

Abeso



Adolescentes

- Broncoespasmo Induzido pelo Exercício em Obesos
- Cuidados para Prevenir Obesidade e TA

A Relação entre Microbiota Intestinal e Obesidade

A ABESO está oferecendo
um serviço dentro do seu portal

WEBPAGES PARA SÓCIOS!

www.abeso.org.br/seunome

Mesmo estando dentro do Portal ABESO, a .webpage terá endereço próprio, que pode ser acessada de qualquer parte através da WEB, como uma página comum, com endereço semelhante a este www.abeso.org.br/seunome

Essa webpage é pessoal e oferecida para que o sócio possa divulgar seu trabalho, cadastrando seus dados profissionais, como: especialidade, endereço do seu consultório/clínica, locais onde trabalha, experiência, incluindo seu mini-curriculum, lista de convênios que atende ou não, link para e-mail, sua foto ou do seu consultório/clínica.

o sócio terá direito a um link associado ao seu nome para a sua webpage, na Lista de Associados, onde o visitante poderá fazer uma busca por Nome/Cidade/Especialidade, encontrando maiores informações do seu trabalho.

Esse serviço está disponível com um custo acessível.

Saiba mais acessando o link

www.abeso.org.br/webpages.htm

ou enviando um email para webmaster@abeso.org.br

Dia onze de outubro...

Saiu a decisão da ANVISA. Serão suspensos os registros dos medicamentos anorexígenos catecolaminérgicos e a prescrição da sibutramina vai ser mais restrita, com revisão do seu registro em um ano. O aspecto positivo é o fato de ter ficado no mercado, ainda que por prazo limitado, a medicação mais utilizada, com estudos longos sobre eficácia e segurança. Por outro lado, aqueles pacientes que têm contraindicação para seu uso, têm efeitos colaterais, não respondem à medicação ou, ainda, que não têm recursos financeiros para comprar o único medicamento sem ação central, ficarão sem opção terapêutica. Não existem fatos novos que justifiquem, neste momento, a retirada dos medicamentos catecolaminérgicos, há 50 anos nos mercados brasileiro e mundial.

A fentermina, cujo mecanismo é idêntico ao da dietilpropiona, é o anorexígeno mais utilizado nos EUA. No Congresso Americano de Obesidade deste ano, realizado no início deste mês, foram discutidos estudos atestando sua eficácia e a ausência de dependência química do produto. Além disto, sua associação com o topiramato vai ser resubmetida ao FDA, com grande chance de aprovação. A decisão da ANVISA não foi baseada em dados técnicos.

Uma pequena amostra do que teremos pela frente foi a corrida às farmácias para compra do antidiabético liraglutide, para uso em obesidade sem diabetes (uso *off label*). A migração para tratamentos alternativos e *off label* é inevitável. O aumento

de cirurgias bariátricas desnecessárias também ocorrerá.

No ambicioso plano do governo brasileiro de enfrentamento de doenças crônicas não transmissíveis, a obesidade vai ser combatida apenas com incentivo às medidas de mudança de estilo de vida. Medidas que são importantes e devem ser implantadas urgentemente, mas são essencialmente preventivas. Medicamentos serão fornecidos gratuitamente para diabetes, hipertensão, câncer, hipertensão arterial e dislipidemias.

Hoje, um em cada dois brasileiros tem excesso de peso. Sem qualquer comorbidade, a mortalidade de um indivíduo com sobrepeso é quase 20% maior do que em indivíduos magros. Todas as doenças não relacionadas diretamente à obesidade são mais difíceis de serem diagnosticadas e tratadas nos indivíduos com excesso de peso (incluindo neoplasias, infecções, cirurgias etc). As complicações mais graves, como o diabetes, as dislipidemias e as doenças cardiovasculares, aparecem com a duração e agravamento do quadro de excesso de peso, aumentando exponencialmente a morbimortalidade.

A obesidade não é considerada doença crônica por nossos governantes (apesar de no discurso dizerem que é!). É considerada como fator de risco intermediário - como o tabagismo, o sedentarismo, o consumo de alimentos gordurosos e álcool - para o desenvolvimento de doenças crônicas (diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares). Com a postura atual do governo, somen-



Foto: Celso Pupo

te quando os obesos desenvolverem hipertensão, diabetes ou enfartarem poderão ser gratuitamente tratados de suas comorbidades. E o que será daqueles com osteoartrose, apneia do sono, infertilidade, esteatohepatite, doenças que não matam com tanta frequência como as doenças cardiovasculares, mas pioram de forma importante a qualidade de vida? E o que será daqueles nos quais a redução de peso pode prevenir o aparecimento da maioria das complicações?

Os medicamentos antiobesidade não curam a doença. Mas auxiliam de forma inquestionável a aderência às mudanças de estilo de vida e à perda de peso.

O Conselho Federal de Medicina anunciou que entrará, junto com o Ministério Público, com uma ação liminar para suspender as medidas tomadas. É imperativo que defendamos a liberdade do médico na escolha do tratamento e o direito do paciente a ser tratado. Portanto a discussão ainda não terminou, mas não é o cenário que gostaríamos para marcar o Dia Nacional de Combate à Obesidade, 11 de outubro.

Rosana Radominski

Presidente da ABESO
Gestão 2010 – 2012
rosana.radominski@abeso.org.br

Bactérias Intestinais, BIE e Prevenção

Quem imaginaria que bactérias intestinais (bacteroidetes X firmicutes) pudessem estar implicadas na gênese da obesidade, no metabolismo energético, nos marcadores inflamatórios, na resistência à insulina e que passássemos a cogitar na mudança da flora intestinal como um possível tratamento para a obesidade. É o que nos mostra a nutricionista Alessandra Rodrigues em seu artigo sobre “Microbiota intestinal e sua possível relação com a obesidade”, sugerindo que a suplementação de Probióticos e Prebióticos possa trazer resultados benéficos ao indivíduo.

No artigo intitulado “Broncoespasmo Induzido pelo Exercício (BIE) em Adolescentes Obesos”, desenvolvido por professores e pesquisador da Universidade Federal do Paraná, no qual foram avaliados 80 adolescentes, conclui-se que a presença de excesso de peso não aumentou a frequência de BIE em adolescentes asmáticos e não asmáticos; entretanto, o excesso de peso em asmáticos contribuiu significati-

vamente para o aumento da intensidade e período de recuperação do BIE. Como em outras patologias, o obeso está sempre em desvantagem.

A Claudia Cozer e a Fernanda Pisciolaro concluem neste número o seu artigo sobre os cuidados para prevenir a obesidade e os transtornos alimentares em adolescentes. Na edição de número 51 foram abordadas três recomendações baseadas em resultados do projeto EAT (*Eating Among Teens*), desenvolvido pela Universidade de Minnesota, EUA. Nesta edição, completam as recomendações que podem fornecer ferramentas aos profissionais da saúde que trabalham com adolescentes, orientando-os a focarem menos no peso e mais em mudanças comportamentais que levem ao consumo de alimentos saudáveis e à prática regular de atividades físicas, que possam ser mantidas por toda a vida.

Boa leitura, um forte abraço,

Henrique Suplicy

Editor

editordarevista@abeso.org.br



Foto: Celso Pupo



DIRETORIA 2010-2011

Presidente: **Dra. Rosana Radominski**;
Vice-Presidente: **Dra. Leila Araújo**;
1º Secretário-Geral: **Dr. Alexander Benchimol**;
2º Secretária Geral: **Mônica Beyrutí**;
Tesorreira: **Claudia Cozer**.

SEDE

Rua: Mato Grosso, n.º 306 - cj. 1711
Higienópolis,
São Paulo, SP
CEP 01239-040
Tel.: (11) 3079-2298
Fax: (11) 3079-1732
E-mail: info@abeso.org.br

Secretária Executiva: Luciana Bastos
secretaria.luciana@abeso.org.br
Site: www.abeso.org.br.

Revista da ABESO

Editor: Dr. Henrique Suplicy

Equipe de Jornalismo: Informed

Redação: Rua do Catete, 311, sala 614,
Cep 22220-901
Rio de Janeiro, RJ. Tel/fax. (21) 2205-2430
e-mail: informed@informedjornalismo.com.br

Editora/Jornalista Responsável:

Elizabeth P. dos Santos (MTPS 12714 - RJ)

Projeto Gráfico e Diagramação: DoisC
Editoração Eletrônica e Fotografia
(celso@doisc.com.br)

Comercialização e Impressão: AC
Farmacêutica (acfarmaceutica@
acfarmaceutica.com.br) Tel.: (21) 3543-0770

Periodicidade: Bimestral;

Tiragem: 5 mil exemplares.

Os artigos publicados nesta revista espelham a opinião de seus autores, não necessariamente a da ABESO.

