

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**A síndrome metabólica:
Etiologia e tratamento**

Ana Rafaela Rodrigues Alexandre

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Maria da Silva Dias Duarte, Professora Auxiliar e coorientada pela Doutora Andreia Bento da Silva, Técnica superior

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**A síndrome metabólica:
Etiologia e tratamento**

Ana Rafaela Rodrigues Alexandre

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Maria da Silva Dias
Duarte, Professora Auxiliar e coorientada pela Doutora Andreia Bento da Silva,
Técnica superior

2024

Agradecimentos

Agradecer em primeiro lugar aos meus pais e família por todo o apoio e motivação durante a realização desta monografia, aos meus amigos por terem sempre uma palavra de animo durante o percurso académico e às minhas orientadoras pela disponibilidade e orientação.

Resumo

Ao longo dos tempos, os padrões culturais e socioeconômicos sofreram diversas modificações. Os estilos de vida são cada vez menos saudáveis, prevalecendo o sedentarismo alinhado com dietas ricas em calorias e pobres em vitaminas e antioxidantes. O resultado é um aumento da prevalência de doenças não transmissíveis, incluindo a síndrome metabólica.

A síndrome metabólica reúne um conjunto de fatores de risco metabólicos interrelacionáveis, como a obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia aterogénica que aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças hepáticas, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e cancro. Sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de morte em todo o mundo, é essencial evitar a progressão da síndrome de forma a reduzir a mortalidade.

A etiologia desta síndrome centra-se principalmente na obesidade abdominal, que contribui para resistência à insulina e para um estado de constante inflamação com consequências no metabolismo lipídico, glucídico e na pressão arterial.

As modificações dos estilos de vida são a primeira linha de tratamento. O objetivo principal do tratamento deve ser reduzir o excesso de peso. Recorrer a uma alimentação saudável e prática de exercício físico regular são assim essenciais para prevenir o aparecimento e desenvolvimento da síndrome metabólica. A dieta mediterrânica é uma boa solução, pela sua riqueza em vitaminas e antioxidantes, com o aumento da ingestão de frutas e vegetais, maior consumo de peixe e menor consumo de carnes vermelhas e gorduras saturadas. No entanto, outros regimes alimentares têm ganho bastante interesse, nomeadamente as dietas cetogénicas ou a alimentação com restrição de tempo. Quando as intervenções não farmacológicas são insuficientes na redução dos fatores de risco, é necessário recorrer ao tratamento farmacológico. Dado que não existe um tratamento único para esta doença, este é direcionado para as patologias associadas. Em virtude disso, a polifarmácia é uma realidade dos indivíduos com síndrome metabólica, resultando numa fraca adesão terapêutica e aumento de efeitos secundários indesejáveis.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; Inflamação; Resistência à insulina; Obesidade; Dislipidemia.

Abstract

Cultural and socio-economic patterns have changed over time. Lifestyles have become increasingly unhealthy, with a prevalence of sedentary lifestyles combined with diets high in calories and low in vitamins and antioxidants. The result is an increase in the prevalence of non-communicable diseases, including metabolic syndrome.

Metabolic syndrome is a cluster of interrelated metabolic risk factors, such as abdominal obesity, hyperglycaemia, hypertension and atherogenic dyslipidaemia, which increase the risk of developing cardiovascular, liver, inflammatory, and autoimmune diseases, type 2 diabetes *mellitus*, and cancer. As cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, preventing the progression of the syndrome is essential to reduce mortality.

The etiology of the syndrome is mainly focused on abdominal obesity, which contributes to insulin resistance and a state of constant inflammation with consequences for lipid and glucose metabolism and blood pressure.

Lifestyle modifications are the first line of treatment. The main goal of treatment should be to reduce excess weight. A healthy diet and regular exercise are essential to prevent the onset and development of metabolic syndrome. The Mediterranean diet is a good solution, as it is rich in vitamins and antioxidants, with an increased intake of fruit and vegetables, more fish and less red meat and saturated fats. Other diets, such as ketogenic diets or time-restricted eating, have recently gained a lot of interest. When non-pharmacological interventions fail to reduce risk factors, it is necessary to resort to pharmacological treatment. As there is no single treatment for this disease, it is targeted at the associated risk factors. Consequently, polypharmacy is a reality for people with metabolic syndrome, leading to poor adherence and an increase in adverse effects.

Keywords: Metabolic Syndrome; Inflammation; insulin resistance; Obesity; Dyslipidaemias.

Abreviaturas

ADN- Ácido Desoxirribonucleico (DNA- *Deoxyribonucleic acid*)

AF – Atividade Física

AGL - Ácidos gordos livres

ARA- Antagonista do recetor da angiotensina

ARN - Ácido Ribonucleico (RNA - *ribonucleic acid*)

ATP - Adenosina Trifosfato

BCC - Bloqueador dos Canais de Cálcio

Covid-19 - *Coronavirus disease 2019*

CV - Cardiovasculares

DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension*

DCV - Doenças Cardiovasculares

DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DM - Diabetes *Mellitus*

DMT2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DNT - Doenças Não Transmissíveis

DPP-4 - Dipeptidil Peptidase 4 (*dipeptidyl peptidase-4*)

DRC- Doença renal crónica

ECA - Enzima de Conversão da Angiotensina

ECA2 - Enzima de Conversão da Angiotensina 2

eNOS - Óxido Nítrico Sintase endotelial (*endotelial nitric oxide synthase*)

eTRF - Alimentação restrita ao período inicial do dia (*early time-restricted feeding*)

GLP-1 - Péptido 1 semelhante ao glucagon (*glucagon -like peptide- 1*)

GLP-1RA- Agonistas do recetor GLP-1 (*glucagon like peptide-1 receptor agonist*)

GLUT4 - Transportador de glicose tipo 4 (*Glucose Transporte Type 4*)

HDL - Lipoproteína de alta densidade (*High Density Lipoproteins*)

HIIT - Exercício físico de alta intensidade (*High Intensity Interval Training*)

HMG-CoA - 3-Hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

HTA - Hipertensão arterial

IC- Insuficiência Cardíaca

IDF - International Diabetes Federation

IDL - Lipoproteína de densidade intermédia (*intermediate-low -density lipoprotein*)

iECA- inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina;

IL - Interleucina
IMC - Índice Massa Corporal
JI – Jejum Intermitente
LDL - Lipoproteína de baixa densidade (*Low- density lipoprotein*)
LPS - Lipopolissacárido
M1 - Macrófagos ativados por via clássica
M2 - Macrófagos ativados por via alternativa
MI - Microbiota Intestinal
mARN - ARN mensageiro
NAD - Nicotinamida Adenina Dinucleótico
NADH - Nicotinamida Adenina Dinucleótico Hidreto
NCEP ATP - National Cholesterol Education Program - Adult TreatmentPlan
NHLBI/AHA- National Heart, Lung, and Blood Institute/AmericanHeart Association
OMS - Organização Mundial de Saúde
OxLDL - LDL oxidada (*oxidized Low-density lipoprotein*)
PA - Pressão arterial
PAI-1 - Inibidor 1 do Ativador do Plasminogénio (*Plasminogen Activator inhibitor-1*)
PC - Perímetro de Cintura
PCR - proteína C reativa (CRP- *C-reactive protein*)
PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9;
RAS - Sistema renina -angiotensina
RC - Restrição calórica
Redox - oxidação - redução
RI - Resistência à Insulina
ROS- espécies reativas de oxigénio (*reative oxygen species*)
SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda grave do Coronavírus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
SCFA - ácidos gordos de cadeia curta (short-chain fatty acid)
SGLT2- Cotransportador 2 Glicose-Sódio (*Sodium-glucose cotransporter- 2*);
SI - Sistema Imunitário
SIRTs - Sirtuínas
SM - Síndrome Metabólica
SNC – Sistema Nervoso Central
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

TCC - Terapia Cognitivo-Comportamental

TG - Triglicéridos

TMAO - N-óxido de trimetilamina (*trimethylamine N-oxide*)

TNF- α - Fator de necrose tumoral α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*)

TRE - Alimentação com restrição de tempo (*Time-Restricted Eating*)

VCAMs - Moléculas de Adesão Vasculares (*vascular cell adhesion molecules*)

VLDL - Lipoproteína de muita baixa densidade (*Very low-density lipoprotein*)

Índice:

1	Introdução	12
2	Metodologia	13
3	Síndrome metabólica.....	14
3.1	Definição e Critérios de diagnóstico	14
3.2	Epidemiologia.....	16
3.3	Doenças Associadas	17
3.3.1	Obesidade	17
3.3.2	Hipertensão Arterial.....	18
3.3.3	Resistência à insulina.....	18
3.3.4	Dislipidemia.....	19
3.4	Fisiopatologia	19
3.4.1	Resistência à insulina.....	20
3.4.2	Ativação neuro-hormonal	22
3.4.3	Inflamação crónica.....	23
3.5	Etiologia	23
3.5.1	Obesidade	24
3.5.2	Genética, Epigenética, Predisposição Familiar	25
3.5.3	Sirtuínas	27
3.5.4	<i>Stress</i> Oxidativo.....	28
3.5.5	Microbiota intestinal	29
3.6	Prevenção e tratamento.....	30
3.6.1	Tratamento não farmacológico	31
3.6.1.1	Regime alimentar e alimentação com restrição de tempo.....	31
3.6.1.2	Exercício Físico	34
3.6.1.3	Terapias Comportamentais	37
3.6.2	Tratamento Farmacológico	37
3.6.2.1	Obesidade.....	39
3.6.2.2	Hipertensão	40
3.6.2.3	Dislipidemia.....	40
3.6.2.4	Hiperglicemia.....	41
4	Síndrome metabólica e o cancro	42
5	Síndrome metabólica e Covid-19.....	43
6	Conclusões e perspectivas futuras	44
	Referências Bibliográficas.....	46

Índice de Figuras:

Figura 1 – Possíveis mecanismos fisiopatológicos da SM	20
Figura 2 – Características dos diferentes tecidos adiposos	25
Figura 3 - Fatores que contribuem para alterações epigenéticas	26
Figura 4 – O papel do <i>stress</i> oxidativo na SM	28
Figura 5 – Possíveis mecanismos que resultam em inflamação desencadeados pela disbiose intestinal	29
Figura 6 – Impacto dos diferentes tipos de exercício físico	36
Figura 7 - Tratamento da SM	38

Índice de Tabelas:

Tabela 1 – Diferentes definições da SM	15
Tabela 2 - Diferentes regimes de Jejum intermitente	33

1 Introdução

As doenças não transmissíveis (DNT) incluem várias patologias que se caracterizam maioritariamente por uma progressão lenta e de longa duração (1). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as DNT são responsáveis por 41 milhões de mortes por ano (equivalente a 74% de todas as mortes a nível mundial) e incluem as doenças cardiovasculares (DCV), as doenças respiratórias crónicas, a diabetes *mellitus* (DM), a hipertensão arterial (HTA), a síndrome metabólica (SM) e o cancro (1,2). As DNT estão entre os problemas de saúde mais dispendiosos que podem ser prevenidos e controlados e representam a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, mas também nos países em vias de desenvolvimento (3,4).

A síndrome metabólica é um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos com elevada prevalência, acarretando custos elevados para os sistemas de saúde pública (5). Ainda que não exista consenso quanto à definição e critérios de diagnóstico, a SM é caracterizada pelas existências de fatores de risco como a obesidade abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensão arterial e resistência à insulina (RI), estando associada a um estado pró-trombótico e pró-inflamatório (5).

A sua origem não é totalmente compreendida, pela sua complexidade, ainda que o sedentarismo e padrões alimentares desequilibrados aparentam estar fortemente associados ao seu desenvolvimento (5). A obesidade desempenha um papel importante na fisiopatologia da SM, sendo importante realçar que as mudanças no estilo de vida, com aumento da prática de exercício físico, são fundamentais para controlar o peso corporal, com a finalidade de prevenir e gerir a SM (6).

Não existe um tratamento único para a SM e a terapêutica atual exige o uso contínuo de numerosos fármacos, acabando por ser desafiante para os doentes, no que toca à adesão (7). As estratégias terapêuticas assentam na correção dos fatores de risco modificáveis e no controlo individual da obesidade, HTA, dislipidemia, e hiperglicemia (8).

Este trabalho pretende sintetizar o estado da arte da SM, nomeadamente no que diz respeito à sua definição, epidemiologia, fisiopatologia, etiologia e tratamento.

2 Metodologia

A realização deste trabalho baseou-se na pesquisa de artigos científicos originais e de revisão, cuja pesquisa foi efetuada em bases de dados tais como Pubmed, Scielo, e Google académico.

Foram utilizados, como termos de pesquisa: “síndrome metabólica”, “inflamação”, “etiologia”, “tratamento”, “obesidade”, “resistência à insulina”, “estilos de vida”, entre outros. A janela temporal foi de 10 anos (2014 a 2024), ainda que, pela quantidade elevada de artigos foi dada prioridade aos mais recentes (data superior a 2019).

Para a elaboração desta monografia foram utilizados um total de 102 artigos. Os critérios de exclusão foram, principalmente, a data de publicação, a repetição e desvio ao tema principal. De forma a esclarecer alguns tópicos com maior detalhe, acedeu-se igualmente aos artigos completos das referências bibliográficas dos resultados de pesquisa consultados.

3 Síndrome metabólica

3.1 Definição e Critérios de diagnóstico

Descrito em 1988 por Gerald Reaven como síndrome X, a síndrome metabólica também é conhecida por síndrome de resistência à insulina, síndrome Reaven ou “quarteto mortal” (2,9). Esta síndrome é caracterizada por modificações do metabolismo lipídico (obesidade e dislipidemia), e do metabolismo dos hidratos de carbono, juntamente com o aumento da tensão arterial (9). Está também relacionada com um estado pró-inflamatório e pró-trombótico (9,10).

