



CENTRO UNIVERSITÁRIO IBMR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL: UM ESTADO
TRANSITÓRIO DE SAÚDE METABÓLICA?**

JÚLIA DIAS SOARES
GABRIELLE BEZERRA OLIVEIRA FARIAS

RIO DE JANEIRO

2023

CENTRO UNIVERSITÁRIO IBMR

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL: UM ESTADO
TRANSITÓRIO DE SAÚDE METABÓLICA?**

Júlia Dias Soares

Gabrielle Bezerra Oliveira Farias

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à banca de graduação em
Nutrição do Centro Universitário IBMR
como parte das exigências para obtenção
do título de bacharel em Nutrição.

Rio de Janeiro

2023

CENTRO UNIVERSITÁRIO IBMR

CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL: UM ESTADO
TRANSITÓRIO DE SAÚDE METABÓLICA?**

Júlia Dias Soares

Gabrielle Bezerra Oliveira Farias

Orientador: Prof. Me. Alex Oliveira da Camara

Rio de Janeiro

2023

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TABELA 1: Resumo dos artigos base.	13
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
HDLc	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de Massa Corporal
SM	Síndrome Metabólica
MCS	Resumo do componente mental
NCEP ATP III	Terceiro Relatório do Painel de Especialistas do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol
ObMnS	Obesidade Metabolicamente não Saudável
ObMS	Obesidade Metabolicamente Saudável
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCS	Resumo do componente físico
Vigitel	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WOF	Federação Mundial de Obesidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 METODOLOGIA	12
3 RESULTADOS	13
4 DISCUSSÃO	21
5 CONCLUSÃO	27
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica, considerada um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, prevalecendo seu crescimento cada vez maior em todo mundo. É caracterizada por um desequilíbrio energético, causando acúmulo excessivo de gordura corporal, entretanto, apresenta grande complexidade pela interação de determinantes biológicos, ambientais, sociais e genéticos. Além disso, normalmente está associada a disfunções metabólicas e cardiovasculares. Porém, alguns indivíduos com obesidade, apresentam e outros não apresentam tais anormalidades metabólicas, levando ao questionamento se esses indivíduos fazem parte do subfenótipo caracterizado como Obesidade Metabolicamente Saudável (ObMS). Ainda não está claro se a ObMS é protetora contra complicações metabólicas relacionadas à obesidade em comparação com outros subfenótipos ou se este seria um estado temporário de saúde metabólica, uma vez que alguns indivíduos poderiam transitar para o estado não saudável após. Através de uma revisão narrativa de estudos transversais e de coorte, este trabalho tem como objetivo identificar mudanças do estado de saúde metabólica em indivíduos com ObMS ao longo da vida adulta, bem como a sua estabilidade. Foram selecionados 9 estudos que atendiam a questão norteadora deste trabalho, indicando que há uma heterogeneidade de definições para ObMS e que uma parcela dos indivíduos com este subfenótipo transitam para o estado não saudável da obesidade. Se faz necessários maiores estudos acerca dos subfenótipos da obesidade com o objetivo de desenvolvimento de políticas públicas e de novas diretrizes que tornem o tratamento e a prevenção da obesidade mais eficazes e individualizados.

Palavras-chave: obesidade metabolicamente saudável; estabilidade; subfenótipo; comorbidade; saúde pública; estado metabólico.

1. INTRODUÇÃO

A epidemia mundial de obesidade, é considerada um dos mais graves problemas de saúde pública segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). De acordo com a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a obesidade aumentou 72% no Brasil, atingindo 19,8% da população em 2019.

A Federação Mundial de Obesidade (WOF) através do Mapa Mundial da Obesidade de 2023, espera um impacto econômico mundial de até US\$4 trilhões em 2035. Somente no Brasil, esse impacto foi em torno de US\$38 milhões, que inclui os custos para o tratamento da obesidade e as suas consequências na redução da produtividade no trabalho e na aposentadoria prematura ou morte. Ainda, de acordo com a mesma entidade, 41% dos adultos brasileiros terão obesidade até 2035, classificado como um nível de alerta muito alto pela WOF.

Na população brasileira, convencionou-se chamar de sobrepeso o Índice de Massa Corporal (IMC) de 25 a 29,9 kg/m² e obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m², seguindo a classificação proposta pela OMS para sobrepeso e obesidade. Entretanto, dado as limitações do uso isolado do IMC, a sua combinação com medidas de distribuição de gordura também é recomendada pela Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO).

A vida moderna carrega consigo uma grande expansão da obesidade, cuja etiologia é complexa e multifatorial, resultado da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais. Atualmente, o ambiente é um potente estímulo para a obesidade, dado a redução dos níveis de atividade física e aumento da ingestão calórica (PEPE et al., 2023).

Nas últimas décadas, houve um aumento do consumo de alimentos com alta densidade calórica, alta palatabilidade e baixo poder sacietógeno, favorecendo o aumento da ingestão alimentar e o desequilíbrio energético.

A mudança ambiental e do estilo de vida, associada a uma predisposição genética do indivíduo a se tornar obeso é uma explicação provável para a “explosão” da obesidade no

mundo. Assim, pode-se dizer que uma fração da população é geneticamente predisposta aos estímulos ambientais para a obesidade, enquanto outra fração é mais resistente.(SPEAKMAN, 2004)

Ademais, a ingestão alimentar e o gasto de energia são regulados por sistemas neurais complexos e redundantes, que integram sinais aferentes desde o sistema digestório passando pelo tecido adiposo e chegando às estruturas centrais (DAMIANI; DAMIANI, 2011).