Microbiota Intestinal e sua Possível Relação com a Obesidade

Alessandra Rodrigues – Nutricionista, especialista em nutrição clínica pelo GANEP; Mestre em ciências da saúde pela FMUSP e nutricionista colaboradora do grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do HC/FMUSP.

Introdução

Não é novidade que a incidência da obesidade tem aumentado em todo mundo nos últimos anos e, para tanto, diversos tratamentos têm sido propostos.

Chama a atenção o fato de que em uma população de indivíduos com características similares, alguns parecem ser mais suscetíveis ao ganho de peso e à hiperglicemia induzida pela dieta que outros. Com isso, sugere-se que outros mecanismos que não relacionados ao genoma humano estejam envolvidos na fisiopatologia da obesidade.¹

Estudos recentes têm associado a microbiota intestinal ao estado inflamatório que ocorre na obesidade.²

A microbiota intestinal atualmente é considerada um “órgão microbiótico”, uma vez que o corpo humano abriga de 10 a 100 trilhões de microorganismos, o que soma pelo menos 10x o número de células do corpo humano e um genoma 100 a 150x maior que o genoma humano.³

A maior parte dessas bactérias encontra-se no cólon, onde sua concentração é de aproximadamente 10^{10} a 10^{12} UFC/ml. As cepas mais comumente encontradas são Bacteroides, Eubacterium, Bifidobacterium, Fusobacterium, Peptostreptococcus.^{4,5}

A evidência de que a composição da microbiota pode ser diferente em humanos magros e obesos reforçou a hipótese da influência da microbiota na fisiopatologia da obesidade.¹

1 – Composição da Microbiota Intestinal e Obesidade

Em 2005 Ley e colaboradores mostraram em seu estudo que camundongos ob/ob tinham em sua microbiota 50% menos bacterioidetes e maior proporção de firmicutes quando comparados a camundongos magros. Quando estes eram submetidos a dieta para perda de peso, a sua microbiota se tornava muito similar à dos camundongos magros.⁶ Em um estudo posterior se observou comportamento semelhante em humanos.⁷

Backhed e colaboradores demonstraram que camundongos convencionais têm maior quantidade de gordura que camundongos “*germ-free*” (sem microbiota), apesar de terem uma ingestão calórica 30% menor e um metabolismo de repouso maior, o que evidencia um papel importante da microbiota no metabolismo energético desses animais.⁸

Posteriormente, foi demonstrado que a colonização desses camundongos “*germ-free*” com microbiota de camundongos obesos resultava em um aumento significativo da massa gorda, em comparação a uma colonização feita com microbiota de camundongos magros.⁹

Camundongos diabéticos parecem também ter uma composição diferente das bactérias intestinais em comparação a não diabéticos, que possuem menos bacterioidetes.⁴

Ainda são necessários mais estudos para se definir se bacterioidetes

seriam realmente bactérias benéficas ou bactérias ruins; o que se sabe apenas é que existem diferenças entre a composição da microbiota de magros, obesos, diabéticos e não diabéticos.

2 – Influência da Microbiota Intestinal no Metabolismo Energético

Descreveu-se, recentemente, que ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) seriam ligantes fisiológicos dos receptores GPR43 e 41, expressos em diversas células (imune, endócrinas e adiposas). Com isso, os AGCC – considerados, até então, nutrientes indiretos, que apenas forneciam energia para as bactérias intestinais e enterócitos – passaram a ser considerados reguladores do metabolismo energético, da imunidade e da expansão do tecido adiposo, uma vez que estes são capazes de ativar tais receptores que, por sua vez, contribuem para inibição da lipólise e diferenciação dos adipócitos com consequente aumento do tecido adiposo em animais.¹⁰

Camundongos obesos possuem mais genes codificadores de enzimas que quebram polissacarídeos não digeríveis da dieta, além de terem mais produtos de fermentação (AGCC) e menor número de calorias em suas fezes, sugerindo que nestes animais a microbiota contribuiria com extração de calorias adicionais da dieta.⁹ Resultados de outros estudos evidenciaram ainda que camundongos “*germ-free*”, ao serem colonizados, tinham não apenas um aumento da gordura corporal total, apesar de um ingesta calórica menor, mas também passavam a apresentar resistência à insulina.¹⁰

Este aumento de peso e resistência à insulina parece ocorrer em con-

seqüência da extração mais eficiente de energia pela microbiota a partir de fibras não digeríveis, o que gera no hospedeiro um aumento da absorção intestinal de glicose, aumento da glicemia e insulinemia. Esta hipótese é sustentada pelo aumento das enzimas acetil-CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintase (FAS) e de suas proteínas mediadoras: ChREBP (*carbohydrate responsive element binding protein*) e da SREBP-1 (*sterol responsive element binding protein*), observado nos camundongos “*germ free*” após a sua colonização.¹¹ Tais enzimas realizam *de novo* lipogênese hepática e são responsáveis pelo aumento de triglicérides hepáticos.

Em resumo, estes estudos trazem evidências de que a microbiota intestinal participaria da digestão de polissacarídeos, aumentando a quantidade de glicose no fígado e, portanto, a lipogênese.¹¹

Mas vale ressaltar que nem todos os tipos de fibras têm a capacidade de gerar aumento da massa gorda, pois a suplementação de carboidratos com propriedades prebióticas, como inulina, mostrou não aumentar, mas reduzir a massa gorda tanto em animais como em humanos.¹¹

3- Influência da Microbiota Intestinal nas Inflamações de Baixo Grau

Além de maior quantidade de gordura corporal, camundongos colonizados parecem também ter mais marcadores inflamatórios (IL-1, TNF- α , MCP-1, IL-6), maior intolerância à glicose e resistência à insulina, em comparação aos camundongos “*germ free*”.⁸ O mesmo parece ocorrer em animais com dietas ricas em gorduras e pobres em fibras (“*western diets*”).

Para ligar esse tipo de dieta às in-

flamações de baixo grau, se propôs que esse tipo de alimentação gera uma alteração negativa da microbiota intestinal, com um aumento das bactérias gram negativas, que possuem como componente de sua membrana uma substância chamada LPS (lipopolissacarídeos bacterianos) e redução de bactérias boas (*Bifidobacterias*), o que acarreta alteração da permeabilidade intestinal. Com isso ocorre maior absorção da LPS, o que caracteriza um quadro de endotoxemia metabólica, e esta, ao se ligar ao complexo CD14 e TLR4 (*toll like receptor 4*) das células imunes inatas, funcionaria como um gatilho para estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para distúrbios metabólicos.^{11,12}

A favor dessa teoria, contam estudos que encontraram níveis aumentados de LPS em camundongos alimentados com dietas tipo “*western*”, e de outros onde a infusão crônica de LPS em pequenas quantidades gera aumento do tecido adiposo, acompanhado por aumento da resistência da insulina, da glicemia e de fatores inflamatórios.^{11,13}

Em humanos existem também boas evidências, pois indivíduos que possuem dietas “*western*” apresentam endotoxemia e também aumento de fatores inflamatórios como TNF α . Em pacientes diabéticos se observa também maior grau de endotoxemia em comparação a indivíduos normais com mesmo sexo, idade, IMC.¹¹

4 - Microbiota Intestinal Pode Induzir a Regulação de Genes do Hospedeiro que Modulam como a Energia É Gasta e Armazenada

A presença da microbiota parece ser

capaz de inibir a produção de *Fasting-Induced Adipose Factor* (FIAF) no intestino, que por sua vez é quem controla a atividade da lipase lipoprotéica (LPL).¹¹

Um estudo com animais mostrou que 14 dias após a colonização de camundongos GF, estes passavam a apresentar um aumento em torno de 2/3 das concentrações de triglicérides hepáticos, acompanhado por um aumento da expressão de enzimas, como ACC e FAZ, e de suas proteínas mediadoras, que seriam responsáveis pelo aumento de peso e tecido adiposo nesses animais. Além disso, se observou um aumento da expressão de LPL em diversos tecidos desses animais e uma redução de FIAF apenas no intestino.¹¹

Um estudo posterior mostrou, ao comparar animais sem microbiota e animais com microbiota, que os níveis de FIAF eram menores nos animais com microbiota, e que essa alteração novamente ocorria apenas no intestino e era acompanhada por aumento de peso, aumento da glicemia e resistência à insulina e redução dos níveis de triglicérides séricos, o que indica maior atividade da LPL.¹⁴

Logo, a microbiota pode afetar os dois lados do balanço energético: como fator que influencia a aquisição de energia dos componentes da dieta e como fator que afeta genes do hospedeiro, que regulam como a energia é gasta e estocada.