A SM reúne um conjunto de distúrbios metabólicos que têm em comum o depósito ectópico de lípidos, RI e inflamação de baixo grau¹ (11). O diagnóstico desta síndrome inclui, como principais características, a obesidade, a HTA, hiperglicemia e dislipidemia aterogénica (11). Outros distúrbios metabólicos podem estar relacionados, como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a síndrome dos ovários poliquísticos, a hiperuricemia ou o cancro, no entanto não fazem parte dos critérios de diagnóstico da SM (11). Em síntese, a síndrome metabólica reúne um conjunto de fatores de risco metabólicos interrelacionáveis que aumentam em 5 vezes o risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e duplica o risco de desenvolver DCV nos próximos 5 a 10 anos (8,12). Nos últimos anos, a SM tem ganho destaque, pela crescente prevalência da obesidade a nível global, uma vez que o tecido adiposo tem um papel essencial no seu desenvolvimento (13). A prevalência desta síndrome apresenta uma enorme variação regional, devido a condições socioeconómicas, étnicas e genéticas. O facto de existirem várias definições da SM (Tabela 1) também explica essas diferenças de prevalência entre os diversos países e regiões (14). A primeira definição surgiu em 1998, proposta pela OMS e, a partir daí, algumas organizações científicas propuseram as suas próprias definições (14). Em 2009, algumas organizações chegaram a um consenso e formaram uma definição harmonizada, tendo como base as definições anteriores (14,15).

¹ Inflamação de baixo grau, também designado de “metainflamação”, indica o estado intermédio entre a linha de base e a inflamação propriamente dita (2).

Tabela 1 – Diferentes definições da SM (14–19)

Parâmetros	OMS (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)	NHLBI/AHA (2005)	Definição Harmonizada (2009)
Critério de diagnóstico	DMT2, IOG, RI ou GJ elevada e ≥ 2 dos critérios seguintes	≥ 3 dos 5 critérios seguintes	Obesidade central e 2 dos 4 critérios seguintes	≥ 3 dos 5 critérios seguintes	≥ 3 dos 5 critérios seguintes
Obesidade	H: Rácio C/A > 0.9;	PC ≥ 102 cm em Homens	H europeus: PC ≥ 94 cm	PC ≥ 102 cm em Homens	Valores definidos para cada população *
	M: Rácio C/A > 0.85 e/ou IMC > 30 Kg/m ²	PC ≥ 88 cm em mulheres	M europeias: PC ≥ 80 cm	PC ≥ 88 cm em mulheres	
Alteração metabolismo glucídico	IOG ou DM2 ou glicémia em jejum elevada	GJ ≥ 110 mg/dL ou em tratamento (inclui DM2)	GJ ≥ 100 mg/dL ou em tratamento (inclui DM2)	GJ ≥ 100 mg/dL ou em tratamento	GJ ≥ 100 mg/dL ou em tratamento
Triglicéridos (TG)	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl ou em tratamento	TG ≥ 150 mg/dl ou em tratamento	TG ≥ 150 mg/dl ou em tratamento
C – HDL	< 35 mg/dl em Homens < 39 mg/dl em mulheres	< 40 mg/dL em Homens < 50 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em Homens < 50 mg/dL em mulheres ou em tratamento	< 40 mg/dL em Homens < 50 mg/dL em mulheres ou em tratamento	< 40 mg/dL em Homens < 50 mg/dL em mulheres ou em tratamento
Pressão Arterial (PA)	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg ou em tratamento	$\geq 130/85$ mmHg ou em tratamento	$\geq 130/85$ mmHg ou em tratamento	$\geq 130/85$ mmHg ou em tratamento
Outros	Microalbuminúria ²	-	-	-	

* Consoante a população e a etnia estudada, existem diferentes valores de PC recomendados.

IDF- International Diabetes Federation; NCEP ATP- National Cholesterol Education Program -Adult Treatment Plan; NHLBI/AHA- National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association; OMS- Organização Mundial Saúde; C -HDL: colesterol HDL; DMT2: *diabetes mellitus* tipo 2; GJ: Glicémia em jejum; H: Homens; IMC: Índice Massa Corporal; IOG: Intolerância oral à glicose; M: Mulheres; PC: Perímetro de cintura; Rácio C/A: Rácio Cintura/Anca; TG: Triglicéridos.

² Microalbuminúria é a taxa de excreção albumina na urina ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou rácio albumina:creatinina ≥ 30 mg/g

3.2 Epidemiologia

Nas últimas décadas, a população tem vindo a sofrer modificações significativas no seu estilo de vida, caracterizadas por um aumento do consumo de fast food e adoção de um estilo de vida sedentário, e que se têm refletido na sua saúde (18). Consequentemente, este desequilíbrio favorece o aumento de peso corporal e complicações metabólicas relacionadas, como a SM, afetando não só adultos, bem como crianças e adolescentes (18).

Apesar de fatores de risco, como idade e história familiar, influenciarem o desenvolvimento da SM, outros fatores como tabagismo, obesidade, baixo estatuto socioeconómico, sedentarismo, consumo de bebidas açucaradas e/ou álcool e padrões alimentares ocidentais parecem afetar o desenrolar desta patologia (10,20,21).

A SM é, na realidade, um problema de saúde pública em todo o mundo, fortemente associado ao aumento epidémico da obesidade e da DM (5). A prevalência global da SM difere consoante os fatores geográficos e sociodemográficos, bem como os critérios de diagnósticos utilizados (10). Nos Estados Unidos, segundo os critérios da IDF (International Diabetes Federation), a prevalência é de 33-39%, enquanto na Europa a prevalência é de 18-30% (16,22). A prevalência também varia com o género, sendo que é ligeiramente superior nos homens com idade inferior a 50 anos, invertendo-se a partir desta idade (16,23).

Um estudo recente, realizado na Roménia entre janeiro de 2022 a fevereiro de 2023, estimou a prevalência da SM de 63,3%, reforçando a elevada e crescente prevalência e incidência, ganhando um carácter pandémico nos últimos anos (8). Um estudo realizado em Portugal observou uma prevalência global de SM de 54,51%, resultado mais elevado comparativamente a relatórios epidemiológicos anteriores (24). Uma possível explicação para estes dados é o facto de o estudo ter sido retrospectivo transversal, a partir de consultas regulares de pacientes entre 2019 e 2020, constituindo um viés de seleção, uma vez que as pessoas que frequentam mais as consultas, têm, num modo geral, mais comorbilidades (24). Dentro da população portuguesa, foram encontradas diferenças entre zonas urbanas e não urbanas, sendo que a SM foi mais frequente nas zonas não urbanas (21).

Posto isto, é necessária uma atenção especial aos idosos, aos mais desfavorecidos e/ou indivíduos com excesso de peso ou sedentários, principalmente se pertencerem a zonas não urbanas, visto serem as populações mais vulneráveis a esta síndrome, devendo ter prioridade nas medidas de intervenção de saúde pública (21).

3.3 Doenças Associadas

3.3.1 Obesidade

Independente da sua predisposição genética, todas as pessoas têm uma capacidade limitada para armazenar gordura (25). Quando se ultrapassa esse limite, a gordura é armazenada noutros locais, no entanto, estes adipócitos são resistentes aos efeitos antilipolíticos da insulina, que conseqüentemente leva ao aumento de ácidos gordos livres (AGL). Para além disto, a gordura possui macrófagos infiltrados, passando a ser metabolicamente e imunologicamente ativos, com libertação de citocinas (25).

A obesidade é definida com uma alteração da homeostase energética, que se manifesta, em primeira instância, pela acumulação excessiva de tecido adiposo (26). A OMS define a obesidade como uma DNT crónica, multifatorial e complexa, caracterizada por um excesso de adiposidade, que constitui um risco para a saúde em geral (27). A sua prevalência atinge proporções epidémicas, afetando todos os países, incluindo Portugal, que apresenta 60% da população como obesa ou pré-obesa (28). Esta condição está entre as principais causas de morte e incapacidade na Europa, na qual se estima que são responsáveis por 1,2 milhões de mortes por ano, correspondente a 13% da mortalidade total da região europeia, estando associada a uma diminuição da esperança de vida em 5 – 10 anos (29,30).

A obesidade está relacionada com várias doenças crónicas, como DCV, DM tipo 2, SM, DHGNA e cancro (19). Observou-se que em adultos com sobrepeso e obesos o risco de desenvolver SM era 5 vezes maior do que em adultos com índice de massa corporal (IMC) normal ou baixo (31). Em pessoas obesas, a SM ocorre em 60 % dos casos, enquanto que numa população com peso normal, foi registado em apenas 5% (4).

O seu diagnóstico pode ser feito com base no IMC, no entanto não dá informação sobre a distribuição do tecido adiposo, pelo que se pode recorrer à medição do perímetro de cintura (PC) (26). O diagnóstico de obesidade, em adultos europeus confirma-se com a valores de IMC superiores a 30 Kg/m² ou PC ≥ 80 cm e PC ≥ 94 cm em mulheres e homens, respetivamente, de acordo com os critérios da IDF (26).

Apesar da prevenção da obesidade exigir investimento financeiro, o custo de não prevenir e tratar esta patologia será muito mais elevado devido às complicações que daí advêm (30).

3.3.2 Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é definida pelos valores de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg (32).

A HTA afeta 1 em cada 3 adultos em todo o mundo, podendo levar a acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, insuficiência cardíaca, danos renais e muitos outros problemas de saúde. A prevalência de hipertensos duplicou entre 1990-2019, passando de 650 milhões para 1,3 mil milhões. Quase metade das pessoas com hipertensão arterial em todo mundo desconhece que a tem e visto ser uma patologia silenciosa, a sua deteção precoce e gestão adequada é essencial (33). Segundo a OMS, 4 em cada 5 pessoas com HTA não são tratadas adequadamente. Contudo, se conseguíssemos reverter esta situação, aproximadamente 76 milhões de mortes poderiam ser evitadas entre 2023 e 2050 (33).

A obesidade é uma causa reversível, se tratada adequadamente, do aumento da pressão arterial (26). Observou-se que o aumento do peso corporal em 10% aumentava o risco de hipertensão em 70%, assim é essencial que haja um bom controlo e redução do peso corporal em caso de excesso de peso (34).

3.3.3 Resistência à insulina

A RI é considerada como um dos componentes centrais da SM, daqui advém a denominação alternativa “síndrome de resistência à insulina” (16,19). Esta condição corresponde à capacidade diminuída dos órgãos alvo, como fígado, músculo esquelético e tecido adiposo, de responder a níveis normais de insulina, quer endógena como exógena (5,16). A insulina é uma hormona peptídica segregada pelas células beta do pâncreas em resposta a níveis elevados de glicose no sangue, sendo responsável por vários processos biológicos, incluindo a regulação do metabolismo glucídico, mas também do lipídico (16,35). Visto ser uma hormona com efeitos em diversos sistemas de órgãos, em situações de RI ocorre disfunção metabólica em vários órgãos, havendo, portanto, alterações concomitantes (36).

Os depósitos de gordura visceral são uma das causas possíveis para a RI, uma vez que aumentam o fornecimento de AGL ao fígado através da circulação esplénica, com consequente aumento da formação de triglicéridos e ésteres de colesterol (37). Consequentemente, existem alterações nas concentrações das lipoproteínas, nomeadamente, diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) rica em triglicéridos (TG), sendo característico da dislipidemia aterogénica, causada indiretamente pela RI na SM, aumentando assim o risco de DCV (7,35,37).

3.3.4 Dislipidemia

A dislipidemia corresponde a um perfil lipídico anormal no sangue, sendo um fator de risco significativo para DCV (38). A maioria dos indivíduos com SM apresentam dislipidemia aterogênica, caracterizada por níveis elevados de triglicéridos, níveis baixos de HDL e normais ou elevados de LDL (26).

As lipoproteínas³ plasmáticas são responsáveis pelo transporte dos lípidos para os tecidos, que os utilizam como fonte de energia, para produção de hormonas esteroides, formação de ácidos biliares ou depósito de lípidos (39). O colesterol é sintetizado, na sua maioria, no fígado. As lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ricas em TG são segregadas no plasma e hidrolisadas de forma a libertar os TG para armazenamento e consumo de energia (39). As partículas remanescentes podem ser captadas pelo fígado, mas a maioria é constantemente hidrolisada para se transformar em LDL, que são capturadas pelos hepatócitos para serem metabolizadas e segregadas na bÍlis, mas uma quantidade é absorvida pelas células periféricas como fonte de colesterol (39). A lipoproteína HDL transporta o excesso de colesterol das células periféricas de volta ao fígado, processo denominado de transporte reverso do colesterol (39).

Atualmente, para avaliar o risco cardiovascular, utiliza-se o valor de colesterol não HDL, uma vez que representa a concentração de lipoproteínas aterogénicas: LDL; VLDL; IDL; quilomicras; lipoproteína (a), vistos estarem envolvidas na aterogénese e na instabilidade da placa aterogénica (26). De forma a seleccionar o melhor tratamento da dislipidemia, recomenda-se a determinação do colesterol não HDL em todos os pacientes (26).

3.4 Fisiopatologia

A fisiopatologia da SM não está totalmente esclarecida, no entanto resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, o papel do tecido adiposo, a RI, a HTA e a dislipidemia (5). Na Figura 1 estão esquematizadas algumas hipóteses de mecanismos fisiopatológicos, destacando-se a inflamação de baixo grau, ativação neuro-hormonal ou a RI, ainda que esta última seja a mais aceite (10,35). O desenvolvimento e a progressão da SM também estão associados a uma alimentação excessiva, atividade física inadequada e adiposidade abdominal (35). A predisposição genética para obesidade central também contribui para o despoletar da SM. No entanto, não é o único fator, uma vez que a prevalência desta síndrome tem aumentado e a nossa caracterização genética não se alterou (10).

³ As lipoproteínas são compostas por colesterol esterificado e não esterificado, por fosfolípidos e TG e por componentes de proteínas, as apolipoproteínas, que funcionam como componente estrutural, como ligantes para a ligação aos recetores celulares e como inibidores e ativadores enzimáticos (39).