Com a obesidade surgem diversas implicações metabólicas prejudiciais para o organismo, diminuindo a qualidade de vida e a longevidade. Dentre as anormalidades metabólicas decorrentes do excesso de gordura corporal armazenada, estão a resistência à insulina, dislipidemias, doença hepática não-alcóolica e a síndrome metabólica que são fatores de risco para diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (DCV) (KLEIN; WADDEN; SUGERMAN, 2002).

Embora a obesidade seja acompanhada, em sua maioria, por perfis metabólicos deletérios, estudos epidemiológicos têm identificado diferentes fenótipos relacionados à saúde metabólica em indivíduos obesos (BEH, 2019). Apesar do excesso de peso, uma parcela dos indivíduos parece estar protegida de alterações metabólicas ao ganho de peso e apresentar fenótipos favoráveis, sendo considerados “metabolicamente saudáveis” (STEFAN et al., 2008).

Não há definição universalmente aceita para obesidade metabolicamente saudável (ObMS). Este conceito foi elaborado na década de 80, a fim de estratificar os indivíduos com obesidade de acordo com a saúde metabólica. Entretanto, ainda não estão claros os critérios que definem o fenótipo citado, levando ao questionamento acerca da relevância clínica em categorizar a obesidade metabolicamente saudável (ANDRES, 1980).

É importante considerar que ainda não está claro se o subfenótipo ObMS é protetor contra complicações metabólicas relacionadas à obesidade em comparação com outros subfenótipos de obesidade ou se este seria um estado temporário de saúde metabólica, uma vez que alguns indivíduos poderiam transitar para o subfenótipo não saudável após alguns anos. (SMITH; MITTENDORFER; KLEIN, 2019)

Por outro lado, estudos sobre as implicações clínicas da ObMS ainda são limitados e a possível heterogeneidade nas mudanças do estado de saúde metabólica em indivíduos obesos ao longo do tempo tem como provável consequência a classificação errônea dos subfenótipos e dificuldade em aplicar os métodos para as fases de prevenção (primária, secundária e terciária) à obesidade. Além de contribuir para a controvérsia da relevância clínica do conceito de ObMS.

Diante do exposto, este trabalho busca identificar mudanças do estado de saúde metabólica em indivíduos com ObMS ao longo da vida adulta, bem como a sua estabilidade, através de uma revisão narrativa da literatura.

2. METODOLOGIA

A presente revisão narrativa teve como questão norteadora: A obesidade metabolicamente saudável seria um estado transitório de saúde metabólica?

Para a seleção de estudos científicos que pudessem responder à questão de pesquisa desta revisão, foram realizadas buscas na base de dados eletrônicos *PubMed*.

A busca foi feita por artigos que continham em seu título ou resumo as palavras-chaves: “Metabolically Healthy Obesity” ou “Metabolically Benign Obesity” ou “obesity subphenotypes” ou “obesity phenotypes” e “stability” ou “natural course” ou “natural history”.

Inicialmente, foi adicionado à busca somente artigos publicados no período de 10 anos. Após esta etapa, foi realizada a leitura dos artigos através de seus resumos a fim de incluir somente aqueles que tinham relação ou respondiam à questão norteadora deste trabalho.

Na etapa seguinte, após a leitura dos artigos e com base nos objetivos propostos por esta pesquisa, foram selecionados estudos com delineamentos observacionais transversais e de coorte realizados com populações adultas.

Na etapa final, foram selecionados nove artigos para análise que respondiam à questão norteadora. Os artigos selecionados foram publicados no período de dez anos e estão no idioma inglês.

3. RESULTADOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram analisados oito estudos de coorte e um estudo transversal, que se referem as mudanças do estado metabólico de indivíduos com ObMS, sua duração e estabilidade. Os artigos estavam de acordo com a data de publicação estabelecida e responderam à questão norteadora do trabalho. Na tabela 1 estão apresentados resumos dos artigos que foram utilizados na presente pesquisa.

Tabela 1. Resumo dos artigos base

Referência do artigo	Delineamento e amostra de estudo	Métodos	Resultados
ECHOUFFO-TCHEUGUI et al. (2018)	Estudo de coorte. Participaram do estudo 4291 adultos da cidade de Framingham em Massachusetts (EUA).	<p>Dos participantes, 26.508 frequentaram os ciclos de exames 2 (1979 a 1983) a 7 (1998 a 2001). O acompanhamento durou em média 20 anos. A obesidade foi determinada pelo $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. O estado metabólico foi definido com base nos critérios propostos pelo Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol – Painel de Tratamento de Adultos III (NCEP ATP III).</p> <p>A ausência de saúde metabólica foi definida como a presença de ≥ 2 condições: triglicérides elevados, elevada pressão arterial, elevada glicemia, baixo HDL.</p> <p>A circunferência de cintura não foi utilizada devido a colinearidade com o IMC.</p> <p>De acordo com o estado metabólico foram classificados quatro subfenótipos: não obesos metabolicamente saudáveis, não obesos metabolicamente não saudáveis, obesos metabolicamente não saudáveis e obesos metabolicamente saudáveis.</p>	<p>Um quarto ou mais dos participantes mudaram os seus fenótipos. O fenótipo ObMS parece ser o subfenótipo da obesidade mais sujeito a alterações ao longo do tempo. A probabilidade de em quatro anos os participantes com ObMS se tornarem metabolicamente não saudáveis foi de 43% em mulheres e 48% em homens.</p> <p>Indivíduos com ObMS tiveram maior chance de desenvolver DCV subclínica, diabetes e hipertensão quando comparado aos indivíduos não obesos e saudáveis.</p> <p>Quando comparado a obesidade não saudável, indivíduos com ObMS apresentaram menos risco de desenvolverem diabetes e DCV, mas riscos semelhantes de mortalidade cardiovascular, hipertensão e mortalidade por todas as causas.</p>

