. O programa consistia de exercícios aeróbicos supervisionados 2x/semana. Sendo 80 minutos de dança aeróbica, mais 30 a 60 minutos de bicicleta utilizando-se 60-80% da FC máxima e educação nutricional simples. Os resultados mostram que após o programa houve redução do peso e dos níveis de PCR, ambos com significância estatística. Porém, a redução da PCR não foi proporcionalmente associada com a extensa perda de peso⁴².

Os estudos epidemiológicos ainda não conseguiram comprovar se a redução dos marcadores inflamatórios é devida a prática de exercício físico per se ou a perda de peso corporal, principalmente nesses estudos que empregam exercício, restrição calórica ou ambos induzindo redução de peso³⁸.

**Efeitos do exercício físico de moderada intensidade no perfil de pacientes com
síndrome metabólica**

**Effects of a moderate intensity physical exercise on profile of patients with metabolic
syndrome**

Caroline Macoris Colombo¹, Rafael Michel de Macedo^{1,2}, Alexandra Moro Caporal¹, Miguel Morita Fernandes da Silva², Andréa Emilia Marques Stinghen¹, Roberto Pecoits-Filho¹, Costantino Ortiz Costantini², Luiz César Guarita-Souza^{1,2}, José Rocha Faria-Neto^{1,2}

¹Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba-PR, Brasil

²Hospital Cardiológico Costantini, Curitiba-PR, Brasil

Correspondência: José Rocha Faria Neto
Av. Getúlio Vargas 2932, cj. 1101
Curitiba, PR 80240-040
E-mail: jose.faria@pucpr.br

Descritores: síndrome metabólica, exercício físico, fatores de risco

Key words: metabolic syndrome, physical exercise, risk factors

RESUMO

Fundamento: A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade abdominal, distúrbio do metabolismo da glicose e da insulina, hipertensão e dislipidemia.

Objetivos: Avaliar os efeitos de um programa de exercício de moderada intensidade no perfil cardiometabólico e inflamatório de pacientes sedentários com SM.

Métodos: Recrutamos 24 pacientes sedentários com SM de acordo com os critérios da Federação Internacional de Diabetes. Destes, 2 apresentaram teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica e foram excluídos do estudo, e 6 abandonaram o estudo por motivos diversos. Portanto, 16 pacientes foram submetidos 3 vezes/semana, durante 12 semanas, a um programa de exercício físico supervisionado, que consistia em caminhar 40-50 min atingindo 50-60% da frequência cardíaca de reserva (moderada intensidade).

Resultados: Dos participantes 5 eram do sexo masculino e a média de idade da população foi de $60 \pm 8,5$ anos. Na avaliação antropométrica obtivemos uma redução do peso de $79,1 \pm 9,8$ Kg para $78,0 \pm 10,1$ kg ($p=0,03$); da circunferência abdominal de $102,1 \pm 7,5$ cm para $100,8 \pm 7,4$ cm ($p=0,03$) e do índice de massa corpórea de $29,7 \pm 3,2$ Kg/m² para $29,3 \pm 3,5$ Kg/m² ($p=0,03$). Houve melhora significativa da pressão arterial sistólica ($141,1 \pm 17,9$ mmHg para $128,6 \pm 12,9$ mmHg) e da pressão arterial diastólica ($79,1 \pm 12,0$ mmHg para $71,0 \pm 9,6$ mmHg) com $p<0,05$ para ambas. Nos exames laboratoriais não foram observadas mudanças no colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, mas houve aumento do HDL-colesterol de $45,5 \pm 6,0$ mg/dL para $49,5 \pm 9,8$ mg/dL ($p=0,02$). Nos parâmetros inflamatórios, houve uma redução de 8,3% nos níveis da PCR (de $3,0 \pm 2,2$ para $2,2 \pm 1,3$; $p=0,07$) e de 17,4% na IL-8 (de $84,8 \pm 55,5$ para $48,8 \pm 18,8$; $p=0,05$). Além disso, obtivemos uma melhora da capacidade cardiovascular demonstrada através do aumento do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{ máx}}$) de $24,8 \pm 8,5$ ml/Kg/mim para $28,8 \pm 9,8$ ml/Kg/mim ($p<0,001$).

Conclusões: Efeitos benéficos do exercício aeróbico de moderada intensidade podem ser observados com apenas 12 semanas de treinamento, comprovando a recomendação deste tipo de exercício para pacientes sedentários com SM.

SUMMARY

Background: The metabolic syndrome (MS) is a cluster of cardiovascular risk factors, including abdominal obesity, disturbed insulin and glucose metabolism, hypertension and dyslipidemia.

Objective: To evaluate effects of a moderate intensity program of exercise on cardiometabolic and inflammatory profile of patients with metabolic syndrome.

Methods: 24 sedentary patients with MS were recruited according to *International Diabetes Federation* criteria. 2 of them have isquemic stress test response and were excluded of the study and 6 dropped out of the study for different reasons. Therefore, 16 patients were submitted 3 times a week, during twelve weeks, to a supervised program of exercise, which consisted of walking for 40-50 min to achieve 50-60% of reserve heart rate (moderate intensity).