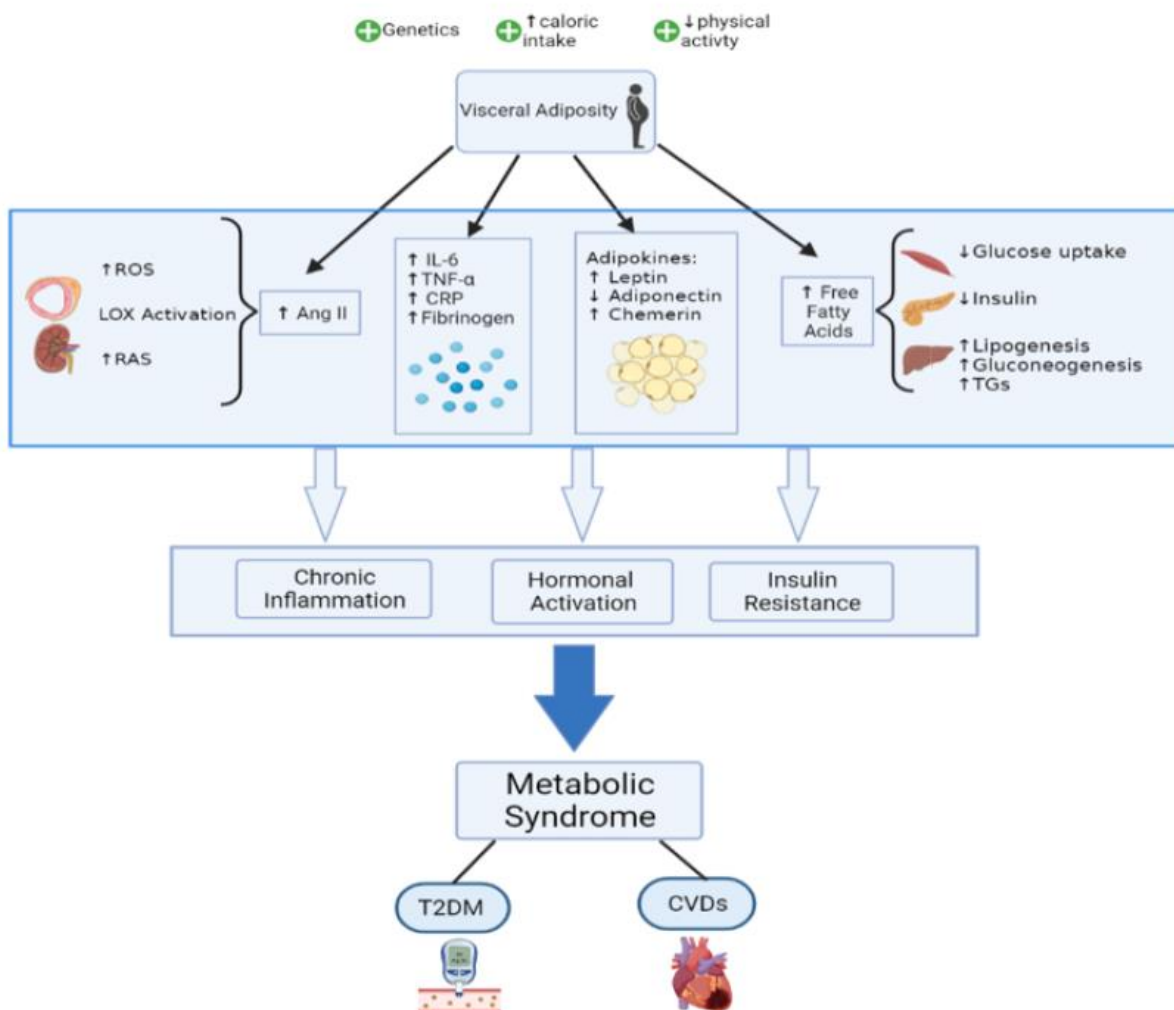


Figura 1 – Possíveis mecanismos fisiopatológicos da SM (35)

3.4.1 Resistência à insulina

De forma a entender a resistência à insulina, é necessário compreender a base de ação da insulina (19). Em jejum, o fígado liberta glicose no sangue para manter o estado de euglicémia, na qual degrada o glicogénio hepático (glicogenólise) e sintetiza de novo a glicose (gluconeogénese) a partir de ácidos gordos e glicerol que advém do tecido adiposo (40). Com a ingestão de alimentos, a insulina estimula vários tecidos a captar a glicose e a sintetizar glicogénio e lípidos no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético (40). Esta hormona consegue promover o anabolismo e suprimir os processos catabólicos, uma vez que suprime a produção hepática de glicose ao inibir os genes gluconeogénicos e a lipólise no tecido adiposo (40).

A insulina é responsável por vários processos biológicos, cuja ligação ao seu recetor desencadeia uma cadeia de fosforilações. No músculo esquelético, após a fosforilação do

recetor de insulina, existe uma ativação de vias de transdução de sinal, com a translocação para a superfície do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) que permite uma maior captação de glicose para o interior das células e armazenamento na forma de glicogénio (10,16).

Num estado anormal ou de RI, numa primeira fase existe uma hiperglicemia pós-prandial, devido a uma perda de secreção inicial de insulina (19). Posteriormente, existe uma resposta exagerada da insulina causando hiperinsulinemia (19). Consequentemente, a captação de glicose mediada pela insulina, a glicólise e a síntese de glicogénio ficam comprometidas (19).

Quando se desenvolve RI no tecido adiposo, os efeitos da insulina são menos eficazes. Esta hormona vai perder a sua capacidade de inibir eficazmente a lipólise no tecido adiposo, aumentando os AGL circulantes, o que, por sua vez, agrava ainda mais a resistência à insulina, criando-se assim um ciclo vicioso (10,35). Isto acontece porque o aumento dos AGL inibe ainda mais o efeito antilipolítico da insulina, uma vez que aumenta a ativação de uma proteína cinase no fígado que promove a gliconeogénese e lipogénese (37). Por fim, teremos um estado hiperinsulinémico para manter os níveis de glicose normal (10,35,37). À medida que a resistência à insulina piora e aumenta os AGL, as células beta pancreáticas perdem a sua função, diminuindo a captação de glicose (7,19,37). Ao nível do músculo esquelético, o metabolismo da glicose é afetado com uma deficiente translocação do transportador GLUT4 para a superfície, com diminuição da síntese de glicogénio e uma evidente hiperglicemia (16). O excesso de AGL, com conseqüente acumulação ectópica de lípidos ao nível do pâncreas, músculo e fígado, provoca uma produção excessiva de moléculas que alteram o potencial de membrana das mitocôndrias, aumentando as espécies reativas de oxigénio (ROS), agravando a RI (16). Os mecanismos que fazem a ponte entre os ROS e a RI não estão totalmente conhecidos (16).

O comprometimento seletivo da produção de óxido nítrico conduz a disfunção endotelial, com conseqüente aterosclerose e complicações cardiovasculares (CV) (16). A insulina, ao perder o seu efeito vasodilatador e devido à vasoconstrição induzida pelos AGL, com a produção de ROS e perda de óxido nítrico, contribui para o desenvolvimento de hipertensão induzida pela RI (35). No entanto, outros mecanismos podem contribuir, como o aumento da estimulação simpática ou a reabsorção de sódio induzida nos rins (35,41).

Apesar de a acumulação ectópica ser a hipótese mais amplamente aceite para o desenvolvimento da RI em doentes obesos, outras hipóteses têm sido propostas, como a inflamação, *stress* do retículo endoplasmático ou ROS, no entanto, os dados disponíveis ainda não conseguem encontrar uma relação direta com a RI, carecendo de mais estudos (40).

3.4.2 Ativação neuro-hormonal

O tecido adiposo tem funções de termorregulação endócrina e de armazenamento de lípidos (35). Vários são os compostos libertados por este tecido, com um papel relevante na fisiopatologia da RI e da SM, destacando-se (I) adipocinas como a leptina e adiponectina (II) citocinas inflamatórias, como a interleucina (IL) 6, o fator de necrose tumoral α (TNF- α), e (III) péptidos como o inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), angiotensinogénio e resistina (16,35,42).

As adipocinas atuam a nível central no gasto energético e na regulação do apetite e, a nível periférico, afetam a absorção de lípidos, a sensibilidade à insulina e a capacidade oxidativa (5). A leptina sinaliza o cérebro ao estado de saciedade (19). Quando os níveis de energia são adequados, a leptina consegue suprimir a ingestão de alimentos, devido ao estado de saciedade que cria (35). Perante estas capacidades, pensou-se, inicialmente, que esta podia ser a solução para a obesidade, no entanto, observou-se que, em indivíduos obesos, os níveis de leptina eram elevados e não tinha capacidade de corrigir o desequilíbrio metabólico (35,43). Assim, em indivíduos obesos, existe resistência à leptina como existe com a insulina, não criando um nível de saciedade, contribuindo, deste modo, para um maior consumo de alimentos e consequente aumento de peso (19,43). A leptina aumenta a secreção de algumas citocinas inflamatórias, como a IL-6, a IL-12 e o TNF- α , e a exposição a estímulos do TNF- α e IL-1 aumenta mais a sua expressão, formando um ciclo que promove uma inflamação constante (44). Suspeita-se que a leptina possa causar alterações pró-trombóticas, dado que aumenta os níveis de PAI-1 que, em concentrações elevadas, inibe a fibrinólise, promovendo um estado trombótico (37,45). No entanto, os mecanismos ainda não são bem conhecidos.

Já a adiponectina, exclusivamente sintetizada pelos adipócitos, contraria os efeitos da leptina, sendo considerada um adipocina antidiabética, anti-inflamatória e antiaterogénica (inibe as vias moleculares pró-aterogénicas⁴) (10,35). Na SM, as citocinas antioxidantes, como a adiponectina, estão alteradas e, à vista disso, os produtos da oxidação lipídica, nomeadamente o OxLDL e os ROS, ativam cascatas de oxidação com consequentes danos celulares e apoptose (10).

Outras moléculas importantes são IL-6 e TNF- α , que se encontram diminuídas com a perda de peso, uma vez que a produção de IL-6 localmente aumenta com uma maior relação

⁴ Incluem a adesão de monócitos às células endoteliais, através das moléculas de adesão, a proliferação de células musculares lisas devido aos fatores de crescimento derivados das plaquetas e a captação de colesterol oxidado de LDL (OxLDL) pelos macrófagos.

cintura-quadril (45). Visto que a IL-6 regula a proteína C reativa (PCR), também esta está aumentada na obesidade, resultando em inflamação crónica de baixo grau (45).

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) também está envolvido na progressão da SM (35). O angiotensinogénio produzido pelo tecido adiposo é convertido em angiotensina I pela renina e a enzima de conversão da angiotensina (ECA) converte-a em angiotensina II (35). A angiotensina II está aumentada na obesidade e na RI e, ao atuar em várias vias, estimula a produção de ROS, que vão promover agregação plaquetária, lesão endotelial, oxidação das LDL, formando um ciclo vicioso de disfunção endotelial, proliferação de fibroblastos e inflamação, com consequente progressão de DMT2, hipertensão, dislipidemia e DCV (35).

3.4.3 Inflamação crónica

As vias que contribuem para o aparecimento da SM culminam num estado inflamatório, explicando o aumento dos marcadores inflamatórios, como ilustrado na Figura 1 (35). A inflamação de baixo grau pode estar associada a um ou mais órgãos, mesmo que ainda não seja detetada na corrente sanguínea (38).

A IL-6 é um marcador inflamatório que está elevado na obesidade e na RI. Esta citocina é produzida pelos macrófagos e adipócitos, mas a sua ação ocorre em vários tecidos, ainda que, no fígado, aumente a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR, que por sua vez apresenta uma forte correlação com eventos CV, SM e DMT2 (35). Esta interleucina aumenta também os níveis de fibrinogénio, contribuindo para estado pró-trombótico (35). Nas células endoteliais, estimula a produção de moléculas de adesão vasculares (VCAMs) e leva a aterosclerose e disfunção da parede celular dos vasos (16,35,37).

O TNF- α contribui para a RI, visto que altera a sinalização da insulina e da sinalização a jusante, diminuindo os efeitos metabólicos desta hormona. Por outro lado, induz a lipólise hepática, aumentando os níveis de AGL, e inibe a libertação de adiponectina (35,37). Assim sendo, os níveis elevados desta citocina estão relacionados com os principais componentes da SM, a obesidade e a RI (37).

3.5 Etiologia

Como já referido, a RI e a obesidade central estão associadas à etiologia da SM, aumentando significativamente o risco de DCV e DMT2 (9). O início e a progressão da SM não estão compreendidos na sua totalidade, no entanto, percebeu-se que a inflamação de baixo grau, o *stress* oxidativo e o tecido adiposo são fundamentais para o despoletar desta síndrome (9).

3.5.1 Obesidade

O tecido adiposo é o órgão endócrino metabolicamente ativo mais abundante do corpo humano (10,16). Diferencia-se pela localização anatômica, em visceral e subcutâneo (Figura 2) (46). O tecido adiposo visceral caracteriza-se pelo maior risco de DCV, com maior incidência de RI, uma vez que secreta componentes inflamatórios como IL-6 (47). O tecido adiposo subcutâneo tem como particularidade produzir substâncias consideradas protetoras das DCV, como a adiponectina (47). O tecido visceral produz adipocinas que têm grande impacto no fígado, ao estimular a secreção hepática de proteínas de fase aguda como a PCR e apresenta ainda menor capacidade de proliferação, quando comparado com o subcutâneo. Assim sendo, o crescimento ocorre por hipertrofia, o que origina adipócitos disfuncionais, que são mais resistentes à ação antilipolítica da insulina, e com maior secreção de citocinas e adipocinas. Como resultado, há um aumento de AGL, na qual o excesso é metabolizado em componentes tóxicos que não só contribuem para a RI como pioram a função tecidular ou desencadeiam a apoptose (47). Os adipócitos são classificados em brancos, beges e castanhos (42). Os castanhos e beges são morfológica e funcionalmente diferentes dos brancos (3), apresentando maior quantidade de mitocôndrias no citoplasma e atuando na termorregulação através da oxidação dos ácidos gordos (3,42). O tecido branco armazena energia na forma de TG que, em situações de jejum, envia ácidos gordos para a circulação, estando atualmente associado ao controle do peso e homeostase energética (42). É também um órgão secretor de adipocinas, como a adiponectina, leptina, IL-1, IL-6, TNF- α e PAI-1 (16,42). Os depósitos de gordura têm vários tipos de células com funções diferentes, desde funcionais, de suporte, estruturais e imunológicas (7). Já os vasos sanguíneos permitem o fornecimento de nutrientes e oxigênio, mas também transportam mediadores inflamatórios para outros locais (7).

Em indivíduos obesos, a infiltração de macrófagos representa cerca de 40 % do total das células do tecido adiposo, contribuindo para uma maior produção de citocinas e hipertrofia dos adipócitos (7,16). Os macrófagos podem ser classificados como ativados por via clássica (M1), responsável por um aumento da expressão de proteínas inflamatórias, como o TNF- α , IL-6 e a IL-12, ou como ativados por via alternativa (M2), que aumentam a expressão de proteínas anti-inflamatórias, possuem propriedades imunossupressoras, com elevada capacidade fagocitária (48). Em indivíduos obesos existe uma maior quantidade de M1 em relação ao M2, contribuindo não só para a inflamação, como para a RI (16,48). Como o metabolismo celular é dinâmico e não estático, as células conseguem adaptar-se ao ambiente que as envolve (48). Por exemplo, os ácidos gordos saturados são pró-inflamatórios e induzem o tipo M1, enquanto os ácidos

gordos insaturados, como ómega-3, são anti-inflamatórios, induzindo o tipo M2, por isso é que se aconselha que a dieta apresente gorduras insaturadas (48).