5 – Tratamento e Perspectivas

O uso de antibióticos em camundongos parece alterar, significativamente, a microbiota intestinal destes e está associado à grande melhora da endotoxemia metabólica, redução da infiltração de macrófagos, marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, melhora da esteatose hepática e

resistência à insulina.^{1,11}

Probióticos são definidos como microorganismos que, em quantidades equilibradas, trazem benefícios à saúde do hospedeiro.⁵

Estudos têm mostrado efeitos positivos do uso de probióticos para desordens metabólicas e regulação do peso corpóreo. Exemplo disso foi o uso da cepa *Lactobacillus gasseri* SBT 2055 (LG2055), que como resultado mostrou efeito positivo na redução de gordura abdominal, sugerindo portanto um efeito benéfico no tratamento de desordens metabólicas.¹⁵

O uso de uma mistura de probióticos VSLno.3 trouxe bons resultados na redução da obesidade induzida por dieta e melhorou esteatose hepática e resistência à insulina, aumentando células “*natural killer*” e reduzindo sinalização inflamatória. A suplementação de *Lactobacillus plantarum strain* N.14 (LP14) foi acompanhada por uma redução no tamanho dos adipócitos em ratos.¹⁶

A suplementação de prebióticos, definidos como compostos não digeríveis, mas fermentáveis, que atuam benéficamente sobre o hospedeiro por estimular seletivamente o crescimento de determinada espécie ou de um número limitado de espécies de bactérias no cólon, parece também ser positiva.¹⁷

A suplementação de FOS (frutoligosacarídeos) gerou melhora na tolerância à glicose, secreção à insulina e normalizou o grau de inflamação, através da redução da endotoxemia, produção de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas e no tecido adiposo, provavelmente devido a um aumento das *Bifidobacterium* SSP, que têm efeito protetor sobre a barreira intestinal.³

A suplementação de 16g/dia de

inulina parece promover saciedade e reduzir apetite e ingestão calórica em torno de 10%; já a suplementação de 20g deste mesmo prebiótico foi associada, em outro estudo, ao aumento das concentrações de GLP1/PYY e à mudanças no apetite.^{3,18}

Vale ressaltar que a suplementação de fibras dietéticas não fermentáveis não é eficaz para os efeitos descritos, sendo estes efeitos atribuídos exclusivamente a fibras prebióticas.³

A relação entre microbiota e obesidade esta cada vez mais clara, mas ainda existem muitos mecanismos a serem esclarecidos e estudos são necessários para comprovação do efeito dos pró/prebióticos e, até mesmo, de antibióticos como coadjuvantes no tratamento da obesidade/DM/SM. O principal desafio, atualmente, está em identificar bactérias benéficas que ajudem no controle da obesidade e desordens metabólicas relacionadas. ●

Referências Bibliográficas

1. Tsukumo MD, Carvalho MB, Carvalho-Filho MA, Saad MJA. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53/2.
2. Cani PD, Delzonze NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Nutr Metab Care*, 2007; 10(6):729-34.
3. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*. 2011; 130: 202–212.
4. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker A, Rittmann B. Gut Microbiota and Its Possible Relationship with Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460-469.
5. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*. 1998;80 Suppl 1:S147-71.
6. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):1100070-5.

7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444:21/28.
8. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(44):1571-8.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31.
10. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu. Rev. Nutr*. 2011;31:15-31.
11. Cani P D, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15:1546-1558.
12. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy MK, Chabo C, Waget A, Delme E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrière J, Tanti J, Gibson G, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761-1772.
13. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57: 1470-81.
14. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS*. 2007; 104(3): 979–984.
15. Y Kadooka, M Sato, K Imaizumi, A Ogawa, K Ikuyama, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 64: 636–643.
16. Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum strain* No.14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235:849–856.
17. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Léotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr*. 2010;104 Suppl 2:S1-63.
18. Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Probiotics in the defence and metabolic balance of the organism: Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010; 69: 434–441.

Broncoespasmo Induzido pelo Exercício em Adolescentes Obesos

Wendell A. Lopes - Curso de Educação Física da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Rosana B. Radominski - Professora Adjunta no Curso de Nutrição da UFPR.

Nelson Rosário - Professor Titular de Pediatria da UFPR

Neiva Leite - Professora Adjunta no Curso de Educação Física da UFPR

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência e intensidade do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em adolescentes obesos.

Métodos: Estudo transversal e descritivo, com 80 adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 10-16 anos, divididos em quatro grupos, conforme o histórico clínico de asma e/ou rinite alérgica e o índice de massa corporal, em: asmáticos obesos (n=18); asmáticos não-obesos (n=21); obesos não-asmáticos (n=26); e saudáveis, com 15 sujeitos. Utilizou-se o teste de broncoprovocação com exercício para a avaliação do BIE, considerando positiva uma diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) $\geq 15\%$ do valor pré-exercício. Para avaliar a intensidade e recuperação do BIE foram calculadas a queda percentual máxima do VEF₁ (QM%VEF₁) e a área acima da curva (AAC₀₋₃₀). Para comparar a frequência de BIE utilizou-se o teste Exato de Fischer e a intensidade e recuperação pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Mann-Whitney. Adotou-se nível de significância de $p \leq 0,05$.

Resultados: Não houve diferença significativa na frequência de BIE entre os grupos asmáticos obesos (50%) e asmáticos não-obesos (38%); e entre os grupos obesos não-asmáticos (11,5%) e saudáveis (6,7%). Entretanto, a queda máxima do VEF₁ e a AAC₀₋₃₀ foram significativamente maiores nos asmáticos obesos em comparação ao grupo asmáticos não-obesos (37,7% e 455 versus 24,5% e 214, $p < 0,03$).

Conclusão: A obesidade não contribuiu para o aumento da frequência do BIE em asmáticos e não-asmáticos, entretanto, a obesidade contribuiu para o aumento da intensidade e recuperação do BIE em asmáticos.

Introdução

A obesidade é um problema de saúde pública na maioria dos países desenvolvidos¹ e também no Brasil². O excesso de peso é considerado um fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes do tipo II e certos tipos de câncer³. Atualmente, a obesidade tem sido associada a problemas respiratórios crônicos, como a asma⁴. O acúmulo excessivo de tecido adiposo na região central, particularmente ao redor da parede intratorácica, pode alterar a mecânica pulmonar, levando ao aumento da contratilidade e da responsividade da musculatura lisa dos brônquios. Por outro lado, a célula adiposa é produtora de mediadores inflamatórios e que, em níveis elevados, pode modificar a resposta das vias aéreas⁵.

A maioria dos estudos que investigou a associação entre obesidade e asma utilizou os sintomas respiratórios para o diagnóstico clínico de asma^{6,7}. Esse procedimento compromete os resultados porque muitos indivíduos são classificados como asmáticos, mesmo que nenhuma evidência de hiper-responsividade brônquica (HRB) tenha sido constatada⁸. A HRB, como avaliação direta da asma, é uma medida útil para entender a relação entre essas duas doenças, mas a avaliação de HRB em obesos demonstra resultados conflitantes. Urger et al.¹² encontraram maior frequência de broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em crianças e adolescentes obesos sem histórico de asma. Por outro lado, estudos anteriores em crianças e adolescentes com histórico positivo⁹ ou negativo de asma^{10,11} não identificaram diferenças na frequência de BIE entre obesos e não-obesos.

O excesso de peso está associado à

intensidade da asma, sugerindo que indivíduos asmáticos obesos apresentam maior exacerbação das crises de asma e uso de medicamentos em comparação aos não-obesos^{13,14}. A intensidade do BIE utilizando parâmetros como a queda máxima do volume expiratório forçado no primeiro segundo (QM%VEF₁) e a área acima da curva (AAC) em obesos não foi investigada. O propósito deste estudo foi avaliar a frequência e a intensidade do BIE em adolescentes obesos com e sem histórico de asma.

Métodos

Estudo transversal composto por 80 sujeitos, de ambos os sexos, entre 10 e 16 anos de idade, selecionados por conveniência e provenientes dos Ambulatórios de Obesidade da Unidade de Endocrinologia e de Alergia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Curitiba e de escolas públicas próximas ao hospital.

Os participantes foram alocados em quatro grupos, conforme o Índice de Massa Corporal (IMC) e a história clínica de asma e/ou rinite alérgica: asmáticos obesos (n=18), composto de indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) $> 85^{\circ}$ percentil e com asma e/ou rinite; asmáticos não-obesos (n= 26), IMC $> 85^{\circ}$ percentil e sem asma e/ou rinite; obesos não-asmáticos (n=21), IMC entre 5° e 85° percentil e com asma e/ou rinite; saudáveis (n=15), IMC entre 5° e 85° percentil sem asma e/ou rinite. O número de sujeitos em cada grupo foi calculado para alcançar poder de 0,8, considerando uma diferença de 5% de significância¹⁸.