		<p>O estudo avaliou também a incidência dos seguintes desfechos clínicos: diabetes, hipertensão, doença cardiovascular (DCV), mortalidade cardiovascular, doenças relacionadas ao câncer e mortalidade por todas as causas.</p>	
CAMHI et al. (2019)	<p>Estudo de coorte. Foram acompanhados 5.115 afro-americanos adultos e caucasianos, com idade entre 18 e 30 anos, residentes em Birmingham, AL, Chicago, IL, Minneapolis, MN e Oakland, CA nos Estados Unidos (EUA).</p>	<p>Os participantes foram estratificados através de questionários por sexo, raça/etnia, faixa etária e nível educacional alcançado. Foram excluídos participantes que inicialmente foram classificados como obesos pelo $IMC \geq 30$ kg/m^2 e que tivessem realizado cirurgia bariátrica.</p> <p>Foram incluídos participantes que desenvolveram obesidade ao longo dos anos de estudo, que realizaram no mínimo uma consulta de acompanhamento e possuíam dados cardiometabólicos para estabelecer o fenótipo (n=987).</p> <p>A ObMS foi definida por $IMC \geq 30$ kg/m^2 com 0 ou 1 fator de risco: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg, glicemia ≥ 100 mg/dL; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres ou indivíduos em tratamento para diabetes.</p> <p>A duração da ObMS foi calculada como o tempo em anos que uma pessoa apresentava obesidade e estado de risco cardiometabólico saudável.</p>	<p>Dos 987 participantes que desenvolveram obesidade ao longo dos 30 anos, 33% foram identificados com o fenótipo de obesidade metabolicamente não saudável, enquanto 67% foram identificados com ObMS, em pelo menos uma visita.</p> <p>Daqueles com o ObMS, 52% foram classificados um fenótipo estável (100% de duração da ObMS), enquanto 48% têm um estado transitório).</p> <p>Embora muitos indivíduos com ObMS tenham feito a transição para a obesidade não saudável, a proporção de pessoas que eram ObMS estáveis durante ≥ 10 anos (36-52%) ou mesmo ≥ 15 anos não foi negligenciável (21-27%).</p> <p>Porcentagens mais altas de afro-americanos, foram classificados como ObMS transitória, e a maioria das mulheres também possuíam essa condição. Os afro-americanos que possuíam ObMS transitória, tinham maior probabilidade de ter maior duração desse estado, em comparação com os caucasianos.</p>
ACHILIKE et al. (2015)	<p>Estudo longitudinal. Foi realizado a partir de 2368 indivíduos mexicanos-americanos e brancos não-hispânicos</p>	<p>Inicialmente, os participantes não apresentavam nem obesidade metabolicamente não-saudável e nem diabetes. O acompanhamento médio foi de 7,8 anos. ObMS foi definida</p>	<p>No início do estudo, dos 2.368 participantes, 2.093 não eram obesos (1.595 e 498 apresentavam ≤ 1 e ≥ 2 anormalidades metabólicas,</p>

residentes de Santo Antônio (Texas, EUA), homens e mulheres não-grávidas com idade entre 25 e 64 anos.

como obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^3$) com ≤ 1 anormalidade metabólica (elevada pressão arterial ou em tratamento para hipertensão, triglicerídeos elevados, HDL-c baixo ou em tratamentos para dislipidemia e glicemia ou índice HOMA-IR elevado).

Também foi utilizado como definição para ObMS, indivíduos com obesidade e sensibilidade à insulina (HOMA-IR nos três quartis inferiores).

respectivamente) e 275 tinham ObMS.

Dentre os 2093 participantes não obesos, 5,3% e 10,8% desenvolveram ObMS e obesidade não saudável, respectivamente.

Definindo obesidade metabolicamente não saudável como obesidade com resistência à insulina. No início do estudo, 44,1% dos participantes obesos eram sensíveis à insulina e eram ObMS.

Comparado aos participantes que permaneceram não obesos, os indivíduos que desenvolveram ObMS e o fenótipo não saudável exibiram aumentos semelhantes no IMC e na circunferência de cintura durante o acompanhamento. Por outro lado, aqueles que desenvolveram o fenótipo não saudável exibiram aumentos maiores de triglicerídeos e de glicemia em jejum.

Daqueles com ObMS no início do estudo, quase metade (47,6%) progrediu para o fenótipo não saudável no período de acompanhamento de 7,8 anos. Indivíduos que realizaram a transição entre fenótipos eram mais velhos, tinham maior adiposidade (aumentos maiores de IMC e circunferência de cintura), maior declínio de HDLc e maiores aumentos de glicemia de jejum, insulina de jejum, triglicerídeos e maior risco de doenças coronarianas em 10 anos.