É de salientar que nem todos os depósitos de gordura respondem de igual forma. Por exemplo, a acumulação de gordura no fígado aumenta o risco de esteatose, fibrose e cirrose hepática, designado por doença hepática gorda não alcoólica que, caso progrida, pode causar insuficiência hepática, sendo necessário, em casos mais avançados, recorrer a transplante hepático (7,36).



Figura 2 – Características dos diferentes tecidos adiposos (46)

3.5.2 Genética, Epigenética, Predisposição Familiar

Como descrito anteriormente, a prevalência da SM está a aumentar, não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes e, como tal, é essencial entender a genética da SM de forma a detetar antecipadamente o risco de desenvolver a doença (35). Um estudo prospetivo realizado em crianças e com acompanhamento até à adolescência conclui que os genes da obesidade e do metabolismo lipídico estão envolvidos na predisposição genética para o desenvolvimento da SM (49).

Tanto a função como a estrutura dos genes pode ser alterada pelo ambiente envolvente (19). Consequentemente, detetar genes específicos associados à SM ou modular os genes com base no meio ambiente pode ser benéfico para o tratamento (19). Os fatores ambientais, como dietas pouco saudáveis, envelhecimento e vias inflamatórias, contribuem para alterações epigenéticas, mas alguns distúrbios podem igualmente contribuir para tais alterações, como cancro, *stress* oxidativo, RI, distúrbios neurológicos e obesidade (50,51).

Os mecanismos epigenéticos são alterações que modificam o complexo ácido desoxirribonucleico (ADN)-proteína, mas não a sequência de ADN e incluem, como ilustrado na Figura 3, a metilação do ADN, modificações das histonas e ácido ribonucleico (ARN) não codificante. (50,51). Estas alterações podem ser hereditárias (38,50). As diferentes prevalências

da SM observadas em várias etnias, destacam o papel da predisposição genética nesta síndrome (50). Familiares de indivíduos com DMT2 podem apresentar, e apresentam frequentemente, RI, mesmo que não apresentem tolerância diminuída à glicose ou obesidade, conseqüentemente, as evidências apontam para uma forte relação genética no desenvolvimento da RI (16).

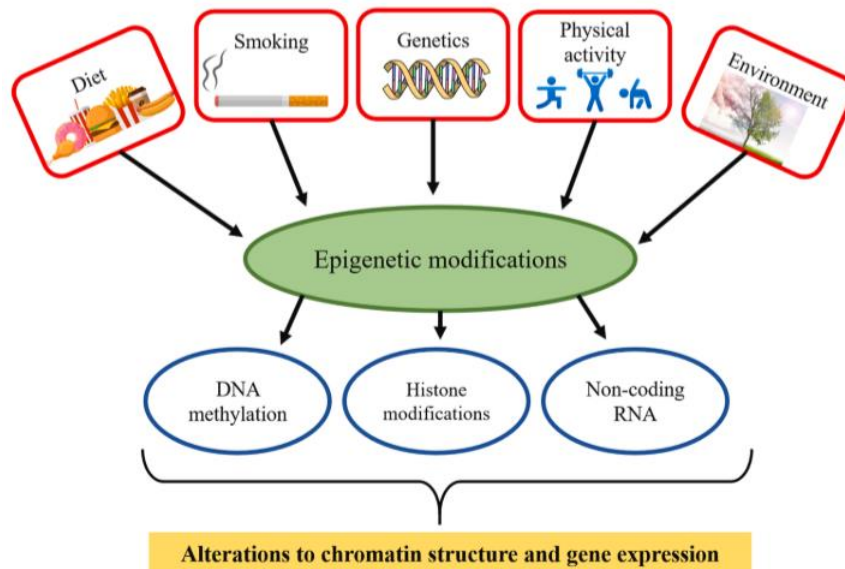


Figura 3 - Fatores que contribuem para alterações epigenéticas (51)

A metilação do ADN é a modificação mais estudada. Estudos com gêmeos tiveram resultados promissores da relação da metilação do ADN com o risco cardiometabólico (51). Shanel Raghuber, numa revisão recente, selecionou diversos estudos que demonstraram uma relação entre a metilação do ADN e os fatores cardiometabólicos. Por exemplo, a obesidade materna na gravidez e pré-gravidez foi associada a uma maior predisposição de riscos cardiometabólicos (51). No que toca às modificações das histonas, apresentam distúrbios cardiometabólicos, dependendo da localização da modificação (51). Relativamente aos ARN não codificantes que, como o nome indica, não codificam proteínas, mas participam na regulação transcricional, alguns têm vindo a ser associados à obesidade e inflamação (51). Dentro deste grupo estão os microARN, que têm como funções degradar transcrições de ARN mensageiro (mARN) ou de inibir a transdução de mARN (51). Atualmente, vários microARN foram associados à síntese de colesterol e metabolismo dos lípidos, disfunção endotelial,

obesidade e à diabetes, estando, portanto, relacionados com distúrbios cardiometabólicos e de certo modo à SM (51).

3.5.3 Sirtuínas

As sirtuínas (SIRT) são uma família de histonas desacetilases dependentes de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) (52,53). Têm capacidade de regular alguns processos celulares associados às vias antioxidante e oxidação-redução (redox) (52). As SIRTs 1, 3 e 5 são responsáveis por proteger a célula dos ROS, as SIRTs 2, 6 e 7 modulam genes e mecanismos associados ao *stress* oxidativo e a SIRT4 induz a produção de ROS, no entanto, também apresenta propriedades antioxidantes (52).

Desta família, a SIRT1 é a mais conhecida e mais estudada e está envolvida em muitos processos fisiológicos, incluindo a regulação endócrina e metabólica, *stress* oxidativo, resposta imunitária, inflamação e envelhecimento (53,54). Conseqüentemente, pequenas alterações na sua função ou expressão podem originar alterações significativas nas respostas celulares (53). De entre os diversos efeitos da SIRT1, destacam-se (I) o seu papel como sensibilizador da insulina, permitindo que os tecidos periféricos respondam melhor à ação desta hormona, (II) a capacidade de estimular a oxidação dos ácidos gordos e lipólise, com aumento do gasto energético e com perda de peso associada, na maioria dos casos, (III) redução da pressão arterial (PA), visto que esta sirtuína ativa a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), levando ao relaxamento vascular, (IV) promoção da gluconeogênese no fígado e inibição da glicólise (55,56).

A alimentação parece estar associada à expressão das sirtuínas. Observou-se que, em dietas cetogénicas, existe um aumento de SIRT1, ainda que os mecanismos não sejam claros (57). Perante restrição calórica (RC) a longo prazo verificou-se um aumento da expressão da SIRT1. Nesta situação há um menor fluxo de glicose e AGL para as células, conseqüentemente existe menos substrato para o ciclo de Krebs, à vista disso ocorre um aumento no aporte de NAD⁺, visto que não é transformado em nicotinamida adenina dinucleótico hidreto (NADH). Sendo o NAD⁺ o cofator das sirtuínas, é de esperar que a sua atividade aumente. No caso de obesidade ou SM, os indivíduos apresentam, maioritariamente, dietas hipercalóricas, pelo que o efeito das sirtuínas estará diminuído, já que o NAD⁺ vai ser transformado a NADH no ciclo de Krebs, em seguimento do aumento de substrato (58). Como resultado teremos um aumento de adenosina trifosfato (ATP) e um aumento de eletrões livres, fornecidos pelo NADH, com conseqüente *stress* oxidativo (58). Num estudo de 2 anos com RC verificou-se uma redução significativa de vários fatores de risco cardiometabólicos como a PA, colesterol LDL,

demonstrando os benefícios a longo prazo desta intervenção (59). Assim sendo, a RC é essencial para prevenir o desenvolvimento de certas doenças inclusive a SM, e prolongar, de certo modo, a esperança de vida (56).

Pelo facto de estar envolvida em diversas vias metabólicas, as sirtuínas estão a ser consideradas potenciais alvos terapêuticos para doenças relacionadas com o envelhecimento, doenças CV e alguns tipos de cancro, ainda que a investigação esteja na fase inicial (54).

3.5.4 Stress Oxidativo

O *stress* oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a formação e eliminação de radicais livres. Como esquematizado na Figura 4, em doenças como a obesidade, hiperglicemia e inflamação crónica, a produção de ROS tende a estar elevada. Esta produção decorre após ativação de enzimas na membrana celular, no citosol e nas mitocôndrias (60). Nas mitocôndrias, cerca de 2 % do oxigénio consumido pode ser utilizado para produção de ROS que, num estado normal, é compensado pelo sistema antioxidante (19). Na SM parece existir uma menor atividade das enzimas antioxidantes e maior quantidade de biomarcadores oxidativos, contribuindo para o *stress* oxidativo, visto que o sistema antioxidante não consegue dar resposta à quantidade de ROS (60). Apesar destas moléculas serem importantes em muitos sistemas, quando em excesso, torna as células disfuncionais, visto que induzem danos celulares, danos no ADN e alterações redox, com conseqüente acumulação irreversível dos produtos de oxidação (7,19,60). Todas estas alterações contribuem para RI, HTA e dislipidemia, características da SM, que, a longo prazo, contribuem para o desenvolvimento de carcinogénese, DMT2 e DCV (19,60). Sabe-se também que a produção de ROS, para além de ser resultado do excesso de peso, pode ser um fator desencadeante de obesidade (19,60).

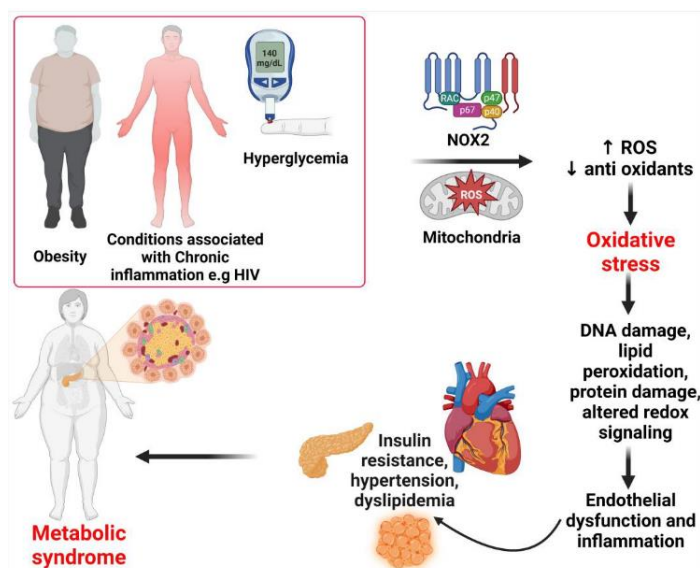


Figura 4 – O papel do *stress* oxidativo na SM (60) .

3.5.5 Microbiota intestinal

O sistema digestivo é composto por uma comunidade de microrganismos, a microbiota intestinal (MI) (38). Esta está em constante mudança e constitui um ecossistema simbiótico que contribui para o estado de saúde do indivíduo, ao modular a nutrição do hospedeiro, a homeostase epitelial, a produção de energia, o sistema imunitário (SI) e o metabolismo de fármacos, mantendo o equilíbrio (38,60,61). A sua composição é diferente de indivíduo para indivíduo e dentro do próprio indivíduo ao longo da vida (38). Em condições saudáveis, existe uma barreira intestinal íntegra, com junções estreitas, bloqueando a passagem de antígenos ou endotoxinas derivadas dos microrganismos para a corrente sanguínea (61). Fatores como perturbações do ritmo circadiano, dieta, toxinas, medicamentos, ou agentes patológicos, contribuem para o desequilíbrio da microbiota intestinal (disbiose), sendo a chave do desenvolvimento de muitas doenças crônicas (18,61). Em indivíduos obesos existe uma menor diversidade, estando associada a distúrbios metabólicos, alterando a produção e o armazenamento de energia do hospedeiro (18). As vias causais ainda não estão totalmente compreendidas, no entanto, acredita-se que estão envolvidos na formação de um estado inflamatório, como esquematizado na Figura 5 (18).

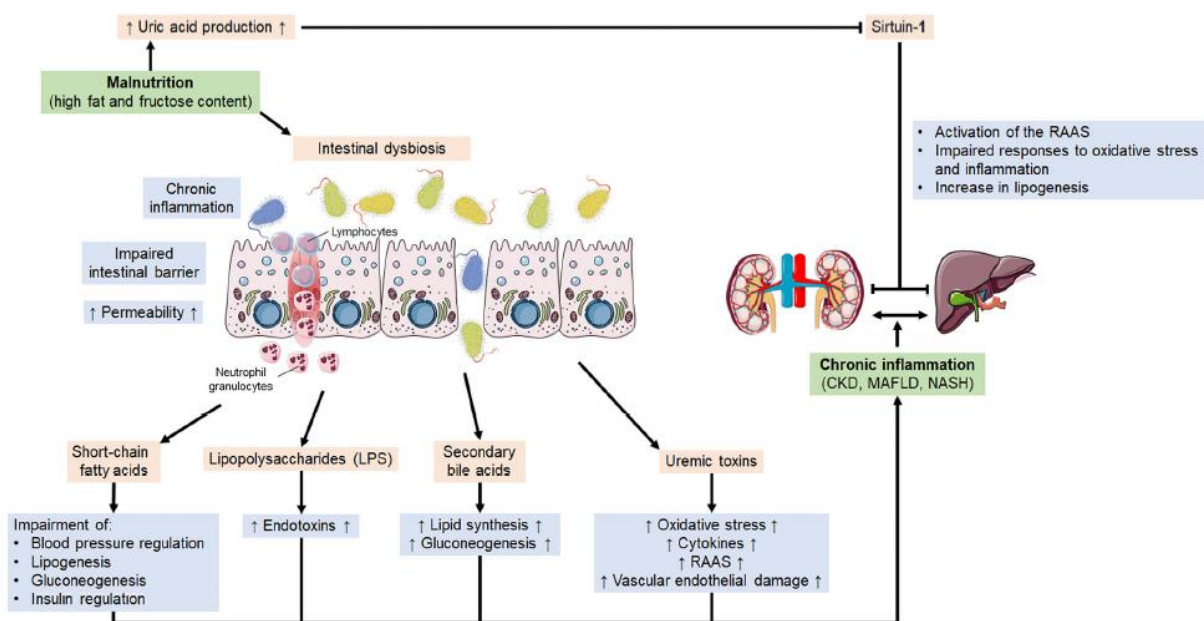


Figura 5 – Possíveis mecanismos que resultam em inflamação desencadeados pela disbiose intestinal (18).