Utilizou-se o IMC para a classificação da obesidade, conforme os pontos de corte propostos por Conde e Monteiro¹⁵. O diagnóstico de

asma foi realizado conforme as recomendações do III Consenso Brasileiro do Manejo da Asma¹⁶ e de rinite alérgica conforme as orientações do II Consenso Brasileiro Sobre Rinites¹⁷. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sob o protocolo CEP/HC 765.184/2003-11, atendendo a resolução 196/96. Todos os participantes foram avaliados por uma equipe multidisciplinar, após a obtenção do Termo de Consentimento dos pais ou responsáveis.

Teste de Broncoprovocação com Exercício

A hiper-responsividade brônquica foi avaliada por teste de broncoprovocação com exercício. O parâmetro da função pulmonar mensurado foi o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) antes e após o exercício (nos 3°, 5°, 10°, 15° e 30° minutos). O exercício físico foi realizado em esteira rolante (Series 2000 Treadmill, Marquette, USA), durante 8 minutos, numa intensidade igual ou superior a 85% da Frequência Cardíaca Máxima, obtida em teste ergométrico prévio. A velocidade da esteira foi estimada pela equação: V (mph): 1,16 + 0,02 x estatura (cm) e a inclinação variou entre 10 e 15% (SANO et al., 1988), sendo reajustadas pelo investigador até que o indivíduo atingisse a frequência cardíaca alvo. A frequência cardíaca foi monitorada por um frequencímetro (Polar A1, Polar Eletro, Finlândia). Realizaram-se os testes no período da tarde, das 14 às 17 horas e o ambiente de execução foi controlado, mantendo-se a temperatura entre 20 e 25°C e a umidade do ar menor do que 50%.

Os participantes foram orientados a não ingerir café, chá ou refrigerante com cafeína nas 2 horas anteriores ao teste, a suspender os broncodilatadores de ação curta e longa 12 horas antes e os anti-histamínicos de ação curta e longa, respectivamente, 48 horas e 5 dias antes do teste. Para a realização do teste o participante não deveria apresentar sintomatologia compatível com quadro clínico de infecção viral (resfriado ou gripe) nas últimas quatro semanas e não estar em crise de asma, demonstrando valores do VEF₁ ≥80% do previsto e a relação VEF₁/CVF ≥75%¹⁹. Os valores previstos do VEF₁ foram os de Polgar e Promodhat²⁰.

Para o diagnóstico do BIE foi utilizado o cálculo da diminuição percentual do VEF₁ pós-exercício em relação ao valor pré-exercício, calculada pela fórmula: %VEF₁ = $(VEF_{1\text{pré-exercício}} - VEF_{1\text{pós-exercício}}) / VEF_{1\text{pré-exercício}} \times 100$. Foi considerada BIE positivo uma diminuição maior ou igual a 15%.

Para avaliar o padrão e a intensidade do BIE foram calculadas a queda percentual máxima do VEF₁ (QM%VEF₁) e a área acima da curva (AAC₀₋₃₀) (Tabela 1). A intensidade foi classificada conforme proposta de Morton e Fitch²¹, que considera leve uma diminuição do VEF₁ entre 10 e 24% do valor pré-exercício, moderada entre 25 e 39% e grave igual ou acima de 40% após o exercício.

Análise Estatística

Os dados de caracterização da amostra foram expressos através de mediana e intervalo interquartil. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis e teste de Mann-Whitney. A frequência de BIE foi expressa em percentual e in-

tervalo de confiança 95%. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste Exato de Fisher²². A análise foi realizada no Programa Estatística 6.0. O nível de significância estatística foi de $\alpha=5\%$.

Resultados

Características Iniciais dos Grupos

A tabela 1 apresenta as características antropométricas e da função pulmonar inicial dos grupos. O peso corporal e o IMC foram significativamente maiores nos grupos asmáticos obesos e obesos não-asmáticos pela presença de excesso de peso e obesidade. A função pulmonar inicial, medida pelo VEF₁, litros e percentual do predito, foi similar entre todos os grupos.

Prevalência de BIE entre os Grupos

Na tabela 2, encontra-se a frequência de BIE nos grupos. Não houve diferença significativa na frequência de BIE entre os grupos de asmáticos obesos e asmáticos não-obesos e entre obesos não-asmáticos e saudáveis.

Intensidade e Período de Recuperação do BIE entre os Grupos

A QM%VEF₁ e a AAC₀₋₃₀, indicadores do padrão e intensidade do BIE, foram significativamente maiores no grupo de asmáticos obesos quando comparados aos asmáticos não-obesos. Não houve diferença significativa entre obesos não-asmáticos e saudáveis (Tabela 2).

Discussão

A presença de excesso de peso está associada com um grande número

de mudanças fisiológicas que tem mediado a relação entre obesidade e asma. Os indivíduos obesos apresentam inflamação sistêmica, com aumento de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como as interleucinas-6, leptina, interleucina-18 e fator de necrose tumoral, que estão envolvidas na etiologia das condições não-atópicas como doenças cardiovasculares, diabetes e potencialmente da asma⁴⁻⁵.

A obesidade não está claramente associada com a alergia. O excesso de peso, no entanto, aumenta o processo inflamatório não-eosinofílico, que amplia o risco de asma não-atópica. Os valores de VEF₁ e CVF são frequentemente reduzidos em adultos obesos²³, entretanto, em crianças e adolescentes os valores são similares entre obesos e não-obesos²⁴. No presente estudo, todos os grupos demonstraram valores de VEF₁ similares e acima de 90% do previsto para a idade e estatura.

Os efeitos da obesidade também podem ser mediados pelas alterações da função aérea, visto que o aumento do peso tem sido prospectivamente associado com o aumento da hiper-responsividade brônquica em crianças asmáticas, bem como em crianças não-asmáticas⁷. Estudos que avaliaram a frequência de BIE em crianças e adolescentes obesos e não obesos e asmáticos obesos e não-obesos têm encontrado resultados conflitantes⁹⁻¹². Ulger et al.¹² encontraram frequência significativamente maior de BIE em obesos comparados aos não-obesos sem histórico de asma (31,6% versus 3,3%, p=0,003). Outros estudos⁹⁻¹⁰ não encontraram diferença na prevalência de BIE entre obesos e não-obesos.

No presente estudo, a prevalência de BIE foi significativamente maior

nos asmáticos obesos e não-obesos em comparação aos não-asmáticos obesos e não-obesos (50 e 38,0% versus 11,5% e 6,7%, p<0,05). Entretanto, quando comparados os grupos asmáticos obesos com os não-obesos (50,0% versus 38,0%) e os grupos não-asmáticos obesos com os não-obesos (11,5% versus 6,7%) não foram encontradas diferenças significativas.

A maior frequência de BIE nos grupos asmáticos obesos e não-obesos está relacionada à presença de asma, tendo em vista que a prevalência de BIE é mais elevada em asmáticos do que na população geral e varia entre 40 e 90%²⁵. Neste estudo, a presença de excesso de peso, tanto no grupo asmático como nos não-asmáticos, não contribuiu para o aumento da frequência de BIE. Estes resultados corroboram com a maioria dos que não encontraram diferença na frequência de BIE em obesos e não-obesos⁹⁻¹⁰.

Por outro lado, o excesso de peso está associado com uma maior intensidade da asma, tendo em vista que os indivíduos obesos apresentam maior exacerbação das crises de asma e necessidade de medicamentos comparativamente aos não-obesos^{13,14}. A intensidade do BIE tem sido pouco investigada, e foi mensurada pela queda máxima do volume expiratório forçado no primeiro segundo (QM%VEF₁) e pela área acima da curva (AAC).

Kaplan e Montana⁹ encontraram uma QM%VEF₁ significativamente maior em crianças obesas não-asmáticas comparadas às não-obesas (10,4% versus 4,1%, p<0,05). Del Rio-Navarro et al.¹¹ encontrou uma QM%VEF₁ significativamente maior em crianças asmáticas obesas comparadas às não-obesas (17,4%

versus 9,0%, p<0,05). Neste estudo, a QM%VEF₁ foi significativamente maior nos asmáticos obesos em comparação aos não-obesos (37,7 versus 24,5, p=0,01).

As pesquisas com BIE em adolescentes obesos não apresentaram resultados quanto à intensidade do BIE pela AAC. Este parâmetro quando aumentado representa crise prolongada de BIE, uma vez que relaciona a QM%VEF₁ e a recuperação do BIE²⁶. O presente estudo encontrou significativamente maior AAC₀₋₃₀ nos asmáticos obesos em comparação aos não-obesos (455,0 versus 214,0, p=0,01). Este resultado demonstra um padrão de BIE diferente entre asmáticos obesos e não-obesos, revelando que, além de uma maior intensidade de crise de BIE, o asmático obeso pode apresentar dificuldade de recuperação para a função pulmonar normal, limitando-o na participação em atividades físicas e esportivas.