Results: 5 of the participants were male and mean age was 60.0 ± 8.5 yo. In anthropometric evaluation we obtained reduction in body weight from 79.1 ± 9.8 Kg to 78.0 ± 10.1 kg ($p=0.03$); abdominal circumference from 102.1 ± 7.5 cm to 100.8 ± 7.4 cm ($p=0.03$) and body mass index from 29.7 ± 3.2 Kg/m² to 29.3 ± 3.5 Kg/m² ($p=0.03$). There was significant improvement of systolic blood pressure (141.1 ± 17.9 mmHg to 128.6 ± 12.9 mmHg) and diastolic blood pressure (79.1 ± 12.0 mmHg to 71.0 ± 9.6 mmHg) with $p<0.05$ for both. In the laboratorial tests no changes were observed on total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides, but HDL-cholesterol improved from 45.5 ± 6.0 mg/dL to 49.5 ± 9.8 mg/dL ($p=0.02$). In inflammatory parameters, there was a reduction of 8.3% in C reactive protein (CRP) levels (from 3.0 ± 2.2 to 2.2 ± 1.3 ; $p=0.07$) and 17.4% in IL-8 (from 84.8 ± 55.5 to 48.8 ± 18.8 ; $p=0.05$). Furthermore, we obtained improvement of fitness capacity as demonstrated by the increase in maximal oxygen consumption ($VO_{2\text{ máx}}$) from 24.8 ± 8.5 ml/Kg/mim to 28.8 ± 9.8 ml/Kg/mim ($p<0.001$).

Conclusion: Beneficial effects of moderate-intensity aerobic exercise could be observed after 12 weeks of training, proving the recommendation of this type of exercise for sedentary patients with MS.

1- INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo, representado por um conjunto de alterações metabólicas pró-aterogênicas comumente associadas à obesidade abdominal e à resistência à insulina, como a disglucemia, redução de HDL-colesterol (HDL-c), aumento de triglicérides, hipertensão e presença de um estado pró-inflamatório^{1, 2}. A presença destes fatores predispõe ao maior risco de desenvolvimento de doença aterosclerótica, com significativo aumento da morbi-mortalidade^{3, 4}. Estima-se que aproximadamente 23% dos americanos e 15% dos europeus tenham SM⁵. Dados nacionais de uma área rural revelam a prevalência global de 30% e a prevalência ajustada por idade com base na população censitária brasileira de 24, 8%⁶.

Os efeitos benéficos do exercício físico regular na saúde global são amplamente conhecidos. Em homens, a melhora da capacidade física em 1 equivalente metabólico (MET) está associada a uma redução de mortalidade total de 13%⁷. Associado à perda de peso, o exercício físico deve ser o pilar do tratamento da SM^{8, 9}. Infelizmente o sedentarismo é característica altamente prevalente nos indivíduos com sobrepeso e obesidade¹⁰. A atividade física regular reduz a pressão arterial sistêmica¹¹, a necessidade de insulina, a gordura corpórea total, a adesividade e agregação plaquetária, os níveis séricos de triglicérides e aumenta os níveis de HDL-c¹². Apesar destes efeitos já terem sido amplamente avaliados isoladamente, apenas mais recentemente os efeitos do exercício na síndrome metabólica têm sido descritos^{13, 14}. Entretanto, não há consenso sobre qual a prescrição ideal de exercício físico nesta população. Em situações clínicas reais, fora do ambiente controlado dos estudos clínicos, a facilidade de execução do programa, permitindo alta aderência a longo prazo associada à rápida melhora de parâmetros antropométricos, deve ser um ponto importante a ser considerado¹⁵.

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos a curto prazo de um programa de exercício de moderada intensidade e fácil exequibilidade no perfil cardiometabólico e inflamatório de pacientes sedentários com SM.

2- MÉTODOS

2.1 População

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Foram recrutados pacientes portadores de SM na Fundação Francisco Costantini/ Hospital Cardiológico Costantini.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

O diagnóstico de SM foi estabelecido segundo os parâmetros definidos pela *International Diabetes Federation* (2005)¹⁶, onde é mandatória a presença de obesidade abdominal verificada através da circunferência abdominal (CA) ≥ 80 cm para as mulheres e ≥ 94 cm para os homens, associada a dois ou mais dos seguintes fatores: elevação da pressão arterial (PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg), glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL, triglicérides ≥ 150 mg/dL e HDL-c baixo (< 40 mg/dL nos homens < 50 mg/dL nas mulheres). Foram incluídos apenas pacientes sedentários (definidos como aqueles que realizavam exercício físico com duração menor do que 30 min, menos de 3 x/semana¹⁷), sem doença pulmonar restritiva ou obstrutiva limitante associada, sem limitações osteoarticulares e/ou musculares, com função renal preservada (creatinina $< 1,5$ mg/dL) e índice de massa corpórea (IMC) < 40 kg/m².

A incapacidade de completar as 12 semanas do programa proposto e a presença de isquemia miocárdica no teste ergométrico inicial foram fatores de exclusão.