O aumento de lipopolissacárido (LPS), um componente da membrana externa das bactérias gram-negativas, contribui para a permeabilidade intestinal, ao interromper as junções apertadas, induzindo o *stress* oxidativo e inflamação (61,62). O aumento de endotoxinas na

corrente sanguínea irá causar ou agravar várias patologias, desde intestinais a neurológicas, inclusive SM ou obesidade (61,62). O LPS tem a capacidade de estimular a proliferação do tecido adiposo, contribuindo de certo modo para a obesidade e consequente SM (61).

Os ácidos gordos de cadeia curta (SCFA) resultam da fermentação das fibras alimentares, sendo apresentados na forma butirato, acetato e propionato (62). São responsáveis pela manutenção da homeostase, renovação epitelial, preservação da integridade da barreira intestinal, regulação do metabolismo energético, estimulação da excreção de hormonas intestinais, como o péptido 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), mas também na regulação do trânsito intestinal (18,61,62). Em situação de disbiose, a sua produção está comprometida, diminuindo os seus níveis (62).

Os ácidos biliares também têm um papel importante, visto que são reabsorvidos quase na sua totalidade (95%) no intestino, retornando ao fígado, pela circulação entero-hepática contribuindo para a homeostase energética e glicolípídica (63). Apenas uma pequena parte não é absorvida no íleo, mas pode sê-lo no colon ou utilizada pela microbiota intestinal, produzindo ácidos biliares secundários, que passam por difusão passiva para a circulação e retornam ao fígado, sendo importantes sinalizadores do metabolismo lipídico e glucídico do indivíduo (63).

Os metabolitos prejudiciais são toxinas urémicas como N-óxido de trimetilamina (TMAO) e o sulfato de indoxil (64). O primeiro contribui para hiper-reatividade plaquetária, com maior probabilidade de formação de trombos, e aumenta a captação de LDL. O segundo forma um índole que se acumula no fígado, levando à toxicidade hepática (64).

Na literatura, ainda não existe consenso no que respeita à origem da inflamação, enquanto, alguns autores demonstraram que a disbiose causa inflamação, obesidade e consequentemente SM, outros consideram que a disbiose é uma consequência da inflamação durante a obesidade ou a SM. É assim importante realizar mais estudos de forma a concluir se esta alteração da MI é causa ou consequência da SM (61).

3.6 Prevenção e tratamento

O estilo de vida sedentário e os hábitos alimentares incorretos do mundo ocidental são os principais responsáveis pelo aparecimento e progressão da SM, sendo necessário alterar estes hábitos, de modo a prevenir e reduzir os casos de SM (2). É necessário identificar os indivíduos com risco mais elevado de desenvolver doenças metabólicas, sendo os profissionais de saúde um ponto chave neste processo, de forma a intervir precocemente, com abordagens direcionadas para a prevenção ou retardamento destas doenças (38). Estes indivíduos devem ser regularmente monitorizados. Aconselha-se, para indivíduos com menos de 3 fatores de risco,

uma monitorização, a cada 3 anos, dos 5 fatores da SM, como parte do exame de rotina (65). Caso apresentem obesidade, recomendam-se programas de adoção de um estilo de vida saudável, com o objetivo de perda $\geq 5\%$ de peso corporal, durante o primeiro ano (65). Assim sendo, a prevenção desta síndrome recai na adoção de uma dieta equilibrada e saudável aliada à prática de exercício físico. Devido ao impacto do *stress* oxidativo na obesidade, DM e DCV, os antioxidantes podem ser utilizados como prevenção ou mesmo complemento nas doenças metabólicas (60).

Um dos objetivos do tratamento da SM deve ser reduzir o risco de DCV através do controlo das patologias associadas, como hiperglicemia, HTA, colesterol elevado e DM (18). As primeiras intervenções devem focar-se na dieta, com a redução de calorias e no exercício físico (18). No entanto, a taxa de recaída é frequente, e a maioria não consegue atingir o objetivo ou manter a perda de peso suficiente para reduzir significativamente o risco CV, precisando de ser adicionado, ao tratamento, terapêutica medicamentosa (18). Devido à ausência de diretrizes específicas do tratamento para a SM, devem ser seguidas as diretrizes internacionais para os objetivos terapêuticos individuais (18). O principal objetivo é a perda de peso, mesmo que seja pequena ($\geq 3\%$), visto ter-se observado melhorias em vários componentes da SM (11). Uma possível explicação é a elevada taxa de renovação dos depósitos de gordura intra-abdominal, consequentemente, uma pequena diminuição do peso corporal reduz a exposição do fígado aos AGL e outros mediadores inflamatórios (11).

3.6.1 Tratamento não farmacológico

A adoção de um estilo de vida saudável é a base do tratamento da SM (11). A dieta, o exercício físico, o sono regulado, o *stress*, o apoio familiar, a cessação tabágica, a moderação/cessação do álcool e medicamentos que alteram a saciedade ou peso corporal são todos alvos de uma avaliação para um programa de estilo de vida saudável centrado no doente (11). As crenças, os receios, os obstáculos à adesão à terapêutica e a própria motivação de mudança devem de ser avaliados para o sucesso da intervenção (11), uma vez que as modificações do estilo de vida são eficazes para inverter a SM, em doentes sem fatores de risco evidentes (66).

3.6.1.1 Regime alimentar e alimentação com restrição de tempo

A origem das complicações metabólicas pode ser potenciada por um desequilíbrio energético, em que a ingestão de energia ultrapassa, em muito, o que é consumido pelo metabolismo, entrando num ciclo vicioso associado à vida sedentária e ao consumo excessivo de alimentos (6). Já se tem conhecimento que a Dieta Mediterrânica está associada a um risco

diminuído de DCV, DM2, e alguns tipos de cancro, e demonstrou-se que a adesão a esta dieta também contribui para a diminuição (cerca de 20 %) do risco de desenvolver SM, havendo um papel protetor em todos os componentes da mesma (34,35,67). A Dieta Mediterrânica apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo uma das explicações para este efeito protetor (35,68). É uma dieta muito equilibrada em macronutrientes, com elevado consumo de produtos de origem vegetal, como produtos hortícolas, frutas, pão e cereais (pouco refinados), leguminosas, consumo de azeite como principal fonte de gordura, consumo moderado de laticínios, uso de ervas aromáticas como substituto do sal, um consumo frequente de peixe e baixo de carnes vermelhas e consumo baixo a moderado de vinho (refeições principais) (14,68,69). Apresenta como vantagens, para além da vasta gama de macronutrientes, um paladar apreciável, permitindo uma melhor adesão a longo prazo. No entanto, alguns autores consideram que tem como desvantagens o elevado tempo de preparação das refeições, atualmente incompatível com a maioria das profissões, ser mais dispendiosa e necessitar de restrição calórica para perda efetiva de peso (14). Apesar de ser uma dieta rica em gordura, a maior parte desta é insaturada, tendo sido observado um efeito cardioprotetor (68). Assim sendo, a adoção deste padrão alimentar é fundamental, tanto para prevenir como tratar a SM.

A dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), que tem como objetivo controlar a ingestão de sódio (1,5 – 2,3 gramas de sódio/dia), demonstrou ser benéfica não apenas no controlo da pressão arterial e no perfil lipídico, mas também na redução do risco de DM2 (68,70). As dietas vegetarianas/veganas também podem ser recomendadas para pessoas com SM, no entanto, a qualidade desta dieta à base de plantas irá estar relacionada com a sua capacidade de diminuir o risco de doenças crónicas (68,71). A qualidade varia consoante a concentração de antioxidantes, fibras, vitaminas e minerais (71). Caso a dieta não seja bem controlada, podemos ter quantidades inadequadas de proteínas, cálcio, ferro e fontes de vitamina B12, não contribuindo para a redução do risco de doenças crónicas como a SM (71).

Nos últimos anos, o interesse pelas dietas com baixo teor de hidratos de carbono tem aumentado, tendo-se observado alguns benefícios, como a diminuição das concentrações de TG, aumento do colesterol HDL e controlo de peso (61,69). As dietas cetogénicas caracterizam-se por uma ingestão de hidratos de carbono limitada, de forma a haver um aumento da produção de cetonas, promovendo um efeito metabólico, equilibrando a glicémia e diminuindo os gastos de insulina (6). Se bem calculada, esta dieta permite uma perda de peso significativa, bem como redução do colesterol total, aumento do colesterol HDL e controlo glicémico (6,72). As cetonas são moléculas produzidas no fígado a partir dos ácidos gordos quando os níveis de glicose no sangue e de glicogénio hepático estão reduzidos (72). Estes níveis estão reduzidos nos períodos

de jejum, baixa ingestão de hidratos de carbono ou exercício intenso, na qual se verificam níveis de insulina baixos e de glucagon elevados (72). O objetivo desta dieta é que as cetonas sejam utilizadas como fonte de energia em vez da glicose, ao promover a oxidação dos ácidos gordos como principal método de produção de energia (57). Num estudo realizado com o objetivo de perceber se existia uma ingestão adequada de micronutrientes observou-se que níveis de ferro, potássio, fosforo, cálcio e magnésio foram inferiores aos valores recomendados (73). Os valores sanguíneos de cálcio foram os únicos que estavam fora da normalidade, sendo recomendado suplementação. No entanto, a intervenção foi de apenas 12 semanas, pelo que é essencial avaliar os efeitos a longo prazo desta dieta e a necessidade de suplementação dos restantes elementos (57,73).

Atualmente, estima-se que mais de 50 % das pessoas consomem alimentos num período diário superior a 15 horas e que apenas 10 % apresenta um jejum diário por mais de 12 horas (74). Observou-se que restringir o tempo da janela alimentar atenua as alterações circadianas e melhora os resultados cardiometabólicos (74). Assim regimes alimentares como o jejum intermitente (JI) têm ganho bastante destaque na redução do peso corporal (75). O JI caracteriza-se por períodos de alimentação intercalados com intervalos de tempo com ausência ou reduzida ingestão calórica (Tabela 2) (75). Alguns autores consideram a alimentação com restrição de tempo (TRE) como um tipo de jejum intermitente, enquanto outros não a consideram, pelo facto de tempo de jejum ser inferior a 24 horas (75–77).

Tabela 2 - Diferentes regimes de Jejum intermitente (76,77)

Jejum em dias alternados	Consiste em dias alternados de alimentação sem restrição e dias de jejum (ingestão até 25% das necessidades energéticas diárias).
Jejum modificado (Dieta 5:2)	Consiste em 5 dias sem restrição alimentar e 2 dias não consecutivos de consumo alimentar \leq 25% das necessidades energéticas diárias.
Alimentação com restrição de tempo	Consiste na alimentação por um período controlado, que pode variar de 4 a 12 horas, sendo o restante tempo de jejum. O regime mais utilizado é o 16:8, na qual 16 horas são de jejum e 8 horas de alimentação sem restrição calórica.

A TRE consiste na restrição de ingestão de alimentos a um número fixo de horas por dia, o que proporciona um período de jejum diário adequado (74). Apesar dos benefícios, ainda

não é claro se esse efeito apenas advém da perda de peso ou do próprio padrão alimentar (78). Posto que a quantidade e qualidade dos alimentos afeta o peso corporal e os efeitos cardiometabólicos, tem-se vindo a verificar que a hora do dia em que os alimentos são consumidos também afeta o peso corporal, o controlo glicémico e lipídico, a pressão arterial, a inflamação e o próprio sono (74,79,80). Um estudo realizado em adultos coreanos, pretendeu estudar o efeito do horário e frequência das refeições na obesidade e na SM (81). Observou que, com uma alimentação maioritariamente na parte inicial do dia, a prevalência de SM foi menor, e quando a alimentação foi principalmente noturna, a prevalência foi bem mais elevada (81). Assim, uma restrição no tempo e alimentação alinhada com os ritmos circadianos (*eTRF - early time-restricted feeding*), na qual a alimentação se limita ao período da manhã e o “típico jantar” é a meio da tarde, tem sido investigada de forma a determinar qual o horário de refeição mais eficaz para a população em geral, ainda que seja necessária investigação adicional (78).

Numa revisão com o objetivo de perceber o efeito do jejum na MI, observou-se que, em alguns estudos, houve um aumento da diversidade microbiana (82). Este regime permitiu a redução do IMC em participantes com obesidade e manutenção de peso nos que já apresentavam IMC normal, ao passo que se verificou, em determinados estudos, uma correlação positiva entre a perda de peso e o aumento da diversidade intestinal, não apenas pela dieta em si, mas pelo horário das refeições (82). No que toca à SM, este aumento da MI devido ao eTRF está associado a um melhor perfil lipídico e à redução de TNF- α , com conseqüente redução da inflamação (82).

O jejum intermitente, independentemente do tipo de dieta, contribui para a redução do peso corporal, a diminuição da RI, a diminuição da inflamação e restabelecimento da barreira intestinal ao diminuir os LPS e aumentar as espécies produtoras de SCFA (77,82). No entanto, mais estudos têm de ser desenvolvidos para um conhecimento mais claro deste tema, nomeadamente efeitos a longo prazo do jejum na composição da MI (82).

3.6.1.2 Exercício Físico

Um estilo de vida sedentário tem um impacto significativo na saúde das pessoas (4). Por cada duas horas a mais passadas a ver televisão, o risco de desenvolvimento de DM e obesidade aumentam em 14 % e 23 %, respetivamente (4). Aquilo que podemos fazer para evitar muitas complicações de saúde é ser fisicamente ativo, o que, para além de ajudar no controlo do peso corporal, provoca fortalecimento muscular e melhora a capacidade de realizar atividades diárias e a saúde mental (83).