As chances de desenvolver múltiplas anormalidades metabólicas durante o acompanhamento foram 2,26 vezes maiores em participantes

			<p>obesos, em comparação com participantes não obesos.</p> <p>Os homens eram mais propensos a adquirir múltiplas anormalidades metabólicas com o desenvolvimento da obesidade do que as mulheres.</p>
KOUVARI et al. (2023)	<p>Estudo de coorte prospectivo. Participaram 2.892 indivíduos, do estudo Framingham Offspring.</p>	<p>A obesidade foi definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. O estado de saúde metabólico foi definido como a ausência de todos os critérios do NCEP ATP III (excluindo a circunferência de cintura).</p> <p>Os participantes com ObMS e ≤ 1 fator de risco durante o acompanhamento foram definidos como ObMS não resilientes.</p> <p>Os participantes foram divididos em 4 grupos: peso normal metabolicamente saudável, sobrepeso/obesidade metabolicamente saudável, sobrepeso/obesidade e estado metabólico pouco saudável e sobrepeso/obesidade e estado metabólico não saudável.</p> <p>As avaliações de saúde e psicológica eram feitas a cada 4 anos numa média de 12,9 anos de acompanhamento.</p> <p>Testes neuropsicológicos padronizados foram construídos em três escores fatoriais: desempenho cognitivo geral, memória, velocidade de processamento/função executiva.</p>	<p>A maior parte da amostra (57,9%) eram classificados com obesidade metabolicamente não saudável.</p> <p>Não foi encontrado diferença significativa entre indivíduos ObMS e indivíduos com peso normal metabolicamente saudáveis, na mudança na função cognitiva ao longo do tempo. Porém, foi observada uma menor pontuação na escala de velocidade de processamento/funcionamento executivo em participantes de ObMS não resilientes em comparação com participantes de ObMS resilientes.</p> <p>Manter um estado metabólico saudável ao longo do tempo representa um discriminante mais importante na formação da função cognitiva em comparação apenas com o peso corporal.</p>

HAMER et al. (2015)	<p>Estudo de coorte longitudinal. Participaram 2.422 homens e mulheres do estudo English Longitudinal Study of Ageing.</p>	<p>Os participantes foram acompanhados ao longo de 8 anos. A obesidade foi definida a partir do IMC ≥ 30 kg/m². A obesidade metabolicamente saudável foi classificada quando o indivíduo apresentava ≤ 1 anormalidade metabólica, baseada nos parâmetros: pressão arterial, HDLc, triglicerídeos, HbA1c e proteína-C reativa. Também foram coletadas informações sobre uso de medicação para diabetes ou hipertensão e sobre o estilo de vida (frequência de fumo, ingestão de álcool e exercícios físicos).</p>	<p>No acompanhamento, 44,5% dos adultos obesos saudáveis transitaram para um estado não saudável, em comparação a 22% dos adultos saudáveis e não obesos.</p>
		<p>Os participantes foram então categorizados em quatro grupos: ‘não obesos saudáveis’; ‘não obesos e não saudáveis’, ‘obesos saudáveis’ e “obesos não saudáveis”.</p> <p>Os participantes com ObMS que desenvolveram ≥ 2 fatores de risco ao longo do estudo, foram categorizados como obesos saudáveis e estáveis. Aqueles que permaneceram com ≤ 1 fator de risco foram considerados obesos saudáveis e estáveis.</p>	<p>Adultos obesos saudáveis tiveram quatro vezes mais probabilidade de fazer a transição para um estado não saudável em comparação com adultos saudáveis com peso normal.</p>
			<p>No início do estudo, os participantes obesos saudáveis não apresentavam fatores de risco metabólicos. No acompanhamento 27,1% dos obesos saudáveis permaneceram livres de qualquer fator de risco metabólico.</p>
			<p>Não houve diferenças significativas em fatores demográficos ou comportamentais entre obesos saudáveis estáveis e não estáveis. Entretanto uma proporção maior de obesos saudáveis e estáveis apresentaram níveis basais de HDLc mais elevados. Ao longo do estudo aqueles obesos que progrediram para o estado não saudável aumentaram a circunferência de cintura, embora não tenham aumentado o IMC.</p>
ELÍAS-LÓPEZ et al. (2021)	<p>Estudo de coorte. Analisou 5541 adultos mexicanos e saudáveis com idade ≥ 20 anos e IMC ≥ 20 kg/m².</p>	<p>Os participantes foram acompanhados por pelo menos 3 anos. Foram excluídos dos estudos previamente diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou glicemia elevada, DCV, alcoolismo, uso de corticoides, doenças renais e hepáticas.</p> <p>O estado de saúde metabólico foi definido como a presença de</p>	<p>No início do estudo 54,2% foram classificados como saudáveis, enquanto 45,8% como não saudáveis. A maioria dos fenótipos saudáveis eram mulheres, indivíduos mais jovens, com escolaridade de nível superior e menor IMC.</p> <p>39,3% dos indivíduos eram ObMS.</p>