2.3 Protocolo do estudo

Para recrutamento dos pacientes, inicialmente foi realizada uma análise de banco de dados dos pacientes da Fundação Francisco Costantini na cidade de Curitiba (PR). Potenciais candidatos foram contactados por telefone para explicações sobre os objetivos do estudo. Os que manifestaram interesse tiveram agendada uma avaliação inicial, onde o estudo foi detalhadamente explicado. Após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foi realizada a avaliação clínica inicial, com registro dos dados clínicos, hemodinâmicos e antropométricos.

Os participantes realizaram coleta de amostra de sangue, em jejum mínimo de 10 horas, no início e término do programa para dosagem dos seguintes parâmetros metabólicos e inflamatórios: glicemia, triglicérides, colesterol total, HDL-c, proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) e interleucina-8 (IL-8). O LDL-colesterol (LDL-c) foi calculado¹⁸. Os níveis séricos da IL-8 foram mensurados pelo método ELISA utilizando anticorpos comercialmente disponíveis (R&D Systems, Minneapolis, USA). As concentrações dessa quimiocina (pg/mL) foram calculadas com referência na curva padrão realizada com a molécula recombinante correspondente. O método ELISA mensura variações entre 31,25 - 2.000 pg/mL. A coleta do sangue e as dosagens acima descritas,

com exceção da IL-8, foram realizadas pelo Laboratório Scribner de Curitiba no início e ao término do programa de exercício físico.

Para inclusão no estudo, os pacientes deveriam apresentar uma prova funcional negativa para isquemia miocárdica nos últimos 12 meses. Aqueles que não apresentavam esse tipo de exame nos últimos 12 meses, foram submetidos à teste ergométrico. Pacientes com exame alterado foram encaminhados para investigação clínica adequada e excluídos do estudo.

Para avaliação da aptidão cardiopulmonar foi realizado no início e ao término do programa o teste de Milha (1.600m), que consiste em caminhar 1.600 m em menor tempo possível sem trotar nem correr, sendo medido o tempo para execução do percurso e a frequência cardíaca (FC) ao final dos 1.600 m¹⁹. Esse teste foi realizado na própria pista onde o programa de atividade física foi desenvolvido. Para cálculo do VO₂ máximo (VO_{2máx}), utilizamos a seguinte fórmula:

$$VO_{2máx} \text{ (ml/Kg/min)} = 132,853 - (0,0769 \times \text{peso}/0,454) - (0,3877 \times \text{idade}) + (6,315 \times \text{sexo}^*) - (3,2649 \times T) - (0,1565 \times FC)$$

Nesta fórmula temos: peso = peso corporal em Kg; idade = em anos; sexo= 1 se masculino e 0 se feminino; T= tempo para conclusão do percurso em minutos e centésimos de minuto; FC= FC ao final dos 1.600m.

2.4 Programa de exercício

Os voluntários foram submetidos a um programa de condicionamento físico, três vezes na semana, em uma pista de atletismo de uma praça pública, sob a supervisão de um fisioterapeuta e um educador físico. Para permitir um melhor acompanhamento, os pacientes realizavam as sessões em grupos de 5 a 6 pessoas. As sessões tiveram duração de 1 hora, sendo 5 minutos de aquecimento, 40 a 50 minutos de estímulo cardiovascular (caminhada objetivando manter a frequência cardíaca de treinamento) e 5 minutos de desaquecimento. A FC foi monitorada durante todas as sessões através de monitores cardíacos (Polar®) para que os pacientes atingissem a FC ideal (alvo) de acordo com cálculos realizados individualmente. Cada participante possuía um crachá que continha seu nome e os valores de frequência cardíaca a serem atingidos. Para calcular a FC de treinamento (FCT) utilizamos a seguinte fórmula⁸:

$$FCT = FC \text{ reserva} \times \% \text{ recomendada} + FC \text{ repouso}$$

$$FC \text{ reserva} = FC \text{ máxima} - FC \text{ repouso}$$

Obtivemos a FC máxima através da fórmula 220-idade e a FC de repouso foi medida após cinco minutos de repouso deitado. A atividade física foi prescrita para essa população utilizando-se 50 a 60% da FC de reserva o que caracteriza um exercício físico de moderada intensidade. Para os pacientes que estavam em uso de beta-bloqueador, a prescrição do exercício foi realizada através

da tabela descrita no I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular²⁰, que estabelece uma correlação entre a dose de beta-bloqueador e a diminuição porcentual da FC.

Ao final de 12 semanas de treinamento aeróbico (36 sessões), os pacientes foram novamente avaliados para obtenção de dados antropométricos e hemodinâmicos e coleta de sangue para determinação dos parâmetros laboratoriais.

2.5 Análise Estatística

As variáveis de natureza categórica foram expressas por frequência e percentuais de casos. As variáveis de natureza quantitativa foram expressas por médias e desvios-padrão. Para estas variáveis, a condição de normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks. Utilizamos o teste t de Student para amostras pareadas para comparação dos parâmetros antes e após as 12 semanas de treinamento. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística.