A motivação é o elemento-chave da prática regular de atividade física de um indivíduo que, na falta dela, terá múltiplos impactos na sua saúde mental e física (4). No entanto, quando a pessoa, por vários motivos, decide envolver-se ativamente na atividade física, normalmente inicia 1 a 2 vezes por semana, mas com uma intensidade exagerada, o que pode levar a lesões e, conseqüentemente paragem da atividade (4). Os benefícios de ser fisicamente ativo superam em muito os riscos, em todas as pessoas, por apresentam um melhor controlo de pressão arterial, perfil lipídico, marcadores inflamatórios, mas também no *stress* oxidativo, ao favorecer a eliminação de ROS em excesso, melhorando, deste modo, o sistema antioxidante do organismo (2,19,83). Para pessoas mais suscetíveis a lesões, ou com maior receio, é importante reconhecer os riscos e tomar medidas para os prevenir (83). É essencial adaptar o tipo de exercício a cada pessoa, sendo que o aumento de atividade física deve ser gradual, ao longo do tempo (83). Deve-se iniciar com atividades de menor intensidade e duração e ir aumentando. Em casos de doenças crónicas, é recomendado estar sob cuidados de um profissional de saúde, de forma que a segurança esteja em primeiro lugar (83). A prescrição de programas de exercício físico personalizado ao doente, considerando as suas comorbilidades, as suas limitações e as suas preferências, são essenciais para promover a prática de exercício regular (38). A própria colaboração com profissionais de fitness pode ajudar a desenvolver rotinas de exercício seguras e eficazes, fornecendo apoio e orientação de forma contínua (38).

A OMS define atividade física como qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que requer um gasto de energia (84). Assim, em adultos com doenças crónicas que tenham capacidade, é recomendado fazer pelo menos 2,5 a 5 horas por semana de atividade física (AF) aeróbica de intensidade moderada, ou 1h15 minutos a 2,5h por semana de AF aeróbica de intensidade vigorosa (83,84). Nestes indivíduos, também é recomendado exercícios de fortalecimento muscular de intensidade moderada ou superior, pelo menos 2 vezes por semana (83). O treino de força, também denominado de treino de resistência ou musculação, é realizado por meio de movimentos musco-esqueléticos de contração voluntária contra uma determinada força oferecida por um equipamento, pesos, faixas elásticas ou pela resistência do próprio corpo de forma sequencial (85). O treino de força aumenta a resistência, força e massa muscular, assim, acredita-se ser um complemento aos efeitos do exercício aeróbico, uma vez que contribui para a melhoria dos parâmetros da SM, principalmente degradação lipídica e função endotelial, e inibição do processo inflamatório (69,86). O exercício aeróbico regular é fundamental para reduzir o tecido adiposo abdominal e prevenir o ganho de peso em indivíduos que perderam peso com sucesso, tem efeito antioxidante e anti-inflamatório, sendo importante no controlo glicémico (12,86). Um estudo demonstrou que a combinação do exercício aeróbico

e de resistência melhorou a pressão arterial diastólica e provocou o aumento da massa corporal magra, da força e aptidão cardiorrespiratória (87). O controlo da glicémia é possível com a AF, quer seja exercício aeróbico ou de resistência (38). O exercício combinado pode trazer bastantes vantagens no controlo dos parâmetros da SM, no entanto é necessário definir uma combinação equilibrada destes exercícios para que seja seguro e eficaz na prevenção da SM e DCV (86,87).

De forma a ter uma melhor adesão, as recomendações de AF devem ser prescritas. Normalmente recorre-se a uma forma simples: FITT – Frequência (número de dias por semana); Intensidade (dificuldade do exercício); Tempo (duração de um exercício); Tipo (tipo de atividade, por exemplo uma caminhada, andar de bicicleta) (26).

As prescrições de exercício físico de alta intensidade (HIIT) têm crescido, na qual foi demonstrado que é viável, bem tolerado e seguro e produz melhorias na aptidão aeróbica em pessoas com DMT2 (38). Consiste em exercícios de alta intensidade intercalados com períodos de recuperação (88). Ainda que não existam protocolos definidos, a grande maioria consiste em 4 ou 6 repetições de 30 a 60 segundos de intensidade máxima e com intervalo de recuperação de igual duração (38,88). Este tipo de exercício não deve exceder 3 dias por semana (38,88). Observou-se ainda uma melhoria na capacidade oxidativa do músculo esquelético, controlo da glicémia e sensibilidade à insulina (38). Na Figura 6 estão mencionados alguns benefícios dos diferentes tipos de exercício (38).

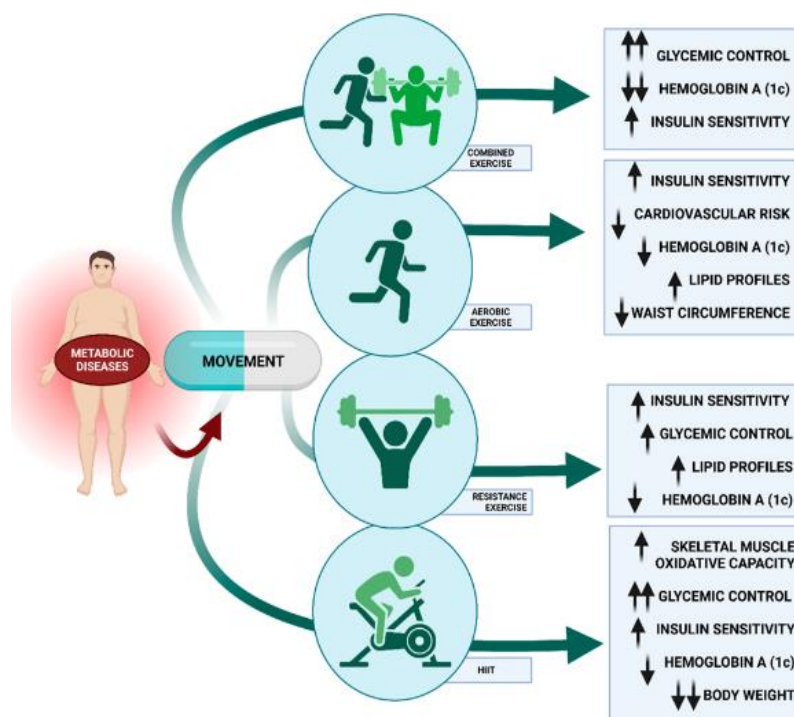


Figura 6 – Impacto dos diferentes tipos de exercício físico (38)

3.6.1.3 Terapias Comportamentais

Em doentes com SM sem fatores de risco evidentes de DCV, o tratamento através de terapia do estilo de vida parece ser eficaz para inverter a SM (66). A implementação de intervenções comportamentais, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e entrevistas motivacionais, são técnicas que podem ajudar o indivíduo a aderir eficazmente aos hábitos alimentares a longo prazo (38).

A TCC representa uma forma de terapia psicológica que pretende identificar e modificar padrões de pensamento e comportamentos disfuncionais relacionados com alimentação e exercício físico, sendo uma mais-valia para doentes com SM, no processo de perda de peso, pela melhor adesão à dieta e exercícios (89). Este tipo de terapia pode ser adaptado para ultrapassar barreiras específicas no tratamento, como a resistência à mudança, autoimagem e *stress* relacionados com a alimentação. As intervenções baseadas em *mindfulness* também têm demonstrado resultados na perda de peso, melhoria da qualidade de vida e redução de sintomas depressivos, uma vez que interfere com alimentação emocional e compulsiva, muito associada a esta síndrome e à obesidade (89).

Grupos de apoio e aconselhamento nutricional, com orientações personalizadas sobre planeamento de refeições, são essenciais neste processo de tratamento, visto que a troca de experiências pode encorajar a adesão ao tratamento (89).

Atualmente, com a era digital, o uso de aplicações tornou-se algo bastante acessível e prático. Assim, usar aplicações de forma a promover a perda de peso, monitorização da dieta e da atividade física é uma mais-valia para os dias de hoje (89). Um estudo comparou o impacto da mesma informação sobre a SM em dois grupos, um obteve a informação em formato de papel e o outro por uma aplicação (90). Os resultados demonstraram que a quantidade total de exercício físico aumentou significativamente, indicando que a intervenção com a aplicação foi mais eficaz na promoção de mais exercícios de intensidade moderada (90).

A entrevista motivacional é uma técnica que tem como objetivo aumentar a motivação intrínseca, tendo por base uma conversa sobre a mudança de comportamentos, incluindo os motivos que levam a essa mudança e os benefícios da mesma, encaminhando a pessoa à mudança, com um ambiente de apoio, sem juízos de valor ou confronto (29).

3.6.2 Tratamento Farmacológico

Como tem vindo a ser referido, as alterações do estilo de vida são a primeira linha de tratamento e prevenção da SM. Em muitos casos, é necessário recorrer ao tratamento farmacológico, contudo, pelo facto de não haver um tratamento único para esta síndrome, a

polifarmácia é uma realidade nestes doentes, trazendo com isto efeitos indesejáveis e difícil adesão terapêutica (91). Como os mecanismos moleculares e celulares da patogénese da SM não estão completamente compreendidos, as opções terapêuticas ainda não estão desenvolvidas (12). O tratamento farmacológico baseia-se, essencialmente, no tratamento individual de cada componente, como observado na Figura 7 (26). Apesar de esta ser a linha de tratamento atualmente sugerida, compreender fatores psicológicos, comportamentais e genéticos é fundamental para elaborar planos de tratamento personalizado (38). Assim, nos indivíduos com risco metabólico, deve ser feita uma avaliação do risco em 10 anos para DCV, de forma a orientar a escolha terapêutica mais adequada (65).

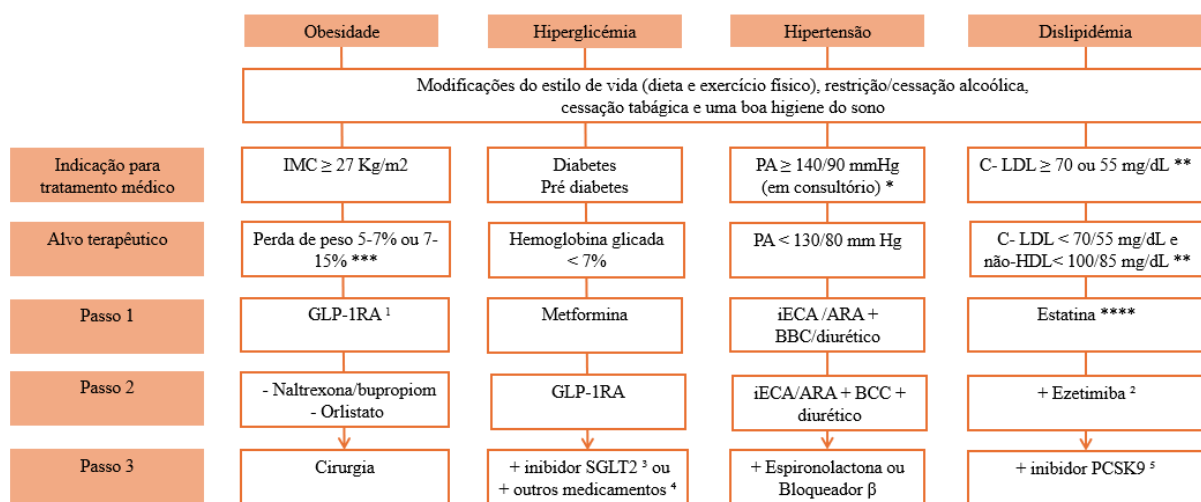


Figura 7 - Tratamento da SM (26).

ARA- Antagonista do recetor da angiotensina; BCC: bloqueador dos canais de cálcio GLP-1RA- glucagon like peptide-1 receptor agonist; iECA- inibidor da enzima de conversão da angiotensina; SGLT2- Sodiom-glucose cotransporter- 2; PCSK9 - pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9;

¹ liraglutido semaglutido, dulaglutido.

² Ezetimiba: inibe de modo seletivo a absorção intestinal de colesterol e esteróis vegetais. Esta molécula inibe a absorção do colesterol, levando a um menor aporte de colesterol intestinal para o fígado. As estatinas ao diminuir a síntese hepática de colesterol, esta combinação origina uma redução complementar de colesterol (92,93).

³ emplaglifozina, canaglifozina, dapaglifozina, sotaglifozina

⁴ Inibidores da DPP-4 (sitagliptina, alogliptina, linagliptina); Sulfonilureias (glimpirida ou gliclazida); Tiazolidinediona (Pioglitazona).

⁵ inibidor da PCSK 9 – Evolocumab e Alirocumab – são anticorpos monoclonais, que têm como alvo a proteína envolvida na regulação do recetor LDL no hepatócito, reduzindo o colesterol LDL plasmático (92).

*Em doentes de elevado ou muito elevado risco CV. Caso o risco seja baixo a moderado deve ser iniciado após 3-6 meses de intervenção do estilo de vida se a PA não for controlada (32).

** Para risco elevado e muito elevado, respetivamente (26,92).

*** em todos os doentes e doentes com diabetes, respetivamente.

**** na dose máxima tolerada e adequado ao alvo terapêutico.

3.6.2.1 Obesidade

No que toca ao tratamento da obesidade, a decisão de uma intervenção farmacológica deve de ser individualizada, após avaliação da relação benefício/risco (27). Uma perda de peso superior a 10 % poderia ser suficiente para inverter a intolerância à glicose, HTA e algumas alterações das lipoproteínas (11).

Como se observa na Figura 7, os agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1-RA) podem ser utilizados na redução de peso, pois demonstraram eficácia para tal, mas também no controlo glicémico e lipídico, na redução da inflamação e melhoria na função endotelial (89). Os agentes anorexigénios⁵ atuam no sistema nervoso central (SNC) e promovem a saciedade com conseqüente redução de ingestão de alimentos (89). Apesar de se terem mostrado eficazes, é necessário tomar atenção aos efeitos adversos, como o aumento da frequência cardíaca, insónias e náuseas (89). Também se pode recorrer aos inibidores das lípases gastrointestinais, como o orlistato⁶ (7). De forma a comparar o tratamento de um GLP-1- RA, o liraglutido, e o orlistato, foi realizado um estudo com um acompanhamento de 7 meses (6,94). Observou-se que a perda de peso com liraglutido (-7 kg) era significativamente maior do que com o orlistato (-3 Kg) (94). Os autores concluíram que o liraglutido teve um melhor desempenho no que toca à redução de peso, glicémia em jejum e colesterol LDL, comparativamente ao orlistato (94). O tratamento farmacológico para a obesidade deve ser de, pelo menos, 12 meses de forma contínua, se bem tolerado, visto que esta patologia é uma doença crónica que não se resolve espontaneamente (26).

A cirurgia bariátrica é uma das fontes de evidência do papel da perda de peso no tratamento da SM, na qual uma perda de peso de 30 a 40% é capaz de reverter a maioria das modificações na SM (11). A cirurgia bariátrica gera alterações estruturais e metabólicas ao nível do sistema digestivo, permitindo a perda de peso (6). No entanto, nem todos os doentes cumprem os critérios para a cirurgia. Devem de ter IMC > 40 Kg/m² ou IMC ≥ 35 Kg/m² e pelo menos uma doença associada com a obesidade⁷ ou IMC ≥ 30 Kg/m² com DM2 que não esteja controlada com tratamento farmacológico adequado (26,92). As intervenções bariátricas mais utilizadas atualmente são a gastrectomia vertical⁸ e o bypass gástrico⁹ (95). O bypass gástrico

⁵ Agentes anorexigénios como o fentermina/topiramato; naltrexona/bupropiom.

