

É Possível Evitar a Recuperação do Peso após o Emagrecimento?

Is it possible to avoid weight regain after getting thinner?

¹ Simone Peccin

¹ Membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Endocrinologia Regional Sul

Não há conflitos de interesse.

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica progressiva e recidivante, e alcança proporções de epidemia global. É uma causa prevenível e tratável de aumento de mortalidade precoce, entretanto, na maior parte dos casos, alcança apenas sucesso temporário. O emagrecimento em pessoas obesas provoca aumento persistente dos hormônios orexígenos e redução dos sacietógenos, o que leva a um contínuo aumento da fome e redução do gasto de energia corporal. No ambiente obesogênico atual, este desequilíbrio metabólico provoca recidiva da obesidade. O foco do tratamento da obesidade deve estar na manutenção do peso reduzido, com a escolha de dietas com maior teor de proteínas, exercício intenso frequente e uso de associações de medicamentos que se contraponham à adaptação metabólica que se manifesta com o emagrecimento.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade; Tratamento; Recuperação do Peso.

SUMMARY

Obesity is a chronic disorder with a progressive and relapsing profile, and it has reached epidemic global proportions. It is a preventable and treatable cause of increased early mortality, however, in most of cases, it reaches only transitory success. When obese people lose weight, orexigen hormones increase and sacietogen ones decrease, causing a persistent increase in hunger and a decrease in body energy expenditure. In a obesogenic environment, this metabolic imbalance causes obesity relapse. The obesity treatment must focus in hyperproteic diets, intensive and frequent exercise and a combination of drugs that counteract the compensatory mechanisms present in who have lost weight.

KEY WORDS: Obesity; Treatment; Weight regain.

A taxa mundial de obesidade atual é o dobro da que era observada em 1980 e provoca mais mortes do que a desnutrição⁽¹⁾. No Brasil, mais de 50% dos adultos estão acima do peso. Essa taxa aumentou 23% nos últimos 10 anos e é mais acentuada em pessoas com baixo poder aquisitivo⁽²⁾. O excesso de peso está associado ao diabetes, hipertensão, doença cardiovascular e alguns tipos de câncer, e aumenta o risco de morte prematura e redução da

qualidade de vida⁽¹⁾. É uma causa prevenível e tratável desses eventos, entretanto, ainda é raro encontrar na literatura discussões sobre a manutenção do peso reduzido.

A obesidade pode ser definida como uma doença crônica de caráter progressivo e recidivante⁽³⁾. Dessa forma, a maior parte das pessoas que apresentam excesso de peso e procuram atendimento médico para reduzi-lo já tiveram algum grau de su-

cesso em tratamentos anteriores⁽⁴⁾. Existem diversas intervenções disponíveis, mas elas são apenas transitoriamente efetivas. Alguns achados são recorrentes na literatura: a redução de peso ocorre somente nos primeiros três a seis meses; menos de 20% dos pacientes consegue reduzir 10% do peso e mantê-lo em um ano; cerca de 30 a 40% do peso é recuperado ainda no primeiro ano; e a maioria dos pacientes recupera todo o peso em três a cinco anos⁽⁵⁾.

Até recentemente as causas do fracasso do emagrecimento a longo prazo não eram bem conhecidos, e, equivocadamente, ainda hoje os pacientes obesos são culpados pela sua condição e pela recidiva. Assim, serão descritos alguns mecanismos neuroendócrinos de controle do peso corporal, adaptações fisiológicas que ocorrem com o emagrecimento e opções terapêuticas que podem ser utilizadas para contrapor essas adaptações.

O controle do balanço energético é realizado pelo sistema nervoso central por meio de conexões neuroendócrinas, em que hormônios periféricos circulantes sinalizam neurônios especializados do hipotálamo sobre os estoques de gordura do organismo e induzem respostas apropriadas para a manutenção da estabilidade desses estoques⁽⁶⁾. Existem duas subpopulações de neurônios localizadas no núcleo arqueado do hipotálamo. A primeira expressa a proopiomelanocortina (POMC) e é estimulada por hormônios sacietógenos, como a Leptina, produzida pelas células adiposas, e pela Colecistoquinina, Peptídeo YY e Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (GLP1), produzidos no trato gastrointestinal e provocam resposta de saciedade e aumento do gasto de energia. A segunda sintetiza principalmente a Proteína Relacionada ao Agouti (AgRP), é estimulada pela Grelina (hormônio orexígeno produzido no fundo gástrico) e inibida pela Leptina e outros hormônios sacietógenos, e leva ao aumento da fome e a redução do gasto de energia^(7,8).

