



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DEPARTAMENTO DE
FARMÁCIA

LUIZ HENRIQUE NUNES FABIANO DE ALMEIDA

EFEITO DA OBESIDADE NA FISILOGIA RENAL

BRASÍLIA, DF

2024

LUIZ HENRIQUE NUNES FABIANO DE ALMEIDA

EFEITO DA OBESIDADE NA FISIOLOGIA RENAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Farmácia da Faculdade de Ciências
da Saúde, da Universidade de
Brasília, como parte dos requisitos
necessários
para a obtenção do Grau de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof^a Dr^a Alexandre de Góes Martini

BRASÍLIA, DF

2024

LUIZ HENRIQUE NUNES FABIANO DE ALMEIDA

EFEITO DA OBESIDADE NA FISIOLOGIA RENAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de Farmácia da
Faculdade de Ciências da Saúde
da Universidade de Brasília,
como parte dos requisitos necessários para a
obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª Dr^ª Alexandre de Góes Martini (UnB) - Presidente

Prof^ª Dr^ª Angélica Amorim Amato (UnB)

RESUMO

Introdução: A obesidade se tornou uma epidemia mundial, uma vez que, tem-se registrado aumentos subsequentes de sua quantificação no mundo. Essa condição é um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, sendo que sua categorização está intimamente relacionada a sua relação com índice de massa corporal – IMC. Dentre as doenças relacionadas está corretamente indicada a incidência de doença renal crônica - DRC, por aumento da degradação do sistema renal do indivíduo, relacionando-se, ainda, com o aumento generalizado de incidência das comorbidades renais. Este estudo tem como objetivo traçar com clareza a relação relatada na literatura científica especializada entre a obesidade e seus efeitos na fisiologia renal, apresentando uma possível alternativa para participação do farmacêutico na atuação no combate e acompanhamento em indivíduos obesos. **Metodologia:** Este estudo utilizou a base de dados *Uptodate* para selecionar a abordagem clínica indicada e posteriormente foi utilizada a base de dados *Pubmed* para selecionar os artigos referenciados na abordagem clínica. **Resultados e Discussão:** Após critérios de inclusão e exclusão foram selecionadas as publicações científicas com maior relevância. Diversos estudos apontaram haver a necessidade de se combater a obesidade para consequentemente conseguir uma diminuição das doenças crônicas derivadas dessa condição, entre elas a doença renal crônica. O presente estudo traz uma reflexão e um guia orientativo para atuação do farmacêutico no combate à obesidade. **Conclusão:** Observar a correta fisiologia renal em indivíduos obesos parece ser necessário, uma vez que danos a esse sistema derivam sobretudo da massa adiposa e da disfunção da fisiologia dos sistema cardiorrespiratório. Isso é importante para que danos renais não avancem nem se tornem irreversíveis. Portanto é necessário combater a obesidade como uma doença epidêmica utilizando-se de uma equipe multiprofissional em diversas frentes de atuação, desde a não farmacológica até a farmacológica.

Palavras-chave: Obesidade, Doença Renal.

ABSTRACT

Introduction: Obesity has become a global epidemic, with subsequent increases in its prevalence worldwide. This condition is a risk factor for the development of various chronic diseases, and its categorization is closely related to its correlation with body mass index (BMI). Among the related diseases, chronic kidney disease (CKD) is notably indicated due to the increased degradation of the individual's renal system, which is also associated with a generalized increase in the incidence of renal comorbidities. This study aims to clearly delineate the relationship reported in specialized scientific literature between obesity and its effects on renal physiology, presenting a possible alternative for the participation of pharmacists in the prevention and management of obese individuals.

Methodology: This study utilized the UpToDate database to select the indicated clinical approach, and subsequently, the PubMed database was used to select the articles referenced in the clinical approach. **Results and Discussion:** After applying inclusion and exclusion criteria, the most relevant scientific publications were selected. Various studies indicated the need to combat obesity to consequently reduce chronic diseases derived from this condition, including chronic kidney disease. This study provides a reflection and a guiding framework for the role of pharmacists in combating obesity. **Conclusion:** Monitoring correct renal physiology in obese individuals seems necessary, as damage to this system primarily derives from adipose mass and dysfunction in the cardiorespiratory system's physiology. This is important to prevent renal damage from progressing or becoming irreversible. Therefore, it is essential to address obesity as an epidemic disease using a multidisciplinary team in various areas of action, ranging from non-pharmacological to pharmacological interventions.