⁶ O Orlistato é um inibidor de ação prolongada, específico e potente, das lípases gastrointestinais. A enzima inativa não consegue hidrolisar a gordura proveniente da alimentação sob a forma de TG, ácidos gordos livres e monogliceridos absorvíveis (109).

⁷ Por exemplo, DM tipo 2, dislipidemia, hipertensão, osteoartrite grave (26).

⁸ Cirurgia puramente restrita, ou seja, limita ingestão de alimento pela formação de uma bolsa gástrica pequena.

⁹ O bypass gástrico pode ser proximal ou distal, que combina o efeito restrito da ingestão de alimentos com a diminuição da absorção de nutrientes.

é um procedimento já bem validado, enquanto a gastrectomia vertical é um procedimento mais recente, mas já com resultados igualmente satisfatórios (95). Um estudo demonstrou que, em ambas as intervenções houve, de forma segura e eficaz, uma redução do excesso de peso e uma remissão dos critérios da SM até ao segundo ano após o procedimento cirúrgico (95). Contudo, a melhoria do perfil glicémico foi maior com o bypass gástrico, sugerindo a hipótese de um mecanismo hipoglicémico específico associado a este procedimento (95).

3.6.2.2 Hipertensão

Na Figura 7 está representado também um esquema geral do tratamento para a hipertensão, mas, mais uma vez, deve ser avaliado o risco CV do indivíduo e, com base nas *guidelines* atuais, selecionar a terapêutica que mais se adequa. De salientar que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) são muito utilizados como tratamento da hipertensão, visto que, para além de reduzirem a pressão arterial, conseguem retardar a evolução das lesões renais e cardíacas nos diabéticos (7,96).

3.6.2.3 Dislipidemia

O objetivo principal no tratamento da dislipidemia é atingir os níveis alvo de colesterol LDL, e só depois atingir os do colesterol não HDL (26). A dieta e o exercício físico são fundamentais para reduzir significativamente os valores de LDL (20-25%) (26). Na Figura 7 está representado um esquema geral do tratamento para a dislipidemia, no entanto este pode variar consoante a idade, risco CV, valores de TG, HDL, LDL do indivíduo, por exemplo, em indivíduos com risco metabólico e a fazer estatinas, com redução adequada de LDL, níveis elevados de TG e reduzidos de HDL é sugerido, como terapia adjuvante, o fenofibrato¹⁰ (65). É também importante referir que, em indivíduos com LDL \geq 190 mg/dL ou TG \geq 500 mg/dL, deve de ser descartada a hipótese de causas secundárias de dislipidemia¹¹ (65).

Na maioria dos casos, o tratamento para colesterol LDL elevado faz-se com recursos às estatinas¹² (6). No mercado temos várias apresentações que variam na dose e potência, devendo o esquema de tratamento ser individualizado e com valores alvo definidos consoante o risco CV (6). Assim sendo, é proposto que a intervenção nestes doentes seja, em primeiro lugar,

¹⁰ O **fenofibrato** é um derivado do ácido fibrico na qual modifica os efeitos dos lípidos via ativação do Recetor de Ativação da proliferação dos Peroxissomas Alfa (PPAR α), aumentando a lipólise e eliminação de partículas aterogénicas ricas em triglicéridos do plasma. Conduz à redução de frações de VLDL e LDL (contêm Apoproteína B) e aumento da fração de HDL, contendo apoproteína AI e AII (110).

¹¹ **Causas secundárias de dislipidemia:** agentes antipsicóticos, ciclosporina, colestase, gravidez, hipotireoidismo não tratado, insuficiência renal, pancreatite aguda, síndrome dos ovários poliquísticos, excesso de álcool, tratamento com estrogénios /contracetivos orais (65)

¹² As **estatinas** são fármacos inibidores da HMG-Coa redutase. Esta redutase é responsável por um passo limitante na via da biossíntese do colesterol (catalisa a conversão de HMG-Coa em mevalonato) (6). As com maior potência são a atorvastatina e rosuvastatina (39).

avaliar o risco CV, determinar os objetivos da terapêutica com base no risco, envolver o doente nas decisões sobre o risco e o regime de estatina, bem como avaliar a necessidade de terapêuticas adicionais que permitam atingir os objetivos alvo e depois, ver se existe necessidade de reforçar a dose, uma vez que a resposta a esta terapêutica é muito variável (39). É essencial que, neste processo, o médico alerte o doente para o risco aumentado de rabdomiólise e miopatia, os efeitos adversos que caracterizam este grupo de medicamentos (39).

3.6.2.4 Hiperglicemia

Na Figura 7 está representado também o esquema geral no tratamento da hiperglicemia. O doente deve de ser avaliado quanto ao risco de DCV e de doença renal crónica (DRC), de forma a selecionar a melhor terapêutica face às suas comorbilidades e com base nas *guidelines* atuais (92). Normalmente, a intervenção na hiperglicemia em doentes com SM, sem DCV prévia, DRC ou insuficiência cardíaca (IC), começa com modificações no estilo de vida e com a metformina (6). No entanto, se o doente tiver DRC, o seu uso deve de ser limitado, pela capacidade de acidose láctica, devendo ser parada a sua utilização quando a taxa de filtração glomerular $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (18). Caso já apresente DCV, DRC ou IC é recomendado iniciar com um GLP-1RA ou inibidor do cotransportador 2 glicose-sódio (SGLT2) com benefícios comprovados para reduzir os eventos CV e/ou cardiorenais (97). Em indivíduos com excesso de peso recomendam-se medicamentos que reduzam a glicémia e que tenham efeitos na redução de peso (92). Em comparação com a metformina, os agonistas do recetor GLP-1 e os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) estão associados à perda de peso, enquanto a pioglitazona está associada ao aumento do peso (25). Em comparação às sulfonilureias, a pioglitazona não aumentou o edema de forma significativa. O edema e o aumento de peso, característicos desta tiazolidinediona, pode ser compensado com o uso concomitante de espironolactona. Caso se utilize uma combinação com um inibidor do SGLT2, o aumento de peso parece ser anulado (25).

4 Síndrome metabólica e o cancro

A prevalência do cancro e a sua associação com a SM está a ser documentada. A obesidade está muito associada ao risco de cancro em diversos locais, sendo um fator de risco, mas também de mau prognóstico para muitas doenças malignas (41). Com a obesidade, existe o aumento de TG e gorduras no sangue, levando, como já referido, a RI, que, uma vez estabelecida, aumenta os ROS, resultando em mutagénese e carcinogénese (41). Existem dados que relacionam o excesso de peso com o risco de cancro em pelo menos 13 locais anatómicos, estando relacionado com os locais da acumulação ectópica de gordura (100).

O cancro foi a segunda causa de morte na Europa em 2021, na qual apresenta fatores de risco já estabelecidos como, por exemplo, as radiações ionizantes, o consumo de álcool, tabaco, infeções ou o sedentarismo (100,101). Tanto no cancro como na SM, a cessação tabágica e a redução do peso são essenciais para prevenir o aparecimento e a progressão destas patologias. Num estudo com sobreviventes do cancro da mama, ou seja, que tinham terminado recentemente o tratamento, observou-se uma melhoria significativa de todos os componentes da SM com uma intervenção estruturada de exercício físico (102). A ingestão alimentar, a qualidade da própria dieta e a sua composição não foram alteradas, pelo que a perda de peso resultou da intervenção do exercício físico (102). Observou-se também reduções da resistência à insulina e dos biomarcadores pró-inflamatórios e hormonais (102). O objetivo da incorporação do exercício de resistência foi impactar na massa magra e no metabolismo da glicose (102). O estudo apoia a incorporação de programas de AF supervisionados no processo de sobrevivência ao cancro (102). No entanto, observou-se que, noutros tipos de cancro, o excesso de peso pode ser um fator protetor, até certo ponto, na sobrevivência ao cancro da mama na pré-menopausa, cancro das células renais e colorretal metastático. Numa revisão, foram relatados 3 potenciais justificações para este “paradoxo da obesidade”: (I) o excesso de peso pode fornecer uma reserva nutricional para sobreviver às intervenções cirúrgicas e aos tratamentos, (II) os doentes obesos normalmente apresentam outras doenças crónicas associadas, estando sob vigilância médica mais frequente, permitindo detetar o cancro em estádios mais precoces e (III) a obesidade está associada a tumores em estadios mais precoce, menor tamanho tumoral e subtipos menos agressivos (103). De salientar que o efeito protetor verificou-se mais em pessoas com idade superior a 65 anos. Assim sendo, é necessário entender a complexidade do “paradoxo da obesidade”, de forma a elucidar as provas contraditórias existentes e os mecanismos correspondentes, com recurso a estudos rigorosos e prospetivos com o objetivo de definir o impacto da obesidade nos doentes oncológicos (103).

5 Síndrome metabólica e Covid-19

A *coronavirus disease 2019* (Covid-19) foi um marco importante e que afetou muito as nossas vidas. Os doentes com SM não foram exceção, muito pelo contrário, foi registado um aumento da mortalidade devido à infeção por síndrome respiratória aguda grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), em doentes com diabetes ou obesidade (104). Com o confinamento, o estado de saúde em geral também foi afetado, observando-se um mau controlo de glicémia e aumento do IMC (104).

A evolução da doença por Covid-19 e dos seus sintomas variaram muito, alguns doentes permaneciam assintomáticos, enquanto outros tinham casos graves de insuficiência respiratória, que em alguns casos levou à morte (105). Na literatura considera-se que a maior gravidade e mortalidade estão associadas a condições como obesidade, DM, cancro, hipertensão, DRC, DCV e idade avançada (106). Assim, como podemos perceber, a maior gravidade ocorre nos doentes com SM (106). Um estudo entre março e abril de 2020 concluiu que as pessoas com SM apresentavam um risco 5 vezes maior de precisar de ventilação hospitalar e 3,40 vezes maior de morrer por Covid-19 (9,107).

Por si só, a presença de comorbilidades parece estar relacionada com uma forma mais grave de Covid-19, ainda que a obesidade pareça ser a mais importante (108). Já antes desta pandemia, a obesidade era considerada um fator de risco para infeções virais (105). Algumas hipóteses estão a ser descritas para relacionar a obesidade com formas mais graves de Covid-19, destacando-se (I) o facto que os indivíduos obesos apresentarem um estado de inflamação devido ao elevado número de citocinas, alterando a resposta imunitária, (II) já apresentarem alterações na função respiratória, (III) apresentarem elevada concentração de leptina, podendo apresentar resistência à mesma, influenciando não só a homeostase energética, bem como a proliferação e atividade das células imunitárias, contribuindo para uma menor defesa do organismo e maior risco de gravidade se infetados por SARS-CoV-2 e (IV) o facto de o vírus entrar via recetor da ECA2, sendo que a sua expressão está aumentada na obesidade, facilitando a sua entrada e propulsando consequências clínicas desfavoráveis (99,105,108).

6 Conclusões e perspectivas futuras

A SM é um problema de saúde cada vez mais prevalente em todo o mundo, com consequências preocupantes, nomeadamente CV. Muitos são os fatores que podem desencadear esta patologia, sendo a obesidade e a RI os principais. Assim uma dieta saudável e equilibrada, alinhada com a prática de exercício físico, é um passo importante na prevenção e progressão da SM. Todavia, muitas das vezes, é necessário recorrer a terapêutica farmacológica. A polifarmácia é uma realidade nestes doentes, contribuindo para a não adesão terapêutica, para parâmetros fisiológicos descontrolados, aumentando o risco de DCV e evolução para patologias mais graves. Muitas abordagens para tratamento de obesidade e SM foram implementadas, no entanto o seu sucesso a longo prazo é limitado, muito associado a recaída no controlo do peso ou efeitos indesejáveis. Consequentemente, é necessário desenvolver novas abordagens terapêuticas que sejam mais seguras e eficazes e que se consigam adaptar às necessidades individuais dos portadores da SM. A terapêutica desta síndrome complexa deve ser personalizada, com uma abordagem multidisciplinar que envolva nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, endocrinologistas e nefrologistas, de forma a otimizar os resultados e evolução dos doentes. Assim sendo, é essencial que estes doentes sejam identificados e reencaminhados pelos médicos de clínica geral para que este processo de acompanhamento seja bem-sucedido. Nas próprias empresas, é possível identificar trabalhadores com fatores de risco. Se precocemente identificados e prevenidos, poderão ser evitadas baixas por doenças, acidentes de trabalho e perda de produtividade. É necessário investir na educação do doente e fornecer recursos e apoio para que tenham a capacidade de gerir a sua própria doença. As novas tecnologias de teleconsulta e monitorização remota podem ser uma mais-valia para melhorar o acesso e continuidade dos cuidados de saúde em indivíduos com estas condições. O próprio profissional de saúde consegue, à distância, dar feedback em tempo real e ajustar os planos de tratamento adequadamente.

Relativamente ao tratamento, o papel da MI tem ganhado grande interesse. Os moduladores do MI, como os probióticos, prebióticos e simbióticos, têm sido investigados para o tratamento da obesidade. Acredita-se que conseguem modificar a composição e/ou a função da microbiota, melhorando a integridade da barreira intestinal e reduzindo a inflamação intestinal, no entanto, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo. O transplante de microbiota fecal tem vindo a ser uma hipótese terapêutica na SM. Este procedimento demonstrou ser eficaz no tratamento da colite causada por infeções por *Clostridium difficile* e, apesar do mecanismo não ser compreendido na sua totalidade, permite

restaurar a diversidade do microbioma do recetor. Percebeu-se também que a seleção do dador deve de ser cuidadosa para garantir a eficácia do tratamento e, mesmo assim, a longo prazo, não se sabe ao certo o que esperar. Para isso é necessária mais investigação no que toca à preparação, dosagem e distribuição do material fecal.