Em estudos em animais, foi observado que, com o aumento da gordura corporal, o aumento da leptina provoca redução da fome e aumento do gasto de energia. Nos seres humanos obesos isso não acontece. Mesmo com níveis séricos muito elevados de leptina, não há resposta catabólica. Assim, a obesidade humana é considerada um quadro de resistência central à ação da leptina⁽⁸⁾. O mecanismo dessa condição foi estudado em animais expostos a excesso de calorias e/ou dieta hiperlipídica. Observou-se um processo inflamatório no hipotálamo e inibição da resposta sacietógena da leptina, com

consequente hiperfagia e obesidade⁽⁹⁾. Em humanos obesos, a presença de gliose no hipotálamo e de marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano também sugerem que alterações inflamatórias das vias sacietógenas hipotalâmicas sejam responsáveis pela resistência à leptina. Dessa forma, o caráter crônico da obesidade parece surgir a partir da redução da resposta sacietógena do hipotálamo aos hormônios sinalizadores. Assim, os estímulos orexígenos predominam, e perpetuam o aumento de peso.⁽¹⁰⁾

Em indivíduos que mantêm o peso ao longo do tempo, existe um equilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto de energia, ou seja, existe um *set-point* energético, mesmo em indivíduos obesos⁽¹¹⁾. Em um tratamento para redução de peso, é provocada uma mudança no equilíbrio energético, por meio de uma restrição calórica associada ou não ao aumento do gasto de energia. A redução do peso corporal provoca mudanças compensatórias agudas e profundas nos níveis circulantes de leptina, o que provoca redução do gasto de energia e aumento do apetite. Os hormônios sacietógenos peptídeo yy, colecistoquinina e amilina reduzem quando comparados ao período anterior à redução do peso, o que intensifica o efeito orexígeno. Como consequência, a sensação de fome aumenta neste período⁽¹²⁾.

Adicionalmente, ocorre uma profunda redução do gasto total de energia em pessoas que emagreceram, maior do que a redução prevista da massa muscular. Se compararmos indivíduos com massa muscular e peso semelhantes, aqueles que apresentavam sobrepeso previamente tinham Gasto Energético Total inferior aos indivíduos que mantinham seu peso estável. Esta redução dá-se principalmente às custas da redução do metabolismo não-basal⁽¹³⁾.

Os fenômenos adaptativos à redução de peso têm longa duração. Tanto as alterações hormonais quanto a redução do gasto de energia permaneceram por pelo menos um ano, período de observação dos estudos^(12,13). Estes mecanismos seriam vantajosos para pessoas magras em locais com escassez de alimentos, mas atualmente são prejudiciais, já que a grande quantidade de alimentos densos em energia e a possibilidade de não fazer atividade física são poderosos estímulos obesogênicos. Assim, o indivíduo que reduz peso precisa superar todas essas adaptações ao longo do tempo para não recuperar o peso, e a elevada taxa de recidiva não é surpreendente. Além disso, a ativação destas respostas

coordenadas em pessoas que permanecem obesas após terem reduzido o peso reforçam a visão de que existe um *set-point* elevado de peso e que os esforços para a redução do peso abaixo daquele ponto são geralmente infrutíferos⁽¹²⁾.

A cirurgia bariátrica apresenta um efeito bem documentado nos efeitos dos hormônios reguladores do apetite, fome, peso corporal, diabetes e mortalidade. Entretanto, ela não é a solução para a maior parte das pessoas⁽¹⁴⁾.

Assim, a redução de peso deve ser um trabalho colaborativo, em que médicos e pacientes unem seus esforços para ter sucesso a longo prazo. É necessária a implementação gradual de estratégias que se contraponham às respostas biológicas obesogênicas que surgem no decorrer do tratamento, sejam elas intervenções dietéticas, comportamentais e/ou medicamentosas⁽¹⁵⁾.

Indivíduos que mantiveram mais de 10% do peso reduzido por mais de sete anos utilizaram mais estratégias comportamentais para controlar a ingestão de alimentos, praticavam atividade física moderada a intensa três vezes por semana ou mais e pesavam-se pelo menos uma vez por semana, quando comparados àqueles que não mantiveram o peso⁽¹⁶⁾. Estudos prospectivos confirmam que estratégias comportamentais como a automonitoração, controle de estímulos e prevenção de recaídas são as mais eficientes para a manutenção do peso⁽¹⁷⁾.

Dietas com teor de proteínas maior do que 0,8 g/kg/dia provocaram maior redução de gordura corporal, menor redução de massa magra e taxa metabólica basal mais elevada do que as dietas normoproteicas, em estudos com mais de 12 semanas de duração⁽¹⁸⁾. Estes achados foram confirmados em outras metanálises, que também encontraram o uso de medicamentos antiobesidade como fator de manutenção do peso reduzido⁽¹⁹⁾.

Alguns medicamentos tiveram a sua eficácia avaliada de forma randomizada e controlada em estudos que, em conjunto com intervenção dietética e comportamental, avaliavam a manutenção de peso em períodos mais prolongados. A sibutramina utilizada de forma contínua ou intermitente ao longo do tempo permitiu maior redução e evitou a elevação do peso em períodos de até dois anos^(20,21). Da mesma forma, o topiramato e o orlistat também tiveram sucesso em estudos de longo prazo, quando comparados ao placebo^(22,23).