3- RESULTADOS

Dos 24 pacientes inicialmente recrutados, dois apresentaram teste ergométrico positivo para isquemia miocárdica, sendo excluídos do estudo e encaminhados para investigação clínica adequada. No decorrer das sessões, um paciente apresentou uma lesão muscular e foi afastado para tratamento. Outros cinco pacientes abandonaram o estudo por causas diversas. Portanto, 16 pacientes concluíram o programa, sendo 5 do sexo masculino. A tabela 1 demonstra as características da população estudada e o esquema terapêutico utilizado no momento da avaliação inicial. Todos os pacientes mantiveram seu acompanhamento clínico ambulatorial independentemente do programa de atividade física. Portanto, quando claramente necessárias, alterações nos esquemas posológicos foram realizadas pelos médicos assistentes. Apenas 4 pacientes tiveram alteração do esquema terapêutico: um paciente suspendeu a medicação por conta própria, em um paciente foi substituído beta-bloqueador por um inibidor da enzima conversora de angiotensina, um paciente teve acrescido ao tratamento 5 mg de anlodipina e em outro paciente foi suspensa a sinvastatina. Não foi realizado nenhum tipo de orientação nutricional durante o estudo, mas foi permitido que os pacientes que já faziam acompanhamento com nutricionista ($n=4$) o mantivessem.

Em relação aos dados antropométricos, houve redução do peso de $79,1 \pm 9,8$ Kg para $78,0 \pm 10,1$ kg ($p=0,03$); da CA de $102,1 \pm 7,5$ cm para $100,8 \pm 7,4$ cm ($p=0,03$) e do IMC de $29,7 \pm 3,2$ Kg/m² para $29,3 \pm 3,5$ Kg/m² ($p=0,03$). Houve melhora significativa da PAS ($141,1 \pm 17,9$ mmHg para $128,6 \pm 12,9$ mmHg; $p=0,04$) e da PAD ($79,1 \pm 12,0$ mmHg para $71,0 \pm 9,6$ mmHg; $p=0,005$). Em relação ao perfil lipídico, não foram observadas mudanças nos níveis de colesterol total, LDL-c e triglicérides, mas o HDL-c aumentou significativamente: $45,5 \pm 6,0$ mg/dL para $49,5 \pm 9,8$ mg/dL ($p=0,02$). A glicemia de jejum média permaneceu dentro da faixa de intolerância à glicose, mas uma pequena elevação ocorreu: $105,4 \pm 39,2$ mg/dL para $115,0 \pm 38,5$ mg/dL ($p < 0,001$). Quanto

aos parâmetros inflamatórios obtivemos uma redução de 8,3% nos níveis da PCR (de $3,0 \pm 2,2$ para $2,2 \pm 1,3$; $p=0,07$) e de 17,4% na IL-8 (de $84,8 \pm 55,5$ para $48,8 \pm 18,8$; $p=0,058$). Todas essas modificações foram associadas a uma melhora da capacidade cardiovascular demonstrada através do aumento do $VO_{2\text{máx}}$: $24,8 \pm 8,5$ ml/Kg/min para $28,8 \pm 9,8$ ml/Kg/min ($p<0,001$). A tabela 2 demonstra a média, o desvio padrão e a variação percentual das variáveis analisadas antes e após o programa de exercício físico.

4- DISCUSSÃO

Dados recentes mostram uma redução significativa da mortalidade cardiovascular nas últimas décadas em diversos países²¹. Entretanto, estes números poderiam ser ainda melhores se não fosse por um significativo aumento na incidência da obesidade e suas complicações²². A obesidade abdominal em especial passou a ser reconhecida como um importante fator de risco para doenças cardiovasculares²³, pois carrega consigo uma série de alterações metabólicas que caracterizam a SM. Combater o sedentarismo, característica comum dos portadores da SM é um desafio para profissionais de saúde das mais diversas áreas. Neste estudo demonstramos que, mesmo a curto prazo, um programa de exercício físico de fácil aplicabilidade, realizado em uma praça pública 3 vezes na semana, foi capaz de melhorar de maneira significativa o perfil cardiometabólico destes pacientes.

A modificação de estilo de vida a longo prazo pode mudar a evolução da SM. Associando um programa de exercício físico com orientação nutricional, Gayda e colaboradores²⁴ demonstraram grande benefício no perfil metabólico mesmo em pacientes com SM e doença arterial coronariana (DAC) estabelecida. Neste estudo, após 12 meses, 20% dos pacientes sem DAC já não mais apresentavam critérios diagnósticos para SM. Em pacientes menos graves, estes números foram ainda melhores: 31%. A necessidade de associar-se à orientação dietética a prescrição de atividade física deve ser ressaltada principalmente em pacientes obesos²⁵.