<p>≤ 1 dos critérios do NCEP ATP III (excluindo a circunferência de cintura).</p> <p>Foram estratificados 4 fenótipos: magros metabolicamente saudáveis, magros metabolicamente não saudáveis, obesos/sobrepesos saudáveis, obesos/sobrepesos não saudáveis.</p> <p>A incidência de DM2 foi definida pela glicemia ≥ 126 mg/dl ou em tratamento. A incidência de hipertensão foi definida pela pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e diastólica ≥ 90 mmHg ou em tratamento.</p>	<p>Indivíduos com ObMS possuíam um estilo de vida mais saudável (fumo, consumo de álcool, exercício físico) quando comparado aos obesos não saudáveis.</p> <p>Apenas através dos critérios metabólicos, independente do IMC, 39,2% dos indivíduos saudáveis migraram para os fenótipos não saudáveis.</p> <p>Quando analisados a partir do IMC e critérios metabólicos, 51,9% dos ObMS permaneceram no mesmo fenótipo, enquanto 40,6% migraram para o fenótipo obeso não saudável. Apenas 2,3% migraram para magro saudável.</p> <p>80,2% dos obesos não saudáveis permaneceram em seu fenótipo.</p> <p>Ao longo do estudo a proporção de indivíduos obesos saudáveis diminuiu quase que na mesma proporção que a proporção de indivíduos obesos não saudáveis aumentou.</p> <p>A transição do fenótipo ObMS para obesidade não saudável foi associada ao sexo (masculino), idade, glicemia, HDLc, número de gravidez, status socioeconômico, IMC, histórico de obesidade na infância e uma dieta com ingestão de carboidratos $>60\%$ da dieta.</p> <p>Foi observado maior incidência e maior risco de incidência de DM2 e hipertensão no fenótipo obeso não saudável e magro não saudável quando comparado ao obeso metabolicamente saudável.</p>
---	---

<p>VAN VLIET-OSTAPTCHOUK et al. (2014)</p>	<p>Estudo de coorte. Dados de 163.517 participantes foram incluídos no estudo. Foram selecionadas populações sete países da Europa.</p>	<p>Foram incluídos apenas indivíduos que possuíam todos os dados sobre medidas clínicas e metabólicas, necessários para definir o status da Síndrome Metabólica (SM) e da obesidade.</p> <p>A obesidade foi definida a partir do $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.</p> <p>As medidas clínicas usadas para definir o fenótipo de SM em indivíduos obesos, foram baseadas na definição original do NCEP ATP III. A ObMS foi estabelecida quando indivíduos com obesidade não apresentavam nenhum dos componentes da SM e não tinham diagnóstico prévio de DCV.</p> <p>Os dados sobre a circunferência da cintura não estavam disponíveis em todas as coortes, porém, > 95% dos participantes com obesidade apresentaram circunferência da cintura aumentada de acordo com a definição, portanto, foi considerado a presença de ≥ 2 das quatro medidas clínicas como diagnóstico de SM e aplicado um conjunto de critérios menos rigorosos, onde os níveis de corte para PAS e PAD foi de $\geq 140 \text{ mmHg}$ e $\geq 90 \text{ mmHg}$, respectivamente, e para glicemia de jejum elevada foi $7,0 \text{ mmol/l}$.</p> <p>Foram analisados três tipos de informação: a presença de componentes individuais da SM em participantes obesos em cada estudo de coorte; o número e a porcentagem de critérios de SM atendidos em participantes obesos em cada coorte; e o número e a porcentagem de indivíduos que preenchem os critérios para serem obesos metabolicamente saudáveis em diferentes faixas etárias.</p>	<p>A prevalência de obesidade foi maior entre as mulheres, do que em homens, em todas as populações.</p> <p>A pressão arterial elevada foi o fator que mais contribuiu para SM e o mais prevalente dentre os dez estudos, com variação de 60% a 85% entre os indivíduos. Em contrapartida houve variações consideráveis de glicemia e colesterol HDL.</p> <p>Em todas as dez coortes, um total de 3.387 participantes obesos (12%) não apresentavam anormalidades metabólicas e nenhum diagnóstico prévio de DCV de acordo com a definição estrita de SM e definido pelo fenótipo ObMS.</p> <p>A tendência para uma porcentagem mais elevada de ObMS nas mulheres em comparação com os homens foi evidente em quase todos os estudos. Esta diferença entre os sexos foi mais aparente na coorte NCDS, na qual 28,4% das mulheres obesas eram metabolicamente saudáveis em comparação com 9% dos homens obesos com o mesmo fenótipo.</p> <p>Foi observado uma redução na prevalência de ObMS, com o aumento da idade, independente do sexo e da definição de SM.</p>
--	---	---	---

Fonte: elaborado pelas autoras.

4. DISCUSSÃO

A obesidade é uma complexa condição multifatorial e que exibe uma considerável variação de fenótipos. Enquanto a obesidade é comumente associada ao maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de anormalidades metabólicas, alguns indivíduos parecem ter um perfil metabólico “saudável” e demonstrar pressão arterial, perfis lipídicos e sensibilidade à insulina favoráveis, sendo, então, considerados obesos metabolicamente saudáveis.

Atualmente não existe uma definição padrão de ObMS, e mais de trinta diferentes definições já foram encontradas na literatura e utilizadas em diferentes estudos (REY-LÓPEZ et al., 2014).

O índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² foi o principal indicador de obesidade. No que diz respeito a saúde metabólica, a maioria dos estudos se baseiam em quatro critérios de acordo com o Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (2022): pressão arterial, HDL-c, triglicerídeos e glicose plasmática, considerando o estado de saúde metabólica quando o indivíduo apresenta ≤ 1 dos critérios citados. Os estudos que incluem como critério a circunferência de cintura passam a considerar o estado de saúde metabólica quando o indivíduo apresenta ≤ 2 fatores de risco. Aqueles estudos que não incluem a circunferência de cintura aumentada como fator de risco, argumentam a colinearidade deste critério com o IMC (ADAIR et al., 2021; ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2018; ELÍAS-LÓPEZ et al., 2021; KOUVARI et al., 2023).