Em suma, neste estudo, a presença de excesso de peso não aumentou a frequência de BIE em adolescentes asmáticos e não asmáticos, entretanto, o excesso de peso em asmáticos contribuiu significativamente para o aumento da intensidade e período de recuperação do BIE. Sugerem-se futuras pesquisas para avaliar os efeitos da perda de peso na intensidade e recuperação do BIE em adolescentes asmáticos obesos.

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte do Departamento de Educação Física, ao Centro de Educação Física e Desportos da UFPR, ao Hospital de Clínicas da UFPR, à Associação dos Amigos do HC e à Prefeitura Municipal de Curitiba. ●

Tabela 1 – Características antropométricas e da função pulmonar dos grupos

	Asmático obeso (n=18)	Asmático não-obeso (n=21)	Obeso não-asmático (n=26)	Saudável (n=15)	p
Idade (anos)	12,0±1,5	13,7±1,7	12,6±1,6	13,5±2,1	NS
Estatura (cm)	157,0±8,7	158,5±9,6	160,4±7,7	157,0±11,7	NS
Peso (kg)	71,6±14,2	46,5±9,6*	77,3±17,3†	46,8±9,9†	0,0000
IMC (kg.m-2)	28,9±4,9	18,4±2,0*	29,9±5,9†	18,7±2,2†	0,0000
VEF1 (L)	2,83±0,7	2,95±0,8	2,99±0,6	2,88±0,8	NS
VEF1 (% pred)	95±11	96±10	94±14	94±12	NS

IMC = índice de massa corporal; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo; * asmático obeso x asmático não-obeso; † obeso não-asmático x saudável; ‡ asmático não-obeso x obeso não-asmático.

Teste de Kuskall Wallis e Mann Witney

Tabela 2 – Frequência de broncoespasmo induzido pelo exercício, intensidade da redução do VEF1 e área acima da curva nos diferentes grupos estudados

	Asmático obeso (n=18)	Asmático não-obeso (n=21)	Obeso não-asmático (n=26)	Saudável (n=15)	p
BIE (n(%),CI 95%)	9 (50, 45-55)	8 (38, 34-43)	3 (11,5, 11-12) †	1 (6,7, 3,4-10)	0,01
QMVEF ₁ (%)	37,7±18,5	24,5±8,3*	19,5±4,4	-	0,02
AAC ₀₋₃₀ (%.min)	455 ± 469	214 ± 275*	62 ± 239†	54 ± 191	0,03

BIE = broncoespasmo induzido pelo exercício; QMVEF₁ = queda % máxima do VEF1; AAC0-30 = área acima da curva; * asmático obeso x asmático não-obeso; † obeso não-asmático x saudável; ‡ asmático não-obeso x obeso não-asmático.


Teste de Exato de Fischer

Teste de Kuskall Wallis e Mann Witney

Referências Bibliográficas

- Livingstone, B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr*, 2000; 159:514-534.
- Oliveira CL, Fisberg M. Obesidade na infância e adolescência: uma verdadeira epidemia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003; 47:107-8.
- Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev*. 2001;2:29-36.
- Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther*. 2006;110:83-102.
- Poulain, M. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ*. 2006; 174(9):1293-9.
- Ford, E.A. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):897-909.
- Chinn, S. Obesity and asthma in children. *Thorax*. 2006;56:845-50.
- Schachter, L. M.; Salome, C. M.; Peat, J. K.; Woolcock, A. J. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax*. 2001;56:4-8.
- Kaplan, T. A.; Montana, E. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993;32(4):220-5.
- Gokbel, H.; Atas, S. Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese and nonobese boys. *J Sports Med Phys Fitness*. 1999;39(4):361-4.
- Del-Rio, N. B.; Cisneros, R. M.; Berber, E. A.; Espinola, R. G.; Sienna, M. J. Exercise-induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. *Allergol Immunopathol*. 2000;28:5-11.
- Ulger, Z.; Demir, E.; Tanaç, R., et al. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. *Turkish J Pediatr*. 2006;48:43-50.
- Belamarich, P.F. et al. Do obese inner-city children with asthma have more symptoms nonobese children with asthma? *Pediatrics*. 2000;106(6):1436-41.
- Cassol, V.E.; Rizzato, T.M.; Teche, S.P.; Basso, Fd.F.; Horakata, V.N.; Maldonado, M.; Colpo, E.; Solé, D. Prevalência e gravidade da asma em adolescentes e sua relação com o Índice de Massa Corporal. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:305-9.
- Conde, W. L.; Monteiro, C. A. Valores críticos do índice de massa corporal para classificação do estado nutricional de crianças e adolescentes brasileiros. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(4):266-72.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro de Manejo

- da Asma. *J Pneumol.* 2002;28(s.1).
17. Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. II Consenso Brasileiro Sobre Rinites. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29:30-58.
 18. Thomas, J.R.; Nelson, J.K. *Research methods in physical activity.* Champaign (IL): Human Kinetics, 2006.
 19. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Pneumol.* 2002; 28(s.3).
 20. Polgar, C.; Promodhat, V. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards.* Philadelphia: WB Saunders Co., 1991.
 21. Morton, A.R.; Fith, K.D. *Asthma In: Skinner, J.S. Exercise Testing and Exercise Prescription for Special Cases.* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p. 257-71, 2005.
 22. Altman, D. G. *Practical statistics for medical research.* New York: Chapman and Hall. 1991.
 23. Jenkins Sc, Moxham J. The effects of mild obesity on lung function. *Respir Med* 1991;85:309-11.
 24. Boran P, Tokuc G, Pisgin B, Oktem S, Yegin Z, Bostan O. Impact of obesity on ventilatory function. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(2):171-76.
 25. Mcfadden, E.R.Jr.; Gilbert, I.A. Current concepts: exercise-induced asthma. *New Eng J Med.* 1994;330(19):1362-7.
 26. Milgrom, H.; Taussig, L. M. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics.* 1999:104-38.
 27. Dahlén, B.; Byrne, P.M.; Watson, R.M. et al. The reproducibility and sample size requirements of exercise-induced bronchoconstriction measurements. *Eur Respir J.* 2001;17:581-588. comes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
 28. Jeffery RW, Kelly KM, Rothman AJ, Sherwood NE, Boutelle KN. The weight loss experience: a descriptive analysis. *Ann Behav Med.* 2004;27:100-6.
 29. Launay JM et al. *Nat Med.* 2002 ;8(10):1129-35. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension.
 30. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005 ;142(7):532-46.
 31. Maggioni AP, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Gaal LV, Sharma AM, Torp-Pedersen C et al. Tolerability of sibutramine during a 6-week treatment period in high-risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes: a preliminary analysis of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52(5):393-402.
 32. McMahon FG, Fujioka K, Singh BN, Mendel CM, Rowe E, Rolston K, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: a 1-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000; 160:2185-91.
 33. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care.* 2003;26:125-31.
 34. Meridia. North Chicago, IL: Abbott Laboratories (package insert). (Accessed May 26, 2011, at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/UCM130745.pdf>)
 35. Neovius M, Narbro K. Cost-effectiveness of pharmacological anti-obesity treatments: a systematic review. *Int J Obes* 2008;32(12):1752-63.
 36. Newman JH et al. *Ann Intern Med.* 2008;148(4):278-83. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies.
 37. O'Keefe JC, Butrous GS, Dymond DS, Littlejohns P, Peters N, Banim SO. Ventricular arrhythmias complicating weight reduction therapy in a patient with a prolonged QT interval. *PostgradMed J.* 1985 May;61(715):419-21.
 38. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7631):1194-9
 39. Russek HI. Control of obesity in patients with angina pectoris: a double-blind study with diethylpropion hydrochloride. *Am J Med Sci.* 1966;251:461-4.
 40. Seedat YK, Reddy J. Diethylpropion hydrochloride (Tenuate Dospan) in combination with hypotensive agents in the treatment of obesity associated with hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1974;16:398-413.
 41. Sharma AM, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, van Gaal L, Maggioni AP et al. Blood pressure changes associated with sibutramine and weight management – an analysis of the 6-week leading period of the Sibutramine Cardiovascular Outcomes (SCOUT) Trial. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2009;11(3):239-50.
 42. Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics.* 2010 Jan;51(1):1-7.
 43. Thomas A, Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S et al. Randomized Trial of Lifestyle Modification and Pharmacotherapy for Obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20.
 44. Tomé AM, Filipe A. Quinolones: review of psychiatric and neurological adverse reactions. *Drug Saf.* 2011 Jun 1;34(6):465-88.
 45. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, Finer N, Van Gaal L, Maggioni A et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J* 2007;28(23):2915-23.
 46. Williamson DF, Serdula MK, Anda RF, Levy A, Byers T. Weight loss attempts in adults: goals, duration, and rate of weight loss. *Am J Public Health.* 1992;82:1251-7.
 47. Wolkowitz OM, Burke H, Epel ES, Reus VI. Glucocorticoids. Mood, memory, and mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1179:19-40.