A melhora concomitante de múltiplos fatores de risco em pacientes com SM por regimes diversos de programa de exercício tem sido pouco investigada até o momento. Recentemente, foram publicados os resultados do estudo STRRIDE (Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise), que comparou o efeito de várias intensidades de exercício em relação aos fatores de risco que compreendem a SM. Neste estudo, 171 indivíduos sedentários com sobrepeso ou obesos, foram randomizados para controle ($n=41$) ou programa de baixo volume/moderada intensidade ($n=41$, 19 km/semana, 40-55% VO_2 pico), baixo volume/alta intensidade ($n=45$, 19 km/semana, 65-80% VO_2 pico) e alto volume/alta intensidade ($n=44$, 32 km/semana, 65-80% VO_2 pico). Os benefícios obtidos após 8 a 9 meses de treinamento, incluindo 2 a 3 meses iniciais de progressão do exercício, foram significativos com o programa de baixo volume/moderada intensidade, e foram ainda mais amplos no grupo de alto volume/alta

intensidade²⁶. Nosso estudo aplicou um programa de exercício de moderada intensidade, com um volume ainda menor que o aplicado no estudo STRRIDE, e duração total de apenas 3 meses. Encontramos um efeito favorável no peso, IMC, CA, pressão arterial sistêmica e HDL-c. O exercício de intensidade moderada do estudo STRRIDE apresentou efeito significativo apenas na CA e no nível sérico de triglicérides, enquanto os efeitos no IMC, HDL-c e pressão arterial foram encontrados somente no grupo de alta intensidade/alto volume. Estas diferenças podem ser explicadas pelo fato de o estudo STRRIDE ter incluído apenas 40% dos pacientes com SM segundo os critérios ATP III, além de ter excluído pacientes diabéticos ou com hipertensão. É possível que um perfil metabólico inicial menos favorável nos pacientes do nosso estudo tenha contribuído para que estas alterações ocorressem já precocemente.

Os benefícios encontrados na redução dos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos em nosso estudo foram bastante significativos considerando o curto período de intervenção e ausência de orientação dietética específica que visasse redução do peso. Um estudo anterior, onde a associação dieta/exercício foi comparada à dieta isoladamente, mostrou o sinergismo que ocorre quando ambas modificações de estilo de vida são adotadas. Neste estudo foram avaliados hipertensos portadores de SM submetidos a um programa de controle de peso, avaliados em 3 grupos distintos: controle (n=14), dieta (n=20) e dieta + exercício físico (n=18), com seguimento de 36 meses, obteve resultados favoráveis ao final desse período com redução significativa de peso, IMC, PAS e PAD em ambos os grupos de intervenção, sendo que os níveis de PAS e PAD foram menores no grupo dieta + exercício. O exercício foi prescrito para esta população utilizando-se 60-80% da FC de reserva, com duração de 40 minutos, na frequência de 2x/semana¹¹.

Uma das características marcantes da SM é o aumento da atividade pró-inflamatória, clinicamente evidenciada pelo aumento sérico de marcadores inflamatórios, como a PCR e a IL-8. Esta elevação está diretamente associada ao número de componentes da SM que um paciente possui²⁷. Múltiplos mecanismos estão correlacionados com a elevação da PCR e da IL-8, e, neste caso, há importante participação da obesidade, pois o excesso de tecido adiposo libera citocinas pró-inflamatórias que induzem a produção destas moléculas²⁸. Esta produção, pelos adipócito ou por células do sistema imunológico fora do tecido adiposo, possui um papel central no estado inflamatório crônico em pessoas com excesso de peso.

Poucos estudos avaliaram o papel do exercício físico na redução de citocinas inflamatórias, especialmente da IL-8, em pacientes com SM. Troised e colaboradores²⁸ realizaram estudo com 32 indivíduos com SM, sedentários e obesos, randomizados para 4 grupos: controle (n=6), uso de pravastatina 40mg/dia (n=8), pravastatina associada a exercício físico (n=9) e apenas exercício (n=9). O programa de exercício físico foi realizado 3 vezes por semana, com duração de 45-60 minutos cada sessão, sendo realizado exercício aeróbico e exercício de resistência muscular na

proporção de 40% e 60% do tempo respectivamente. Após período de 3 meses, houve redução da IL-8 nos grupos que realizaram exercício físico quando comparados com o grupo controle e com o grupo que fez uso de pravastatina somente. Estes efeitos antiinflamatórios da atividade física já haviam sido descritos em outros grupos, inclusive idosos saudáveis. Aparentemente nem a idade nem o estado de saúde são capazes de limitar a capacidade do exercício físico em reduzir a inflamação²⁹. Os achados de nosso estudo corroboraram este efeito antiinflamatório, com uma tendência à redução de 8,3% nos níveis da PCR e 17,4% da IL-8.

Um dado inesperado foi o aumento dos níveis de glicemia de jejum nestes pacientes. Outros estudos também não referem melhora nos níveis glicêmicos^{11, 24, 26}. Quanto ao STRRIDE, não houve diferença significativa nos níveis de glicemia de jejum pré e pós-treinamento, mas houve aumento significativo no índice de sensibilidade à insulina, sugerindo que o primeiro não é um parâmetro sensível de melhora da sensibilidade insulínica. Uma possível explicação para o aumento nos níveis de glicemia de jejum e para a ausência de queda dos níveis de triglicerídeos em nosso estudo pode ter sido uma ingestão inadequada de carboidratos durante o período de avaliação, já que não realizamos controle de dieta.