Entretanto, outros critérios foram incluídos nos estudos analisados nesta revisão: concentração da proteína-C reativa, teste de tolerância oral à glicose, índices de resistência à insulina como o HOMA-IR, hemoglobina glicada e insulina. Em alguns estudos, também foram incluídos como fatores de riscos, pacientes que já faziam o uso de medicação para tratamento de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão ou dislipidemia.

A heterogeneidade de definições traz limitações ao estudo da obesidade metabolicamente saudável, uma vez que torna os resultados e conclusões difíceis de serem interpretados e comparados entre os estudos.

No estudo longitudinal realizado por ACHILIKE et al. (2015), a fim de evitar o potencial de viés devido à classificação incorreta, foram geradas definições alternativas de ObMS e obesidade metabolicamente não saudável. No início do estudo foram classificados com ObMS os indivíduos obesos com ≤ 1 anormalidade metabólica e, em seguida, foi adotada uma definição alternativa, onde indivíduos obesos sem resistência à insulina (HOMA-IR nos três quartis inferiores) eram considerados metabolicamente saudáveis. Neste estudo, os resultados pareceram ser semelhantes utilizando definições alternativas do fenótipo metabólico saudável.

No que diz respeito à saúde pública, tornar-se difícil mensurar a prevalência da ObMS. Apesar de diferenças relacionadas ao desenho do estudo, como etnia, geografia, tamanho da amostra e fatores ambientais e genéticos, as diferenças nos critérios utilizados pelos estudos para classificar a saúde metabólica na obesidade, pode ser a provável causa de tamanha disparidade.

Ademais, em alguns estudos, mesmo pessoas com tolerância diminuída à glicose, diabetes mellitus tipo 2 ou histórico de DCV foram consideradas metabolicamente saudáveis porque não apresentavam um número suficiente de anomalias metabólicas determinadas para serem identificadas com ObMS (SMITH; MITTENDORFER; KLEIN, 2019a) .

Como consequência, é provável que pessoas relatadas como obesos metabolicamente saudáveis, muitas vezes não são verdadeiramente saudáveis e, apenas, apresentam menos fatores de risco cardiometabólicos do que aquelas definidas como “não saudáveis”.

Se torna, então, importante ressaltar que a atual epidemia da obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública deste século, devido à sua associação com o aumento do risco de desenvolvimento de SM, DM2 e DCV, entre outras condições crônicas, levando ao aumento do risco de morte prematura e maior mortalidade por todas as causas (PHILLIPS, 2016)

Inicialmente considerada uma condição estática, estudos que analisam o que ocorre com os indivíduos obesos e metabolicamente saudáveis ao longo do tempo são de extrema importância no que diz respeito à prevenção e tratamento da obesidade. Os estudos selecionados nesta revisão narrativa sugerem que a ObMS pode progredir para o fenótipo

não saudável da doença e conferir riscos de desenvolver múltiplas anormalidades metabólicas.

De acordo com a revisão sistemática de SMITH; MITTENDORFER; KLEIN (2019), os estudos longitudinais sugerem que aproximadamente 30% a 50% das pessoas classificadas com ObMS migram para o estado não saudável da obesidade depois de 4 a 20 anos de acompanhamento.

O estudo longitudinal *San Antonio Heart Study* mostrou que quase metade (47,6%) dos indivíduos com ObMS no início do estudo transitaram para a obesidade metabolicamente não saudável ao longo do tempo de acompanhamento (média de 7,8 anos) (ACHILIKE et al., 2015). Resultados similares foram obtidos pelo estudo de coorte realizado na cidade de Framingham em Massachusetts (EUA), em que a probabilidade de em 4 anos os participantes com ObMS se tornarem metabolicamente não saudáveis foi de 43% em mulheres e 48% em homens. O fenótipo ObMS pareceu ser o subfenótipo da obesidade mais sujeito a alterações ao longo do tempo (ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2018).

Quando comparados ao fenótipo de adultos saudáveis e não obesos, aqueles que apresentam ObMS apresentam uma probabilidade quatro vezes maior de fazer a transição para um estado não saudável. Ao longo de 8 anos de acompanhamento, 44,5% dos adultos obesos saudáveis transitaram para um estado não saudável, em comparação a 22% dos adultos saudáveis e não obesos (HAMER et al., 2015).

Em geral, a obesidade metabolicamente saudável é mais comum em mulheres que em homens (CAMHI et al., 2019; ELÍAS-LÓPEZ et al., 2021; VAN VLIET-OSTAPTCHOUK et al., 2014). Os homens parecem ser mais propensos a adquirir múltiplas anormalidade metabólicas com o desenvolvimento da obesidade do que as mulheres (ACHILIKE et al., 2015). Ademais, a ObMS parece ser mais prevalente em indivíduos jovens (ELÍAS-LÓPEZ et al., 2021; VAN VLIET-OSTAPTCHOUK et al., 2014) e em indivíduos com maior nível de escolaridade (ELÍAS-LÓPEZ et al., 2021)

Entretanto, foram identificadas algumas limitações nos estudos que avaliam a estabilidade da ObMS ao longo do tempo: (i) os participantes já serem obesos no início do estudo, tornando desconhecida a duração da obesidade e também dos fenótipos metabolicamente saudáveis ou não, (ii) alguns estudos com tempo de acompanhamento

inferior a 10 anos com uma única avaliação dos critérios metabólicos, (iii) estudos com tempo de acompanhamento superior a 10 anos, porém com grande espaçamento entre os exames e avaliações. As limitações identificadas dificultam o estabelecimento de uma trajetória dos fenótipos ao longo do tempo e a determinação de em que momento ocorre a transição do estado metabólico saudável para o não-saudável.