Mais recentemente, foi observado que o uso de liraglutide na dose de 3 mg permitiu uma redução

adicional do peso e preveniu a recidiva quando utilizado por mais de 1 ano⁽²⁴⁾. A liraglutide não é ainda aprovada no Brasil para tratamento de obesidade, somente a apresentação da droga com dose até 1,8 mg, utilizada para o tratamento do diabetes. Outra medicação ainda não disponível no Brasil, a associação entre Topiramato e Fentermina de Liberação Controlada demonstrou maior redução e manutenção de peso quando comparada ao placebo em um estudo de 2 anos⁽²⁵⁾.

As combinações de medicamentos para obesidade com diferentes mecanismos de ação oferecem a perspectiva de superar os mecanismos contrarregulatórios que se manifestam com o emagrecimento. Elas também permitem a prescrição de doses menores de cada medicamento, minimizando efeitos adversos⁽²⁶⁾. Combinações de medicações de uso *off-label* são frequentemente utilizadas. Na Inglaterra, 65% dos médicos especialistas em obesidade afirmavam prescrever estas combinações⁽²⁷⁾. Apesar de, infelizmente, poucos estudos avaliarem a sua segurança e eficácia a longo prazo, os ensaios clínicos com maior probabilidade de sucesso são aqueles realizados com combinações de medicamentos, que a taxa de sucesso no estudo em 10 vezes⁽²⁸⁾.

Apesar de contarmos com vários recursos disponíveis, ainda precisamos de novas drogas e de ensaios clínicos que avaliem a segurança e eficácia da associação dos medicamentos disponíveis no mercado. Acima de tudo, o foco do tratamento da obesidade deve estar na manutenção do peso reduzido, com a escolha de dietas com maior teor de proteínas, exercício intenso frequente e uso de associações de medicamentos que se contraponham à adaptação metabólica que se manifesta com o emagrecimento.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Obesity and Overweight. Fact Sheet 311, 2015.
2. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Vigilatel Brasil 2014.
3. Ministério da Saúde. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Obesidade. Cadernos de atenção básica, 38. Ministério da saúde, Brasil, 2014.
4. Kraschnewski JL, Boan J, Esposito J, Sherwood NE, Lehman EB, Kephart DK, Sciamanna CN. Long term weight loss maintenance in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 1644–1654.

5. Weiss EC, Galuska DA, Kettel Khan L, Gillespie C, Serdula MK. Weight regain in U.S. adults who experienced substantial weight loss, 1999–2002. *Am J Prev Med* 2007; 33: 34–40.
6. Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 745–755.
7. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9: 584–597.
8. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE, Schwartz MW. Hypothalamic Inflammation: Marker or Mechanism of Obesity Pathogenesis? *Diabetes* 2013; 62: 2629–2634.
9. Velloso LA, Schwartz LW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity *J Obes (Lond)*. 2011 35(12): 1455–1465.
10. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao T et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012; 122(1): 153–162.
11. MacLean PS, Bergouignan A, Cornier MA, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301(3): R581–R600.
12. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N Engl J Med* 2011;365:1597–604.
13. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* 2008;88:906–12.
14. Ochner CN, Tsai AG, Kushner RF, Wadden TA. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(4): 227–304.
15. MacLean OS, Wing RR, Davidson T, Epstein L, Goodpaster B, Hall KD, Levin BE, et AL. NIH Working Group Report: Innovative Research to Improve Maintenance of Weight Loss. *Obesity* 2015;23(1): 7–15.
16. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Hillf JO. Behavioral Strategies of Individuals Who Have Maintained Long-Term Weight Losses. *Obesity Research* 1999; 7 (4): 334–341.
17. Butryn ML, Clark VL, Coletta MC. Behavioral approaches to the treatment of obesity. In: Akabas SR, Lederman SA, Moore BJ, editors. *Textbook of Obesity: Biological, Psychological and Cultural Influences*. John Wiley & Sons, 2011: 253–272.
18. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Clin Nutr* 2012;96:1281–98.
19. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:14–23.
20. Krause WA. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286(11):1331–1339.
21. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*. *Lancet.* 2000;356(9248):2119–25.
22. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, Guy-Grand B, Carruba M, Levy B, Sun X, Fitchet M. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res.* 2004; 12(10):1658–69.
23. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbürger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):235–42.
24. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes.* 2013; 37(11): 1443–51.
25. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, Schwierts M, Day WW, Bowden CH. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95(2):297–308.
26. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. *JAMA.* 2014; 311(1): 74–86.
27. Hendricks EJ, Rothman RB, Greenway FL. How physician obesity specialists use drugs to treat obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1730–5.
28. Hussain HT, Parker JL, Sharma AM. Clinical trial success rates of anti-obesity agents: the importance of combination therapies. *Obesity reviews* (2015) 16: 707–714.

Recebido em 01/12/2015

Revisado em 20/01/2016

Aceito em 08/03/2016

Autor correspondente

Simone Peccin

Rua Mostardeiro, 157 cj 705 - Porto Alegre - RS

90430001 - Brasil

Fone: (51) 33462441 - (51) 99617617;

Email: s.peccin@hotmail.com