Nosso estudo apresentou algumas limitações. Ao invés de realizarmos teste ergoespirométrico para cálculo do $VO_{2máx}$, optamos pela estimativa através do teste de milha, que foi proposto e validado para uma população normal¹⁹. Além disso, para utilizá-lo, os pacientes não deveriam fazer uso de medicações que interferem no comportamento da FC³⁰. Apesar desta limitação, utilizamos esta ferramenta de forma comparativa, para aferir o efeito do treinamento de uma maneira global. O intuito único do teste nesse caso foi avaliar a melhora do condicionamento cardiorrespiratório, para que pudéssemos demonstrar que o programa de atividade física foi efetivo. Mesmo que se questione o teste aplicado, poderíamos também utilizar o tempo para realização do teste como parâmetro de melhora. Todos os pacientes reduziram de maneira significativa o tempo para percorrer os 1.600m após o treinamento (dado não demonstrado).

Outra limitação neste estudo foi a ausência de um maior controle do aspecto nutricional. É possível que o simples fato de iniciar o programa de atividade física possa ter induzido hábitos de vida mais saudáveis. De qualquer maneira, tais modificações, se existiram, poderiam ser considerados um ganho indireto pela prática do exercício físico.

Em conclusão, nossos resultados demonstram que a realização de exercício aeróbico de intensidade moderada, com um programa de fácil exequibilidade, aplicado 3x/semana em uma praça pública produziu melhora significativa nos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e metabólicos em indivíduos sedentários, mesmo num curto espaço de tempo. Isto é consistente com as recomendações do American College of Sports Medicine (ACSM) e da Sociedade Brasileira de

Cardiologia de que estratégias de baixo custo e grande impacto devam ser aplicadas para controle dos fatores de risco.

Tabela 1 – Características da população estudada (n=24)

Características	pacientes - n (%)
Sexo Feminino	19 (68,75%)
Sexo Masculino	5 (31,25%)
Idade média	60 ± 8,5
Hipertensos	15 (93,75%)
Diabéticos	6 (37,5%)
História prévia de doenças cardiovasculares	2 (12,5%)
Tabagistas	4 (25%)
Ex-tabagistas	2 (12,5%)
Obeso (IMC > 30 Kg/m ²)	6 (37,5%)
Sobrepeso (IMC >25 Kg/m ²)	9 (56,25%)
Estatina	10 (62,5%)
Fibrato	3 (18,75%)
Hipoglicemiante oral	5 (31,25%)
AAS	4 (25%)
Inibidor da enzima conversora de angiotensina	9 (56,25%)
Beta-bloqueador	7 (43,75%)
Diurético	5 (31,25%)
Antagonista do receptor da angiotensina	3 (18,75%)
Anlodipina	3 (18,75%)

Tabela 2 – Valores médios (\pm desvio padrão) e média das variações das variáveis analisadas antes e após o programa de exercício físico

Variáveis	Valores iniciais	Valores finais	Média das variações (%)	p
Peso (Kg)	79,1 (\pm 9,8)	78,0 (\pm 10,1)	-1,47	0,034
CA (cm)	102,1 (\pm 7,5)	100,8 (\pm 7,4)	-1,26	0,031
IMC (Kg/m ²)	29,7 (\pm 3,2)	29,3 (\pm 3,5)	-1,47	0,034
PAS repouso (mmHg)	141,1 (\pm 17,9)	128,6 (\pm 12,9)	-6,99	0,047
PAD repouso (mmHg)	79,1 (\pm 12,0)	71(\pm 9,6)	-9,32	0,005
Glicemia de jejum (mg/dL)	105,4 (\pm 39,2)	115,0 (\pm 38,5)	10,33	0,0005
Colesterol total (mg/dL)	204,8(\pm 41,8)	217,8 (\pm 56,5)	6,18	0,136
HDL-c (mg/dL)	45,5 (\pm 6,0)	49,5 (\pm 9,8)	8,4	0,024
LDL-c (mg/dL)	126,7 (\pm 38,2)	138,6 (\pm 47,1)	9,56	0,087
Triglicérides (mg/dL)	162,8 (\pm 89,4)	148,4 (\pm 69,0)	-4,54	0,569
PCR-us (mg/dL)	3,0 (\pm 2,2)	2,2 (\pm 1,3)	- 8,3	0,077
IL-8 (pg/mL)	84,8 (\pm 55,5)	48,8 (\pm 18,8)	-17,4	0,058
VO ₂ máx (ml/Kg/mim)	24,8 (\pm 8,5)	28,8 (\pm 9,8)	12,99	0,0001