Como o *stress* oxidativo aliado à disfunção endotelial tem demonstrado ser uma das causas de dano oxidativo na SM, alguns componentes da dieta mediterrânea, nomeadamente os alimentos ricos em polifenóis, conseguem diminuir o *stress* oxidativo, diminuindo, de certo modo, o risco de SM. Vários estudos têm demonstrado que as terapêuticas antioxidantes são uma mais-valia no restabelecimento do equilíbrio oxidativo. Os antioxidantes naturais, como vitaminas (C e E), carotenoides e polifenóis derivados de alimentos, têm sido utilizados para melhorar as condições de *stress* e prevenir algumas doenças associadas com a SM. No entanto, estes compostos não são seletivos de forma a alcançar objetivos específicos, visto que o limite de antioxidantes necessário também ainda não é claro.

À vista disso, mais investigações são necessárias para uma melhor compreensão dos mecanismos que culminam na SM, de forma a encontrar um tratamento mais direcionado.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases [Internet]. WHO. 2023 [citado 4 de Janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Stefani L, Galanti G. Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. Em: *Translational Informatics in Smart Healthcare*. Springer, Singapore; 2017. p. 123–41.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2).
4. Stetic L, Belcic I, Sporis G, Stetic L, Starcevic N. Influence of physical activity on the regulation of disease of elderly persons with metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1).
5. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199–214.
6. Rojas E, Castro A, Manzano A, Suárez MK, Lameda V, Carrasquero R, et al. Diagnostic criteria and management of metabolic syndrome: Evolution overtime. *Gac Med Caracas*. 2020;128(4):480–504.
7. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances*. 2023;3(100335).
8. Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, et al. Prevalence and Risk Factors of Metabolic Syndrome: A Prospective Study on Cardiovascular Health. *Medicina*. 2023;59(10):1711.
9. Jha BK, Sherpa ML, Imran M, Mohammed Y, Jha LA, Paudel KR, et al. Progress in Understanding Metabolic Syndrome and Knowledge of Its Complex Pathophysiology. *Diabetology*. 2023;4(2):134–59.
10. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14–20.
11. Aguilar-Salinas CA, Viveros-Ruiz T. Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Res*. 2019;8:370.
12. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQH. Novel insights into the pathogenesis and management of the metabolic syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(3):189–230.

13. Alshehri FF. Understanding the prevalence, progression, and management of metabolic syndrome in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2023;44(10):973–86.
14. Timóteo AT. Diet in patients with metabolic syndrome: What is the ideal macronutrient composition? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(12):1001–6.
15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
16. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones*. 2018;17(3):299–313.
17. Tse C, Lisanti N, Grubert Van Iderstine M, Uhanova J, Minuk G, Faisal N. Comparison of different definitions of metabolic syndrome and their associations with non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Canadian Liver Journal*. 2023;6(4):395–406.
18. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C, Bose K, Mertens PR, Chatzikyrkou C. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obesity Reviews*. 2024;25(1).
19. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1).
20. Polonia J, Martins L, Pinto F, Nazare J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and salt intake in Portugal. *J Hypertens*. 2014;32(6):1211–21.
21. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: The PORMETS study. *BMC Public Health*. 2017;17(1).
22. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973–4.
23. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;120:34–42.
24. Teixeira JE, Bragada J, Bragada J, Coelho J, Pinto I, Reis L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in Bragança District, North-Eastern

- Portugal: A retrospective observational cross-sectional study. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2022;17(1–2):51–7.
25. Bell DSH, Jerkins T. In praise of pioglitazone: An economically efficacious therapy for type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(11):3093–102.
 26. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kurylowicz A, Baska A, Burchardt P, Chlebus K, et al. Metabolic syndrome a new definition and management guidelines. *Archives of Medical Science*. 2022;18(5):1133–56.
 27. Saila O, De Salud D. Fármacos para La obesidad. *INFAC*. 2023;31(5):46–59.
 28. Oliveira A, Araújo J, Severo M, Correia D, Ramos E, Torres D, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: Comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015-2016. *BMC Public Health*. 2018;18(1).
 29. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(1):S3–14.
 30. World Health Organization. New WHO report: Europe can reverse its obesity “epidemic” [Internet]. WHO. 2022 [citado 6 de Janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news/item/03-05-2022-new-who-report--europe-can-reverse-its-obesity--epidemic>
 31. Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Murali S, Sahoo J, Kar SS. Association Between Anthropometric Risk Factors and Metabolic Syndrome Among Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Prev Chronic Dis*. 2022;19.
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
 33. World Health Organization. First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it [Internet]. WHO. 2023 [citado 6 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>
 34. Mandecka A, Regulska-Ilow B. Dietary interventions in the treatment of metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk-inducing factor. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2018;69(3):227–33.

35. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786.
36. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: pathophysiology and laboratory assessment. *Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2017;28(1):25–42.
37. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25.
38. Clemente-Suárez VJ, Martín-Rodríguez A, Redondo-Flórez L, López-Mora C, Yáñez-Sepúlveda R, Tornero-Aguilera JF. New Insights and Potential Therapeutic Interventions in Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13).
39. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88.
40. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15–37.
41. O’Neill S, O’Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews.* 2014;16(1):1–12.
42. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: A manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13(1).
43. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients.* 2019;11(11):2704.
44. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12.
45. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol.* 2021;106(3):306–19.
46. Moura EG, Mateus KC da S, Batista PBB, Bonfante ILP, Godoi ÉC, Santos MR dos, et al. Particularidades dos diferentes tecidos adiposos. *Conexões.* 2019;17:1–19.
47. Monica Cattafesta, Luciane Bresciani Salaroli. Aspectos Nutricionais na Síndrome Metabólica: Uma Abordagem Interdisciplinar. Editora Appris; 2020.

48. Castoldi A, De Souza CN, Saraiva Câmara NO, Moraes-Vieira PM. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol.* 2016;6.
49. Nagrani R, Foraita R, Gianfagna F, Iacoviello L, Marild S, Michels N, et al. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I.Family study and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1).
50. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2018;12(5):783–9.
51. Raghubeer S. The influence of epigenetics and inflammation on cardiometabolic risks. *Semin Cell Dev Biol.* 2024;154:175–84.
52. Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, Mack NJ, Ahmad N. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2018;28(8):643–61.
53. Yang Y, Liu Y, Wang Y, Chao Y, Zhang J, Jia Y, et al. Regulation of SIRT1 and Its Roles in Inflammation. *Front Immunol.* 2022;13.
54. Lu C, Zhao H, Liu Y, Yang Z, Yao H, Liu T, et al. Novel Role of the SIRT1 in Endocrine and Metabolic Diseases. *Int J Biol Sci.* 2023;19(2):484–501.
55. Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. A perspective on sirtuins in the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(4):161–4.
56. Kitada M, Ogura Y, Koya D. Role of Sirt1 as a Regulator of Autophagy. *Em: Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging.* Elsevier; 2016. p. 89–100.
57. Abduraman MA, Azizan NA, Teoh SH, Tan ML. Ketogenesis and SIRT1 as a tool in managing obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2021;15(1):10–8.
58. Watroba M, Szukiewicz D. Sirtuins at the Service of Healthy Longevity. *Front Physiol.* 2021;12.
59. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):673–83.
60. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative *Stress* in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7898.

61. Croci S, D'apolito LI, Gasperi V, Catani MV, Savini I. Dietary strategies for management of metabolic syndrome: Role of gut microbiota metabolites. *Nutrients*. 2021;13(5):1389.
62. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275–93.
63. Martemucci G, Fracchiolla G, Muraglia M, Tardugno R, Dibenedetto RS, D'Alessandro AG. Metabolic Syndrome: A Narrative Review from the Oxidative Stress to the Management of Related Diseases. *Antioxidants*. 2023;12(12):2091.
64. dos Santos A, Galiè S. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Metabolic Syndrome and Sleep Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2024;16(3):390.
65. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert MF, Horton ES, Kalyani RR, et al. Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society*Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019;104(9):3939–85.
66. Lear SA, Gasevic D. Ethnicity and metabolic syndrome: Implications for assessment, management and prevention. *Nutrients*. 2020;12(1):15.
67. Harrison S, Couture P, Lamarche B. Diet quality, saturated fat and metabolic syndrome. *Nutrients*. 2020;12(11):1–10.
68. Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: An international panel recommendation. *Nutr Rev*. 2017;75(5):307–26.
69. Paula F, Ferreira S, Sousa N, Eustáquio J. Tratamento não farmacológico da síndrome metabólica. Em: *Medicina do Exercício e do Esporte: evidências científicas para uma abordagem multiprofissional - Volume 2*. Editora Científica Digital; 2023. p. 390–8.
70. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean diet effects on type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechanisms. A review. *Nutrients*. 2020;12(8):2236.
71. Thomas MS, Calle M, Fernandez ML. Healthy plant-based diets improve dyslipidemias, insulin resistance, and inflammation in metabolic syndrome. A narrative review. *Advances in Nutrition*. 2023;14(1):44–54.
72. Gershuni VM, Yan SL, Medici V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(3):97–106.

73. Kenig S, Petelin A, Poklar Vatovec T, Mohorko N, Jenko-Pražnikar Z. Assessment of micronutrients in a 12-wk ketogenic diet in obese adults. *Nutrition*. 2019;67–68:110522.
74. Świątkiewicz I, Woźniak A, Taub PR. Time-restricted eating and metabolic syndrome: Current status and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13(1):221.
75. Patikorn C, Roubal K, Veettil SK, Chandran V, Pham T, Lee YY, et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2139558.
76. Zang BY, He LX, Xue L. Intermittent Fasting: Potential Bridge of Obesity and Diabetes to Health? *Nutrients*. 2022;14(5):981.
77. Ojo TK, Joshua OO, Ogedegbe OJ, Oluwole O, Ademidun A, Jesuyajolu D. Role of Intermittent Fasting in the Management of Prediabetes and Type 2 Diabetes *Mellitus*. *Cureus*. 2022;14(9):e28800.
78. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative *Stress* Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018;27(6):1212-1221.e3.
79. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:291–315.
80. Hoyas I, Leon-Sanz M. Nutritional challenges in metabolic syndrome. *J Clin Med*. 2019;8(9):1301.
81. Ha K, Song Y. Associations of Meal Timing and Frequency with Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Adults. *Nutrients*. 2019;11(10):2437.
82. Popa AD, Niță O, Gherasim A, Enache AI, Caba L, Mihalache L, et al. A Scoping Review of the Relationship between Intermittent Fasting and the Human Gut Microbiota: Current Knowledge and Future Directions. *Nutrients*. 2023;15(9):2095.
83. Department of Health and Human Services USA. *Physical Activity Guidelines for Americans*. 2.^a ed. Washington; 2018.
84. World Health Organization. Physical activity [Internet]. WHO. 2022 [citado 15 de Março de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
85. Camargo Coelho L, César Côrrea R, da Silva Mello V, Maria Paixão Pereira W, Cristina dos Reis Miranda V, Cristina Martinez Teodoro E. Exercício resistido em

- mulheres com síndrome metabólica na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*. 2018;17(2):119–48.
86. Liang M, Pan Y, Zhong T, Zeng Y, Cheng ASK. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(4):1523–33.
 87. Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, Lee D chul. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(1).
 88. Portela PF de M, Neto VGC, Monteiro ER, Santos da Silva R, da Silva VF, Nogueira CJ, et al. HIIT is most effective than mict on glycemc control of older people with glucose metabolism impairments: A systematic review and metanalysis. *Prim Care Diabetes*. 2023;17(2):129–36.
 89. Hanna ACL, Costa AA de O, Carmo ASM da S, De Oliveira AF, Autran GNVS, Wu MF, et al. Abordagens emergentes para o tratamento da obesidade e síndrome metabólica. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(3):11423–37.
 90. Wong EML, Leung DYP, Tam HL, Wang Q, Yeung KW, Leung AYM. The effect of a lifestyle intervention program using a mobile application for adults with metabolic syndrome, versus the effect of a program using a booklet: A pilot randomized controlled trial. *Clin Interv Aging*. 2021;16:633–44.
 91. Noce A, Di Lauro M, Di Daniele F, Zaitseva AP, Marrone G, Borboni P, et al. Natural bioactive compounds useful in clinical management of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2021;13(2):630.
 92. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–140.
 93. Generis Farmacêutica SA. Ezetimiba Generis 10 mg comprimidos: resumo das características do medicamento. (aprovado em 30-06-2023 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2023.
 94. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. *Int J Clin Pract*. 2019;73(11):e13399.

95. Nora C, Morais T, Nora M, Coutinho J, do Carmo I, Monteiro MP. Gastrectomia vertical e bypass gástrico no tratamento da síndrome metabólica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2016;11(1):23–9.
96. Lillich FF, Imig JD, Proschak E. Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021;11.
97. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.
98. Costa D, Gonçalves F. Quando suspeitar de Síndrome Metabólica no Exame Físico e qual a relevância para a Saúde Ocupacional? *Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional*. 2020;10:1–20.
99. Kao TW, Huang CC. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6862.
100. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92(1):121–35.
101. European Commission. Causes of death statistics [Internet]. European Commission. 2024 [citado 25 de Abril de 2024]. Disponível em: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics
102. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Journal of clinical oncology Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:875–83.
103. Trestini I, Carbognin L, Bonaiuto C, Tortora G, Bria E. The obesity paradox in cancer: clinical insights and perspectives. *Eating and Weight Disorders*. 2018;23:185–93.
104. Mamudu HM, Adzrago D, Odame EO, Dada O, Nriagu V, Paul T, et al. The prevalence of metabolic conditions before and during the COVID-19 pandemic and its association with health and sociodemographic factors. *PLoS One*. 2023;18(2):e0279442.
105. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated

- comorbidities and proposed therapies. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020;14(5):809–14.
106. Chocair PR, de Menezes Neves PDM, Pereira LVB, Mohrbacher S, Oliveira ES, Nardotto LL, et al. Covid-19 and metabolic syndrome. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(7):871–5.
107. Xie J, Zu Y, Alkhatib A, Pham TT, Gill F, Jang A, et al. Metabolic Syndrome and COVID-19 Mortality Among Adult Black Patients in New Orleans. *Diabetes Care*. 2021;44(1):188–93.
108. Abiri B, Ahmadi AR, Hejazi M, Amini S. Obesity, Diabetes *Mellitus*, and Metabolic Syndrome: Review in the Era of COVID-19. *Clin Nutr Res*. 2022;11(4):331.
109. Radiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos Lda. Orlistato radiopharm 120 mg cápsulas: resumo das características do medicamento. (aprovado em 14-08-2020 pelo INFARMED). Lisboa: Radiopharm Lda; 2020.
110. Generis Farmacêutica SA. Fenofibrato Generis 267 mg cápsulas: resumo das características do medicamento. (aprovado em 05-11-2021 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A; 2021.