Quais os Cuidados para Prevenir a Obesidade e Transtornos Alimentares em Adolescentes? - Parte II

Claudia Cozer – Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; membro da Diretoria da ABESO.

Fernanda Pisciolaro – Nutricionista do Ambulatório de Transtorno Alimentar (Ambulim) do Hospital das Clínicas da FMUSP; membro do Departamento de Psiquiatria e Transtornos Alimentares da ABESO.

- 4) Encorajar a família a falar menos sobre peso e fazer o necessário em casa para propiciar alimentação saudável e prática de atividade física

A quarta recomendação da Sociedade Médica para Adolescentes refere-se a evitar conversas sobre peso. Isso inclui comentário dos pais a respeito de seu próprio peso e dieta, discussões sobre o peso de outras pessoas, incentivar uma criança a fazer dieta ou perder peso, e provocações a respeito do peso. Com exceção das chacotas sobre peso, os demais comentários podem estar sendo feitos com boas intenções, como quando se fala da preocupação com os efeitos danosos da obesidade com o desejo de ajudar uma criança a evitar essas consequências. No entanto, pesquisas sugerem que pais que falam com frequência sobre peso em casa aumentam o risco para transtornos alimentares e obesidade. Alguns comentários que devem ser evitados são, por exemplo: “se você perdesse peso ficaria mais bonita”; ou referindo-se a uma pessoa obesa: “se você continuar comendo desse jeito, quando envelhecer vai ficar feio como ele”.

Assim, os profissionais de saúde devem orientar os pais a falarem menos sobre peso e fazer mais para ajudar seus filhos a alcançarem um peso saudável. Aos pais que falam com os filhos sobre peso é sugerido:

1. cessar ou diminuir o foco em seu próprio corpo;
2. evitar comentários sobre os corpos ou peso de seus filhos;
3. não permitir provocações relacionadas com peso dentro de sua casa;
4. evitar comentários sobre o peso ou corpo de outras pessoas.

No projeto EAT (veja parte I deste artigo, edição anterior), foi verificado que adolescentes cujos pais falavam sobre peso e dietas aumentaram a incidência de sobrepeso cinco anos mais tarde. Assim, falar de peso não só parece aumentar o risco de transtornos alimentares, como também é contraproducente em ajudar uma criança a controlar seu peso. Os pais podem ajudar seus filhos fornecendo um ambiente doméstico que envolva comportamentos alimentares saudáveis, como maior disponibilidade de frutas e vegetais, e prática de atividade física. Adolescentes que possuíam televisor em seus quartos tendiam a ser menos ativos fisicamente, e a ter consumo alimentar empobrecido. Além disso, a ingestão de frutas, vegetais e laticínios diariamente propiciou comportamentos alimentares semelhantes na transição da adolescência para a idade adulta.

Os profissionais de saúde devem compartilhar essas informações com os pais e com os adolescentes. A fim de não culpar os pais, deve-se orientá-los a absterem-se de falar de peso, afirmando que o ambiente já nos encoraja a nos envolvermos com esse tipo de conversa, tanto pela exposição da mídia com questões relacionadas ao peso, quanto pela preocupação com a obesidade na área da saúde. Também é importante dizer que a mudança desse comportamento é simples e fácil e é uma medida que tem se mostrado a mais eficaz.

5) Assumir que a maior parte dos adolescentes com sobrepeso passaram por situações de maus tratos e debater esse aspecto com os adolescentes e suas famílias

A quinta recomendação refere-se aos profissionais de saúde, que devem assumir que adolescentes com sobrepeso sofreram algum tipo de experiência negativa por conta de seu peso, como maus tratos, serem vítimas de provocações ou excluídos de atividades por conta de seu peso, e devem debater esse tema com os adolescentes e sua família.

Em um estudo qualitativo em que foram entrevistadas 50 adolescentes com sobrepeso, todas relataram algum tipo de maus tratos relacionados ao peso. As experiências mais frequentes foram de estigma direto e intencional, como xingamentos e provocações, ou comentários dolosos, feitos “para que fossem úteis”, mas claramente feitos de forma destrutiva e sem suporte, como por exemplo, a exclusão de grupos sociais e suposições negativas, desqualificando a adolescente (preguiçoso, comilão, imundo etc). O local que mais estava associado a

esses maus tratos foi o ambiente escolar, seguido de casa.

Quando questionadas a respeito dos maus tratos, às vezes demorava um pouco para que elas contassem terem sido provocadas em relação ao peso ou maltratadas de diversas formas, porque não reconheciam essa experiência de maus tratos, não queriam discutir esse assunto por constrangimento, ou não queriam culpar o indivíduo responsável pelos maus tratos. Para chegar a essas informações, algumas perguntas podem ser úteis: “alguém já o tratou de forma negativa ou prejudicial por causa de seu peso? As pessoas fazem suposições negativas a seu respeito por conta de seu peso? O que elas fazem? Conte-me sobre quando isso aconteceu. Como você reagiu ou se sentiu com isso? Diga-me o que você fez em resposta a essa situação. Alguém já foi favorável a você nesses casos? Você já falou com alguém sobre isso? O que disseram ajudou?”.

No projeto EAT foi descoberto que, nas meninas, ser alvo de gozação por membros da família levou ao sobrepeso, desenvolvimento de compulsão alimentar e comportamentos inadequados para o controle de peso e, nos meninos, ao sobrepeso. Mesmo após atingir um peso eutrófico, os adolescentes que sofreram maus tratos tiveram duas vezes mais chance de tornarem-se obesos após cinco anos. As provocações em relação ao peso também se mostraram associadas a inúmeros comportamentos negativos e alterações psicológicas, incluindo insatisfação corporal, baixa autoestima, sintomas depressivos, e alterações no comportamento alimentar, afetando o bem-estar do adolescente.

Alguns profissionais de saúde podem se mostrar relutantes em discutir esses assuntos, tentando impedir que o adolescente se sinta desconfortável ou porque se acham incapazes de enfrentar esse problema. Em uma pesquisa nos EUA com 1.567 profissionais de saúde, foi constatado que apenas 44% dos pediatras e 43% dos nutricionistas lidavam com questões relacionadas ao peso com jovens com excesso de peso e discutiam questões relacionadas à estigmatização do peso. Em contraste, embora os psicólogos e assistentes sociais estivessem muito menos propensos a lidar com questões relacionadas ao peso dos adolescentes com sobrepeso, os que estavam envolvidos com esse tipo de trabalho proporcionavam essa discussão em 90% dos casos.

Por conta da alta prevalência de estigmatização relacionada ao peso e suas consequências, parece crucial que o profissional de saúde possa fornecer um refúgio seguro para discussão de maus tratos com os adolescentes. Essa

função pode ser delegada a um psicólogo ou assistente social, quando o mesmo fizer parte da equipe, mas na ausência desses profissionais os demais profissionais que tenham estabelecido boa relação com o adolescente podem levantar a questão. Pode-se dizer algo como: “Muitas crianças são maltratadas ou podem ouvir comentários negativos sobre seu peso, de sua família, de outras crianças ou mesmo de estranhos. Às vezes elas se sentem como se os outros estivessem apenas brincando e não querem comentar sobre isso, mas assim como não é correto fazer piadas sobre a raça das pessoas, não é legal fazer piada sobre o peso das pessoas. Se você já passou por experiências desse tipo e quiser explorar algumas maneiras de lidar com isso, estou aberto a conversar com você. Você se sentiria confortável em discutir esses assuntos comigo?”.

Os adolescentes precisam saber que eles não merecem ser maltratados por conta de seu peso. Além disso, os familiares precisam saber que esse tipo de provocação não deve ser permitida em casa e que até comentários feitos de forma lúdica, ou “na brincadeira”, não são engraçados e podem ter efeitos prejudiciais. Os profissionais de saúde podem se mostrar relutantes em discutir essas questões, mas vale lembrar que muitas vezes pode ser útil apenas ouvir o relato e conversar sobre essas experiências, ajudando o adolescente a descobrir formas de lidar com diferentes situações.

Rumos para o Futuro e Conclusões

As cinco recomendações descritas podem fornecer ferramentas, aos profissionais de saúde que trabalham com adolescentes, para impedir um amplo espectro de problemas relacionados ao peso, ajudando-os (e aos seus familiares) a concentrarem-se menos no peso e focar mais em mudanças comportamentais que levem ao consumo de

alimentos saudáveis e prática regular de atividade física, que possam ser mantidas de forma contínua.