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, for the Conference P. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-438.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 365(9468):1415-1428.
3. Ford ES, Giles WH. A Comparison of the Prevalence of the Metabolic Syndrome Using Two Proposed Definitions. *Diabetes Care*. 2003;26(3):575-581.
4. Oh E-G, Hyun SS, Kim SH, Bang S-y, Chu SH, Jeon JY, Kang MS. A randomized controlled trial of therapeutic lifestyle modification in rural women with metabolic syndrome: a pilot study. *Metabolism*. 2008;57(2):255-261.
5. Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition*. 2008;24(3):286-291.
6. Oliveira EPd, Souza MLAd, Lima MdDAd. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:456-465.
7. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Magnolia A, Karasik P, Greenberg M, Papademetriou V, Singh S. Exercise Capacity and Mortality in Black and White Men. *Circulation*. 2008;117(5):614-622.
8. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.
9. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA, for Conference P. Clinical Management of Metabolic Syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*. 2004;109(4):551-556.
10. Varo JJ, Martinez-Gonzalez MA, de Irala-Estevez J, Kearney J, Gibney M, Martinez JA. Distribution and determinants of sedentary lifestyles in the European Union. *Int. J. Epidemiol*. 2003;32(1):138-146.
11. Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W. Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2004;97(1):115-122.
12. Kesaniemi YK, Danforth E, Jr., Jensen MD, Kopelman PG, Lefebvre P, Reeder BA. Dose-response issues concerning physical activity and health: an evidence-based symposium. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):S351-358.
13. Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, Waugh R, Blumenthal JA. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1889-1895.
14. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(10):1703-1709.
15. Pritchett AM, Foreyt JP, Mann DL. Treatment of the metabolic syndrome: the impact of lifestyle modification. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7(2):95-102.
16. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005; 366(9491):1059-1062.
17. General S. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. In: US Department of Health and Human Services CfDCaP, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, ed. Atlanta, GA; 1996.
18. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AMP, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Gelonese B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CRM, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diamant J, Guimarães JI, Nicolau JC, Santos JEd, Lima JJGd, Vieira JL, Novazzi JP, Faria Neto JR, Torres KP, Pinto Lda, Bricarello L, Bodanese LC, Introcaso L, Malachias MVB, Izar MC, Magalhães MEC, Schmidt MI, Scartezini M, Nobre M, Foppa M, Forti NA, Berwanger O, Gebara OCE, Coelho OR, Maranhão RC, Santos Fº RDd, Costa RP, Barreto S, Kaiser S, Ihara S, Carvalho Td, Martinez TLR, Relvas WGM, Salgado W. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88:2-19.

19. Kline GM, Porcari JP, Hintermeister R, Freedson PS, Ward A, McCarron RF, Ross J, Rippe JM. Estimation of VO₂max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(3):253-259.
20. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69:267-291.
21. Luepker RV. Decline in incident coronary heart disease: why are the rates falling? *Circulation.* 2008;117(5):592-593.
22. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-2398.
23. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-952.
24. Gayda M, Brun C, Juneau M, Levesque S, Nigam A. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(2):142-151.
25. Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, Tanaka K. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(10):2478-2484.
26. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, McCartney JS, Tanner CJ, Kraus WE. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise). *Am J Cardiol.* 2007;100(12):1759-1766.
27. You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2008;8(1):7-11.
28. Trosheid M, Lappégard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid L, Brendberg R, Mollnes TE. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25(4):349-355.
29. Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. State of the Art Reviews: The Anti-Inflammatory Actions of Exercise Training. *American Journal of Lifestyle Medicine.* 2007;1(3):220-235.
30. Armstrong L, Balady G, Berry M, Davis S, Davy B, Davy K, Franklin B, Gordon N, McConnell T, Myers J, Pizza F, Rowland T, Stewart K, Thompson P, Wallace J. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* 7 ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome metabólica é um transtorno de elevada prevalência e de grande impacto na saúde global. Infelizmente, poucas são as políticas de saúde que atuam na identificação e prevenção primária dos diversos fatores de risco que compõem a síndrome, evitando, por exemplo, que um paciente hipertenso venha a desenvolver a síndrome futuramente devido à agregação de outros fatores de risco. Além disso, a modificação do estilo de vida em portadores de qualquer fator de risco muitas vezes é relegada para um segundo plano, tanto por parte da equipe médica como do próprio portador, que muitas vezes desconhece as complicações do simples aumento do peso corporal. A adoção de um estilo de vida saudável deve ser prioridade nesses casos.

A abordagem dos pacientes com síndrome metabólica deve ser abrangente, multidisciplinar e contínua, com uma equipe composta por médico, enfermeiro, fisioterapeuta ou educador físico, psicólogo e nutricionista. Esses profissionais irão atuar cada um de acordo com as suas competências, e orientar o paciente da melhor maneira possível para que os efeitos deletérios dos fatores de risco sejam minimizados. Porém, esse tipo de atuação pouco acontece nas classes econômicas mais privilegiadas, muito menos naquelas que dependem da rede pública de saúde. A adoção de hábitos saudáveis, como a prática de exercício físico em um local público (parque, praça), a ingestão de uma dieta balanceada (com restrição calórica), a cessação do tabagismo, o controle de sal e açúcar na alimentação, são medidas de baixo custo e, portanto, acessíveis à maior parte da população.

A investigação clínica na área de síndrome metabólica está em pleno desenvolvimento. Entretanto, há globalmente uma epidemia de obesidade, e é necessário que os resultados das pesquisas nesta área sejam de rápida aplicabilidade na prática clínica. Acreditamos que, com este estudo, tenhamos atingido este objetivo.

REFERÊNCIAS

- 1- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-56.
- 2- LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005;112:505-12.
- 3- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26:575-81.
- 4- Després J-P. Our passive lifestyle, our toxic diet, and the atherogenic/diabetogenic metabolic syndrome: can we afford to be sedentary and unfit? *Circulation*. 2005;112:453-55.
- 5- Grundy, SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093-100.
- 6- Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*. 1999.69;373-80.
- 7- Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;107:3109-116.