Desta forma, a caracterização dos fatores que distinguem aqueles indivíduos obesos que transitam do estado saudável para o não saudável daqueles que permanecem na ObMS estável, pode revelar potenciais alvos de intervenção. Segundo ACHILIKE et al. (2015) indivíduos que realizaram a transição entre fenótipos eram mais velhos, tinham maior adiposidade (aumentos maiores de IMC e circunferência de cintura) e maior declínio do HDLc.

No estudo realizado por HAMER et al. (2015) uma maior proporção de indivíduos com ObMS estável apresentaram níveis basais de HDLc mais elevados. Além disso, é interessante que, ao longo do estudo, aqueles obesos que progrediram para o estado não saudável aumentaram a circunferência de cintura, embora não tenham aumentado o IMC.

Além do declínio do HDLc, do sexo (masculino) e da idade (indivíduos mais jovens), outros fatores foram associados ao maior risco de progressão do estado saudável para não saudável, como o número de gravidez, status socioeconômico, histórico de obesidade na infância e uma dieta com ingestão de carboidratos >60% da dieta. Enquanto, perda de > 5% do peso, atividade física, consumo de vegetais > 2 dias por semana e HOMA2-S > 80% foram associados ao menor risco de progressão (ELÍAS-LÓPEZ et al., 2021).

Alguns autores levantam a hipótese de que a ObMS simplesmente reflete a estratificação da obesidade por diferentes níveis de exposição, onde o risco aumentado pode estar relacionado a um início mais precoce da obesidade, gravidade e/ou duração da obesidade (MCEVOY; BLAHA; NASIR, 2011; ZAMRAZILOVA et al., 2016).

A importância de classificar com maior precisão os diferentes fenótipos da obesidade não pode ser negligenciada, entretanto, é preciso considerar também que descrever a obesidade como saudável pode ser um conceito controverso, uma vez que, apresentar um perfil metabólico saudável não isenta o indivíduo de riscos para a saúde, podendo,

inclusive, levá-lo a não buscar medidas preventivas e mudanças do estilo de vida necessárias.

As chances de desenvolver múltiplas anormalidades metabólicas durante um acompanhamento médio de 7,8 anos foi de 2,26 vezes maiores em participantes obesos, em comparação com participantes não obesos (ACHILIKE et al., 2015)

Indivíduos com ObMS tiveram maior chance de desenvolver DCV subclínica, diabetes e hipertensão quando comparados aos indivíduos não obesos e saudáveis. Quando comparados aos indivíduos obesos e não saudáveis, aqueles com ObMS apresentaram menor risco de desenvolver diabetes e DCV, mas riscos semelhantes de mortalidade cardiovascular, hipertensão e mortalidade por todas as causas (ECHOUFFO-TCHEUGUI et al., 2018)

A revisão sistemática por meta-análise realizada por ZHENG; ZHOU; ZHU (2016), que analisou 22 estudos prospectivos, corrobora com a associação positiva entre ObMS e risco DCV aumentado quando comparado aos indivíduos saudáveis e de peso adequado. Entretanto, a ObMS não foi associada a maior risco de morte por todas as causas.

Ademais, de acordo com a OMS, a definição de saúde é bem mais ampla que somente o estado metabólico de um indivíduo, sendo, portanto, o estado de mais completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de enfermidades. Em 1984, foi disseminada uma proposta de política em saúde pública denominada de “promoção à saúde”, que constituiu um novo paradigma que vai além do tratamento de doenças e visa a melhoria da qualidade de vida da população.

O estudo de coorte realizado por LOPEZ-GARCIA et al. (2017) avaliou a qualidade de vida de indivíduos classificados a partir do IMC e do estado metabólico. Foi aplicado aos participantes o questionário SF-12 que avalia 8 diferentes dimensões de influência sobre a qualidade de vida: função física, aspecto físico, dor, saúde geral, vitalidade, função social, aspecto emocional e saúde mental. A qualidade de vida é mensurada a partir dos escores físicos (PCS) e mentais (MCS), que podem variar numa escala de zero a cem, sendo os escores maiores associados a melhores níveis de qualidade de vida. Indivíduos com sobrepeso não saudáveis, com obesidade não saudável e com obesidade saudável tiveram os piores escores de qualidade de vida medidos pelo PCS. A obesidade ou

sobrepeso não foram associados a não foi associada escore MCS, independente do estado metabólico.

A má saúde metabólica, independente do IMC, foi associada a maiores sintomas depressivos, enquanto um pior curso de sintomas depressivos ao longo do tempo foi observado naqueles com obesidade e problemas de saúde metabólica (HINNOUHO et al., 2017).

Indivíduos obesos com um perfil metabólico favorável têm um risco ligeiramente aumentado de sintomas depressivos em comparação a não obesos, mas o risco é maior quando a obesidade é combinada com um perfil metabólico adverso. Estas descobertas sugerem que a obesidade metabolicamente saudável não é uma condição completamente benigna em relação ao risco de depressão (JOKELA et al., 2014)

Sendo assim, a obesidade é um problema de saúde pública de grande complexidade e com interação de determinantes biológicos, ambientais, sociais e genéticos.