Profissionais de saúde podem se sentir hesitantes em discutir sobre o peso com adolescentes, especialmente os com sobrepeso. Por um lado eles podem sentir que precisam discutir os riscos relacionados à saúde associados à obesidade, mas, por outro lado, dada a sensibilidade dos assuntos, podem ficar receosos em abordar questões de maus tratos relacionados ao peso. Os profissionais de saúde são, provavelmente, os que poderiam melhor abordar o tema de uma maneira sensível. As consultas clínicas oferecem uma oportunidade para explorar a imagem corporal do adolescente, preocupações com peso, as experiências de maus tratos, e estratégias para controle de um peso saudável em longo prazo. Para fazê-lo, o profissional deve fornecer um ambiente seguro e confortável e tempo hábil para explorar tais questões.

Uma ressalva importante é que as propostas apresentadas nesse estudo são de natureza observacional, incluindo estudos de corte transversal, longitudinal e qualitativa. O próximo passo no processo de pesquisa é conduzir estudos clínicos em que essas recomendações sejam implementadas e avaliadas para testar sua viabilidade e eficácia. Também seria útil aos profissionais de saúde implementar essas recomendações e fornecer *feedback* sobre as melhores práticas para a transmissão das ideias, com sugestão de melhorias e percepção do impacto sobre os adolescentes e suas famílias. As equipes multidisciplinares podem, provavelmente, aplicar melhor essas diretrizes.

Essas recomendações oferecem um ponto de partida aos profissionais de saúde preocupados com a prevenção da obesidade, distúrbios alimentares e um amplo espectro de problemas relacionados com o peso em adolescentes. ●

Referências Bibliográficas

1. Dianne Neumark-Sztainer. Preventing obesity and eating disorders in adolescents: what can health care providers do? *Journal of Adolescent Health* 44: 2009. p.206–213.



Carboidrato Não É o Vilão

Diferentes tipos de dietas acarretam, em longo prazo, a mesma perda de peso. Esta foi a conclusão da pesquisa realizada pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de Harvard, publicada pela revista *The New England Journal of Medicine*.

O estudo analisou 811 pessoas com IMC entre 25 e 40, no período de dois anos, submetidas a três dietas diferentes. Uma restringindo gordura; outra, carboidratos; e a terceira, a carne vermelha. O resultado evidenciou que todas as dietas com diminuição de calorias têm como consequência a perda de peso, independente do macronutriente excluído da alimentação.

De acordo com os especialistas, apontar o carboidrato ou qualquer outro nutriente como o vilão responsável pela obesidade é um erro. Há que se prestar atenção na quantidade, já que qualquer excesso de macronutriente pode engordar. ●

Inibidores do Apetite: Eficazes

Levantamento realizado pelos especialistas da ABRAN junto a seus pacientes, divulgado parcialmente em recente congresso da entidade, mostra que os benefícios do uso dos inibidores do apetite são muito maiores do que os riscos envolvidos. Dos 137 pacientes analisados até agora (58,4% mulheres e 41,6% homens), 87% não apresentaram efeitos colaterais, enquanto 97% tiveram perda de peso.

Todos os pacientes selecionados têm sobrepeso, obesidade leve a moderada, ou obesidade grave, e têm o tratamento medicamentoso como complemento à primeira indicação médica: mudança de hábitos alimentares e prática de atividade física. A compulsão alimentar foi a razão mencionada por 67% dos pacientes para o ganho de peso, e 55% alegaram a compulsão aliada à falta de motivação para perder peso. ●

Cuidado com as Palavras

Após conversarem com pais de crianças obesas, os médicos devem ser cuidadosos com os termos utilizados. O que os especialistas já sabem, acaba de ser constatado por pesquisa na Yale University, EUA: expressões mais fortes como “gordo” ou “obeso” faz com que os responsáveis pela criança se sintam ofendidos, sendo consideradas “indesejáveis” ou “estigmatizantes”.

O trabalho ouviu 445 pais e mães sobre o assunto, constatando que termos como “peso insalubre”, “IMC alto”, “problema com peso” e “sobrepeso” são mais bem aceitos. Quando os responsáveis também estão acima do peso, mostraram-se mais sensíveis às palavras usadas pelos médicos. Caso se sintam desconfortáveis com a abordagem, podem ter reações negativas ou evitar as consultas. A autora do estudo, Rebecca Puhl, acha que os especialistas devem perguntar que termos os pais preferem. ●

Há Mais Obesos do que Famintos

Documento divulgado em Nova Delhi, Índia, pela Cruz Vermelha Internacional, revela que o número de pessoas obesas já é maior do que o de famintos no mundo e destaca o abismo entre ricos e pobres, assim como os problemas causados pelo recente aumento dos preços.

De acordo com o documento, 1,5 bilhão de pessoas estavam obesas, enquanto 925 milhões se encontravam desnutridas até o ano

passado. Para o secretário-geral da Cruz Vermelha, Bekele Geleta, se a interação entre as forças do mercado resultou que 15% da humanidade passa fome, ao mesmo tempo em que 20% está obesa, é porque algo deu errado.

Em entrevista à imprensa, o diretor para a Ásia e Pacífico da Cruz Vermelha Internacional, Jagan Chapagain, disse que “o excesso de nutrição, atualmente, mata mais do que a fome no mundo.” ●

OUTUBRO 2011

Obesity 2011- Annual Scientific Meeting

Data: 01 a 05

Local: Orlando, Flórida, EUA

Informações: www.obesity.org/meetings-and-events/annual-meeting.htm

XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Diabetes

Data: 19 a 22

Local: Brasília, DF

Informações: www.diabetes2011.com.br

X Congresso de La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad – Seedo

Data: 19 a 21

Local: Barcelona, Espanha

Informações: www.seedo2011.com

Curso em Diabetes - ADJ

Data: 26 a 30

Local: Bauru, SP

Informações: www.adj.org.br

81st Annual Meeting of the American Thyroid Association – ATA

Data: 26 a 30

Local: Indian Wells, Califórnia, EUA

Informações: www.thyroid.org

NOVEMBRO 2011

VIII Congresso Amazônico de Endocrinologia e Diabetes (VIII ENDOAMAZON)

Data: 03 a 05

Local: São Luís, MA

Informações: <http://site.eventmaster.com.br/event/endoamazon/site> / Tel.: (98) 3256-0002

9º Congresso Paranaense de Endocrinologia - RECICLENDO

Data: 04 e 05

Local: Curitiba, PR

Informações: www.ccmeventos.com.br/reciclando2011

XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica e

III Congresso Panamericano para Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2: Alternativas Clínicas e Cirúrgicas

Data: 09 a 12

Local: Gramado, RS

Informações: www.sbcbm2011.com.br

XIII Congresso Mineiro de Endocrinologia e Metabologia (CONGREMEM)

Data: 13 a 15

Local: Belo Horizonte, Minas Gerais

Informações: www.suporteeventos.com.br

Atualização em Diabetes e Cardiologia (Diacor 2011)

Data: 18 e 19

Local: Hotel Grand Mercure Ibirapuera, São Paulo, SP

Informações: <http://www.growup-eventos.com.br> / Tel: (11) 3044-1339

DEZEMBRO 2011

IDF World Diabetes Congress

Data: 04 a 08

Local: Dubai, Emirados Árabes

Informações: www.worlddiabetescongress.org

XL Encontro Anual do IEDE – Coração, Órgão e Alvo Endócrino

Data: 09 a 11

Local: Búzios, RJ

Informações: www.assex.org.br / Tel: (21) 2224-8587

JANEIRO 2012

The 1st World Congress on Debates & Consensus in Bone, Muscle & Joint Diseases (BMJD)

Data: 19 a 22

Local: Barcelona, Espanha

Informações: www.congressmed.com/bmjd



ABRIL 2012

XV Encontro Brasileiro de Tireoide

Data: 28/04 a 01/05

Local: Natal, RN

Informações: www.ebt2012.com.br/

MAIO 2012

10º Congresso Paulista de Diabetes e Metabologia

Data: 16 a 19

Local: Centro de Convenções de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP

Informações: eventus.com.br/diabetes / Tel: (11) 3361 3056 / Fax: (011) 3361 3089 / diabetes@eventus.com.br