- 8- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet. Med.* 2006;23:469-80.
- 9- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-428.
- 10- Lopes HF. Síndrome metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 2004;14(4):539-43.
- 11- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:295-300.
- 12- Scott CL. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92(Suppl I):35i-42i.
- 13- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-89.
- 14- Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sciences.* 2003;73:2395-411.
- 15- Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109:433-38.
- 16- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2005;84(Suppl I):8-28.

17- Guimarães HP, Avezum A, Piegas LS. Obesidade abdominal e síndrome metabólica. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;1:41-47.

18- Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2003;26:3153-159.

19- De Oliveira EP, De Souza MLA, De Lima M das DA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(3):456-65.

20- Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(2):230-38.

21- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2002-2003. Disponível em:
<www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278&id_pagina=1>. Acesso em: 03 out.2008.

22- Ali AT, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance. SAJM. 2005;95:878-80.

23- Sowers JR. Obesity and cardiovascular disease. Clinical Chemistry. 1998;44:1821-825.

24- Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stêpień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4602-606.

25- Lopes HF. Síndrome metabólica: importância do tecido adiposo e dos ácidos graxos livres. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2004;14(4):567-73.

- 26- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111:1448-454.
- 27- Zecchin HG, Carvalheira JBC, Saad MJA. Mecanismos moleculares de resistência à insulina na síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):574-89.
- 28- Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulations of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1267-273.
- 29- You T, Nicklas BJ. Effects of exercise on adipokines and the metabolic syndrome. *Current Diabetes Reports*. 2008;8:7-11.
- 30- Da Silva JLT, Barbosa DS, De Oliveira JÁ, Guedes DP. Distribuição centripeta da gordura corporal, sobrepeso e aptidão cardiorrespiratória: associação com sensibilidade insulínica e alterações metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(6):1034-40.
- 31- Gagliardi AR de T. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):557-66.
- 32- Troseid M, Lappégard KT, Claudi T, Damas JK, Morkrid L, Brendberg R, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004;25:349-55.
- 33- Bahia L, De Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:291-303.
- 34- De Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):304-12.

35- Bertolami MC. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):551-56.

36- Barreto-Filho JAS. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):590-95.

37- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. *Circulation*. 2003;107:499-511.

38- Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. The anti-inflammatory actions of exercise training. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2007;1(3):220-35.

39- Rivera ARQ, De Carvalho CCF, Arantes MK, Franchetti M, Da Silva MMF, Alcaraz ZGM. Proteína C-reativa e doença arterial coronária. *Série Monografias Dante Pazzanese*. 2004;1(1):1-49.

40- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation*. 2000;102:42-47.

41- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14.719 initially healthy american women. *Circulation*. 2003;107:391-97.

42- Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, et al. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1868-873.

43- Boekholdt SM, Peters RJG, Hack CE, Day NE, Luben R, Bingham SA, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Artheroscler Thromb Vas Biol*. 2004;24:1503-508.

- 44- Zozulińska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia*. 1999;42:117-18.
- 45- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-Reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-04.
- 46- Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1131-137.
- 47- Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr*. 2008;87:8-11.
- 48- Ávila AL v-E. Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: abordagem do nutricionista. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):652-58.
- 49- Trombetta IC, Suzuki PH. Efeito do exercício físico e da dieta hipocalórica na obesidade. *Rev Soc Cardio Estado de São Paulo*. 2005;15(Suppl A):12-20.
- 50- Fappa E, Yannakoulia M, Pitsavos C, Skoumas I, Valourdou S, Stefanadis C. Lifestyle intervention in the management of metabolic syndrome: could we improve adherence issues? *Nutrition*. 2008;24:286-91.
- 51- Muzio F, Sommariva D, Mondazzi L, Branchi A. Long-term effects of low-calorie diet on the metabolic syndrome in obese nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1485-486.
- 52- Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, Numao S, Katayama Y, Matsuo T, et al. Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity*. 2007;15(10):2478-484.

53- Guimarães GV, Ciolac EG. Síndrome metabólica: abordagem do educador físico. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2004;14(4):659-70.

54- Ciolac EG, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10:319-24.

55- Ferreira, SRG, De Almeida B, Siqueira AFA, Khawali C. Intervenções na prevenção do diabetes mellitus tipo 2: é viável um programa populacional em nosso meio? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49:479-84.

56- Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabetic Stud*. 2006;3:118-26.

57- Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, Eriksson JG, Niskanen L, Wikström K, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:158-65.

58- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.

59- Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise). *Am J Cardiol*. 2007;100:1759-766.

60- Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W. Effects of a weight program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2004;97:115-122.

61- Oh E-G, Hyun SS, Kim SH, Bang S-y, Chu SH, Jeon JY et al. A randomized controlled trial of therapeutic lifestyle modification in rural women with metabolic syndrome: a pilot study. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2008;57:255-61.

62- Gayda M, Brun C, Juneau M, Levesque S, Nigam A. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2006.