Keywords: Obesity, Kidney Disease.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS	24

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no corpo, seja por hipertrofia ou hiperplasia de adipócitos, resultante de um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia ao longo do tempo (1). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como "uma condição caracterizada pelo excesso anormal ou excessivo de gordura corporal que representa risco à saúde". Ela é comumente avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), representado pela razão entre o peso corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros (kg/m^2). Um IMC entre 25-30 kg/m^2 , classifica o sobrepeso, enquanto $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, a obesidade (Tabela 1) (2).

A obesidade é um fator de risco significativo para uma série de doenças crônicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), patologias cardiovasculares e nefropatias, entre elas, a doença renal crônica (DRC). Nas últimas décadas, constatou-se um aumento significativo no IMC médio global, tanto em homens quanto em mulheres (2). Este aumento foi observado em todas as regiões do mundo, indicando uma tendência global de aumento de peso, com implicações significativas para os sistemas de saúde públicos. A obesidade é indubitavelmente uma epidemia da nova era (3). (Figura 1).

Categoria	IMC
Baixo peso	Menos de 18.5
Peso normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	25.0 - 29.9
Obesidade grau I	30.0 – 34.9
Obesidade grau II	35 – 39.9
Obesidade grau III (obesidade mórbida)	>40

Tabela 1. Classificação da Obesidade segundo o IMC, modificado de (3).

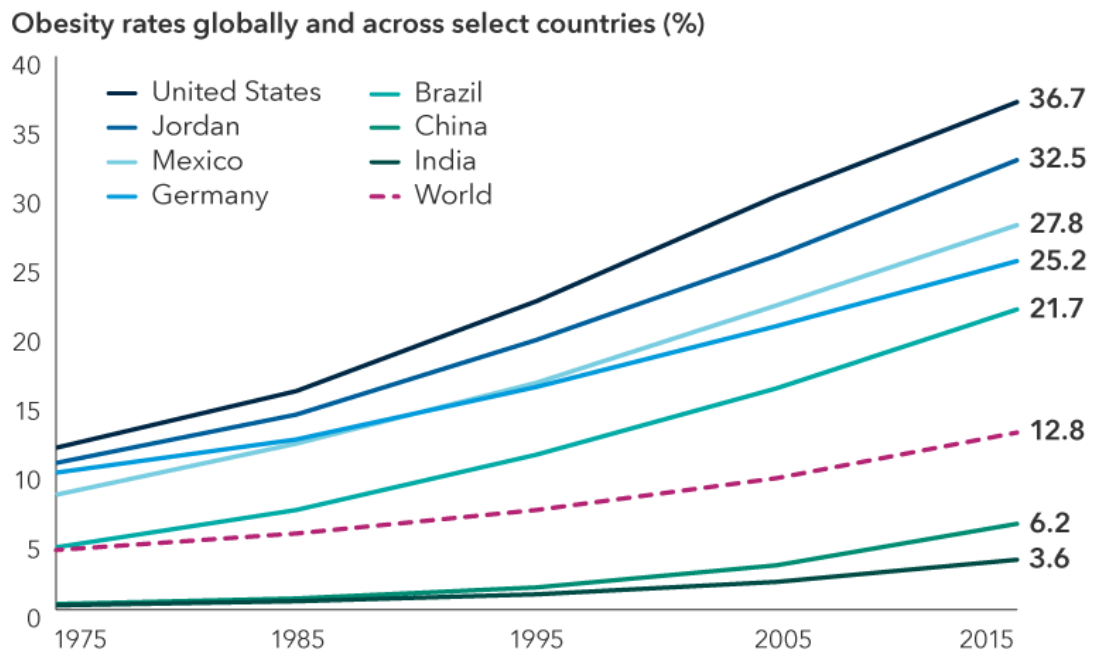


Figura 1. Obesidade globalmente e em países selecionados. Fonte: Organização Mundial de Saúde. Dados de 2016. Publicados em 2021.

Esta verdadeira epidemia de obesidade está diretamente relacionada com diversos tipos de doenças, conjuntamente conhecidas como Síndrome Metabólica (4). Esta é uma condição na qual um indivíduo apresenta alterações em pelo menos três dos quatro fatores de risco para doenças cardiovasculares: obesidade abdominal ou centrípeta, dislipidemia, HAS e resistência insulínica (5). A American Heart Association define os valores como sendo: obesidade abdominal com circunferência da cintura de 102 cm para homens e 88cm para mulheres; nível de triglicerídeos > 150mg/dL e/ou HDL colesterol < 40 mg/dL e/ou LDL colesterol > 160 mg/dL; HAS ou uso de anti-hipertensivos; glicemia de jejum > 100 mg/dL ou DM tipo 2 ou uso de anti-hiperglicemiantes (5).