SETEMBRO 2012

14º Congresso Brasileiro de Nutrologia

XVII Conferência sobre Obesidade e Síndrome Metabólica

Data: 19 a 21

Local: São Paulo, SP

Informações: www.abran.org.br/congresso

NOVEMBRO 2012

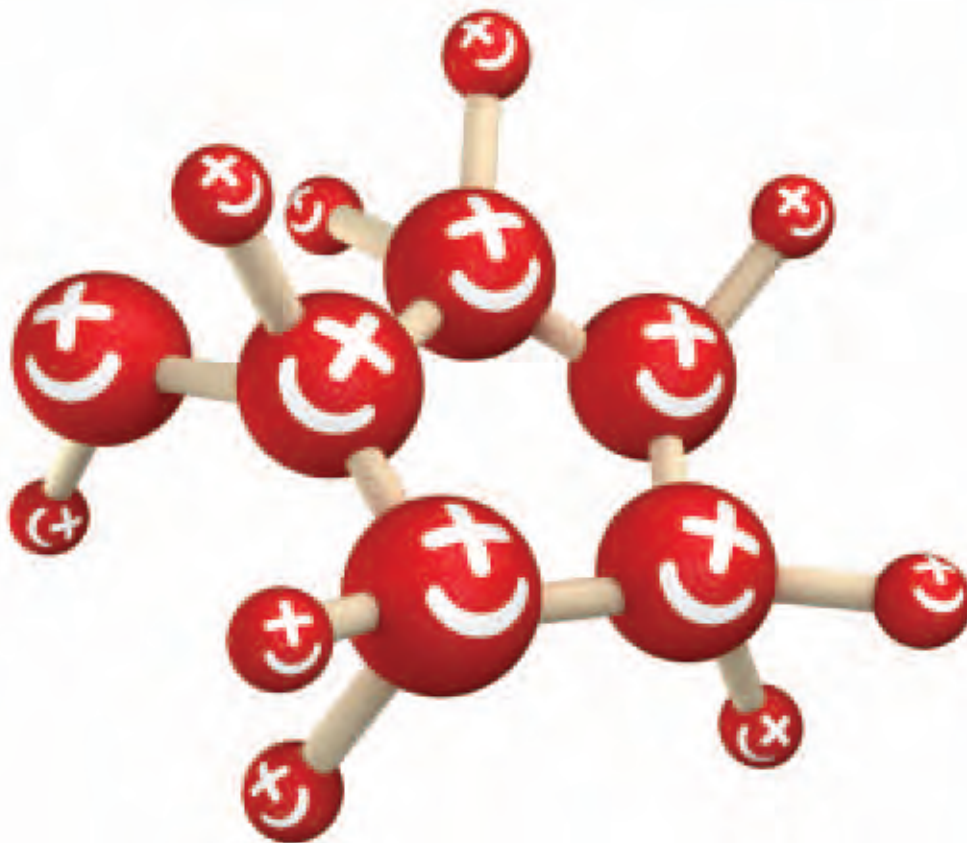
XXX Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2012

Data: 07 a 10

Local: Centro de Convenções de Goiânia, Goiânia, GO

Informações: <http://www.growup-eventos.com.br> / Tel: (11) 3044-1339

**Prêmio Pemberton 2010-2011.
Três pessoas venceram.
Milhões saíram ganhando.**



DFZ



Parabéns Juliana Contin Moraes, Fabiana Benatti e Carlos Kiyoshi Katashima, por dividirem seus conhecimentos em saúde com milhões de pessoas do país inteiro.

Em uma premiação que tem como foco a saúde, ninguém sai perdendo. Todos os trabalhos inscritos no Prêmio Pemberton 2010-2011 contribuem para o estímulo de hábitos mais saudáveis no país. E os três vencedores desta edição, além do prêmio em dinheiro, vão ampliar ainda mais seus conhecimentos. O vencedor vai aos Estados Unidos conhecer a sede da Coca-Cola, em Atlanta, e as iniciativas globais da companhia na área da saúde. Os outros dois ganhadores visitam o laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento da Coca-Cola para a América Latina, no Rio de Janeiro. E todos nós ganhamos novos ensinamentos para uma vida voltada ao bem-estar. Prêmio Pemberton. Por uma vida mais saudável. Para participar da próxima edição, acesse:

www.premiopemberton.com.br

Apoio:



Coca-Cola
Brasil

PIOTAZ

cloridrato de pioglitazona

Controle Eficaz.¹



Apresentações:

caixa com 30 comprimidos de 15 mg
caixa com 30 comprimidos de 30 mg

caixa com 15 comprimidos de 45 mg

Apresentações
Diferenciadas

MAIS
ACESSÍVEL
QUE O PRODUTO
REFERÊNCIA.²

CONTRAINDICAÇÃO: PIOTAZ é contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional III e IV (NYHA). **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** PIOTAZ pode interagir com anticoncepcional oral diminuindo a disponibilidade do etinilestradiol.

PIOTAZ (cloridrato de pioglitazona). Uso Adulto – Uso Oral – **Indicações:** Piotaz é um antidiabético oral utilizado como coadjuvante de dieta e exercícios para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2; como monoterapia e também para uso em combinação com sulfoniluréia, metformina ou insulina. **Contraindicações:** Piotaz é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade a pioglitazona ou a qualquer um de seus excipientes. **Cuidados e Advertências:** não deve ser usado em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 1 ou para tratamento de cetoacidose diabética. Em combinação com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais há risco de hipoglicemia, podendo ser necessária a redução do agente concomitante. Pacientes que estejam em período ovulatório pré-menopausa podem ter reinício da ovulação. A pioglitazona pode causar decréscimos na hemoglobina (de 2 a 4%) e hematócrito. Estudos clínicos observaram o aparecimento de edema leve e moderado. Não está indicada em pacientes com insuficiência cardíaca classe III ou IV da NYHA. As elevações de TGP em pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona foram reversíveis e não foram relacionadas com a terapia com pioglitazona. Embora os dados clínicos disponíveis não mostrem nenhuma evidência de hepatotoxicidade ou elevações de TGP induzidas por pioglitazona, a mesma está estruturalmente relacionada com a troglitazona. Recomenda-se que pacientes tratados com cloridrato de pioglitazona sejam submetidos a monitorações periódicas de enzimas hepáticas. A terapia com cloridrato de pioglitazona não deve ser iniciada se o paciente exibir evidência clínica de doença hepática ativa ou níveis de TGP 2.5 vezes acima dos limites da normalidade. A pioglitazona não deve ser usada em pacientes que apresentam icterícia durante o uso de troglitazona. Medidas de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada (HbA1c) devem ser realizadas periodicamente para monitorar o controle glicêmico e a resposta terapêutica, bem como enzimas hepáticas. Pioglitazona deverá ser usada durante a gravidez somente se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto. Não deve ser administrada a mulheres durante o período de amamentação. O uso da pioglitazona não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade. Nenhuma diferença significativa na eficácia e segurança foi observada entre pacientes idosos. **Interações medicamentosas:** Devem ser adotadas precauções adicionais relativas à contracepção em pacientes que estejam recebendo pioglitazona. Cetoconazol parece inibir significativamente o metabolismo da pioglitazona. **Reações adversas:** Eventos adversos relatados em estudos clínicos com frequência > 5%: infecção do trato respiratório superior, cefaléia, sinusite, mialgia, alterações dentárias, diabetes mellitus agravado, faringite. Hipoglicemia leve a moderada foi relatada durante a terapia combinada com sulfoniluréia ou insulina. Em estudos de monoterapia, edema foi registrado em 4.8%. Na combinação com insulina, o edema ocorreu em 15.3% dos pacientes. **Posologia:** Uma vez ao dia, independentemente da alimentação. A monoterapia com PIOTAZ em pacientes sem controle adequado de dieta e exercícios pode ser iniciada com 15 mg ou 30 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada até 45 mg uma vez ao dia (dose máxima diária recomendada). Em pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia, uma terapia combinada pode ser considerada. PIOTAZ deverá ser iniciado na dose de 15 a 30 mg ao dia. Se o paciente apresentar hipoglicemia na associação com sulfoniluréia, a dose desta deverá ser diminuída. Nos pacientes que estejam recebendo PIOTAZ e insulina, a dose de insulina pode ser diminuída em torno de 10 a 25% se o paciente apresentar hipoglicemia ou se as concentrações de glicose plasmática diminuírem para valores menores de 10 mg/dl. Não é recomendado o ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal. **Superdosagem:** deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sinais e sintomas do paciente. **Apresentações:** Embalagens com 15 comprimidos de 15 mg, 30 mg e 45 mg e embalagens com 30 comprimidos de 15 mg e 30 mg. **USO ADULTO/USO ORAL. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. Reg. MS nº: 1.0583.0716 Farm. Resp.: Dra Maria Geisa P. L. e Silva – CRF – SP nº 8.082 – **Germéd Farmacêutica Ltda.** – Rod. Jomalista Francisco Aguirre Proença, km 08 – Hortolândia – SP – CNPJ: 45.992.062/0001-65 – Indústria Brasileira – Fabricado por: EMS S/A – Hortolândia – SP – SAC: 0800-191914. **Referências Bibliográficas:** **Ref.1.** Pavo, I et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2003, 88, (4):1637-45. **Ref.2.** Revista Kairos Setembro/2011.

446101-6D-ENDO-REV-ABESO 2011

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material destinado exclusivamente a profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. Setembro 2011.

Tele Pesquisa
0800 77 22 131

WWW.
GERMEDPHARMA.
COM.BR

GERMED
pharma Além das fórmulas.