O conhecimento da existência de diferentes subfenótipos da obesidade traz a possibilidade de identificar novos alvos comportamentais e biológicos que possam contribuir para o desenvolvimento de intervenção e estratégias de tratamento e prevenção baseadas na estratificação de risco. Apenas a classificação da obesidade pelo IMC não é suficiente para identificar o estado de saúde metabólica do indivíduo, bem como os potenciais riscos e complicações à saúde.

Entretanto, diante da tamanha importância do tema no que diz respeito à saúde pública e à atual epidemia da obesidade, se faz necessária uma definição e estabelecimento de critérios mais rigorosos, universalmente aceitos, a fim de identificar com maior precisão aqueles indivíduos com obesidade metabolicamente saudável. Os resultados dos estudos ainda são muito heterogêneos no que se refere a definição, duração, estabilidade, incidência e complicações clínicas da ObMS, bem como dos fatores que levam um indivíduo obeso a transitar para um estado metabólico não saudável.

5. CONCLUSÃO

Embora, a obesidade metabolicamente saudável pareça exercer um efeito protetor no desenvolvimento de complicações metabólicas, a literatura indica que uma parcela dos indivíduos com ObMS estará mais propensa a migrar para o estado não saudável da obesidade.

Ademais, dada as controvérsias ainda sobre o tema na literatura científica, o termo obesidade metabolicamente saudável não deve ser utilizado de maneira banalizada, desmotivando o indivíduo obeso à mudança comportamental em busca de um estilo de vida saudável, afinal, saúde é um termo mais amplo que a ausência de enfermidades.

Portanto, se faz necessários maiores estudos acerca dos subfenótipos da obesidade com o objetivo de desenvolvimento de políticas públicas e de novas diretrizes que tornem o tratamento e a prevenção da obesidade mais eficazes e individualizados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHILIKE, I. et al. Predicting the development of the metabolically healthy obese phenotype. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 2, 2015.

ADAIR, K. E. et al. Metabolic Health, Obesity, and Cardiovascular Disease: 2015–2016 National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 361, n. 2, 2021.

ANDRES, R. **Effect of obesity on total mortality. International Journal of Obesity**, 1980.

BEH, S. **Is metabolically healthy obesity a useful concept? Diabetic Medicine**, 2019.

CAMHI, S. M. et al. Duration and stability of metabolically healthy obesity over 30 years. **International Journal of Obesity**, v. 43, n. 9, 2019.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite *. **Rev Bras Clin Med São Paulo**, v. 9, n. 2, 2011.

ECHOUFFO-TCHEUGUI, J. B. et al. Natural History of Obesity Subphenotypes: Dynamic Changes over Two Decades and Prognosis in the Framingham Heart Study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 104, n. 3, 2018.

ELÍAS-LÓPEZ, D. et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 21, n. 1, 2021.

HAMER, M. et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: The English Longitudinal Study of Ageing. **European Journal of Endocrinology**, v. 173, n. 5, 2015.

HINNOUHO, G. M. et al. Metabolically healthy obesity and depressive symptoms: 16-year follow-up of the Gazel cohort study. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, 2017.

JOKELA, M. et al. Association of metabolically healthy obesity with depressive symptoms: Pooled analysis of eight studies. **Molecular Psychiatry**, v. 19, n. 8, 2014.

KLEIN, S.; WADDEN, T.; SUGERMAN, H. J. AGA technical review on obesity. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 882–932, 2002.

KOUVARI, M. et al. Metabolically Healthy Overweight and Obesity, Transition to Metabolically Unhealthy Status and Cognitive Function: Results from the Framingham Offspring Study. **Nutrients**, v. 15, n. 5, 2023.

LOPEZ-GARCIA, E. et al. Metabolically healthy obesity and health-related quality of life: A prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 3, 2017.

MCEVOY, J. W.; BLAHA, M. J.; NASIR, K. “Metabolically benign” obesity: A wolf in sheep’s clothing. **Atherosclerosis**, 2011.

PEPE, R. B. et al. **Position statement on nutrition therapy for overweight and obesity: nutrition department of the Brazilian association for the study of obesity and metabolic syndrome (ABESO—2022)**. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, 2023.

PHILLIPS, C. M. **Metabolically Healthy Obesity: Personalised and Public Health Implications**. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 2016.

REY-LÓPEZ, J. P. et al. **The prevalence of metabolically healthy obesity: A systematic review and critical evaluation of the definitions used**. **Obesity Reviews**, 2014.

SMITH, G. I.; MITTENDORFER, B.; KLEIN, S. **Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies**. **Journal of Clinical Investigation**, 2019a.

SMITH, G. I.; MITTENDORFER, B.; KLEIN, S. **Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies**. **Journal of Clinical Investigation** American Society for Clinical Investigation, , 1 out. 2019b.

SPEAKMAN, J. R. **WALTHAM International Science Symposium: Nature, Nurture, and the Case for Nutrition Obesity: The Integrated Roles of Environment and Genetics 1,2J. Nutr.** [s.l: s.n.].

STEFAN, N. et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 15, 2008.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, 2002.

VAN VLIET-OSTAPTCHOUK, J. V. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: A collaborative analysis of ten large cohort studies. **BMC Endocrine Disorders**, v. 14, 2014.

ZAMRAZILOVA, H. et al. Cardiometabolic health in obese adolescents is related to length of obesity exposure: A pilot study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 8, 2016.

ZHENG, R.; ZHOU, D.; ZHU, Y. **The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: A systematic review and meta-analysis.** **Journal of Epidemiology and Community Health**, 2016.