Interessantemente, o mundo também vive uma epidemia de DRC (6). A DRC é definida pelas diretrizes do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), como alterações morfológicas ou funcionais renais presentes por um período superior a 3 meses. Ela é classificada em cinco estágios, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), do nível mais leve (estágio I) para o mais grave ou terminal (estágio V) (Tabela 2) (7). A DRC afeta mais de 10% da população mundial e está intimamente relacionada à morbimortalidade cardiovascular (7, 8). Concomitantemente, a obesidade pode agravar o curso da DRC, aumentando o risco de síndrome metabólica, DM tipo 2, HAS e dislipidemia, todos fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da própria DRC (9). Todavia, atualmente, é conhecido que a obesidade *per se* pode ser um fator etiológico independente e direto para o

aparecimento da DRC. Sendo assim, o tratamento da obesidade é tão importante quanto o tratamento dos seus fatores de risco nos pacientes portadores de DRC (9). Esta revisão tem o objetivo de mostrar os conceitos mais atuais da fisiopatologia envolvida no *cross-link* entre obesidade e DRC, além das estratégias terapêuticas mais pertinentes em sua abordagem.

Estágio	Descrição	Taxa de Filtração Glomerular (TFG) mL/min/1,73 m²	Termos Relacionados
1	Dano renal com TFG normal ou aumentada	≥90	Albuminúria, proteinúria, hematúria
2	Dano renal com leve diminuição da TFG	60–89	Albuminúria, proteinúria, hematúria
3	Diminuição moderada da TFG	30–59	Insuficiência renal crônica inicial
4	Diminuição severa da TFG	15–29	Insuficiência renal crônica tardia, pré-doença renal terminal
5	Falência renal	<15	Falência renal, uremia, doença renal terminal

Tabela 2. Classificação da Doença Renal Crônica. Modificado de (7).

METODOLOGIA

1. Delimitação do Estudo

Este estudo tem como objetivo analisar os efeitos da obesidade na fisiologia renal, trazendo ainda uma possível orientação para a atuação do farmacêutico no combate a essa comorbidade, utilizando-se de uma revisão bibliográfica com fontes de dados secundárias.

2. Tipo de Estudo

O presente estudo é uma revisão bibliográfica exploratória e descritiva. Esta abordagem permite uma ampla compreensão do tema, agrupando informações de diversas publicações sobre os efeitos da obesidade na fisiologia renal.

3. Bases de Dados Utilizadas

As bases de dados utilizadas foram:

- **Pubmed:** Repositório abrangente que inclui artigos científicos revisados por profissionais da área da saúde.
- **Uptodate:** Ferramenta de suporte à decisão clínica baseada em evidências, utilizando-se da revisão de diversos artigos científicos sobre uma ampla gama de assuntos relacionados à saúde.

4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Para garantir a relevância e qualidade dos estudos incluídos, foram definidos os seguintes critérios:

4.1 Critérios de Inclusão:

- Artigos publicados até dezembro de 2023.
- Artigos que discutem diretamente a relação entre obesidade e fisiologia renal.
- Tipos de estudo: revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, estudos observacionais.

4.2 Critérios de Exclusão:

- Artigos inacessíveis ou com texto completo indisponível.

- Estudos cujos títulos ou resumos não se relacionem diretamente com a temática central.
- Relatos de casos, cartas ao editor e editoriais.

5. Procedimentos de Pesquisa

5.1 Busca nas Bases de Dados:

- As buscas iniciais foram realizadas utilizando-se as palavras-chave e descritores específicos, tais como: "obesity and renal physiology", "obesity and renal disease", "obesidade e fisiologia renal", "obesidade doença renal" na base *Uptodate*.
- Foram aplicados operadores booleanos (AND, OR) para combinar termos e refinar os resultados da pesquisa.
- Após a seleção das orientações publicadas pelo *Uptodate*, foram feitas a seleção das referências usadas para elaboração das diretrizes no repositório *Pubmed*.

5.2 Seleção dos Artigos:

- Inicialmente, os títulos e resumos dos artigos encontrados foram revisados para a triagem inicial.
- Artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para leitura completa.
- Informações relevantes foram extraídas de cada estudo, focando em mecanismos fisiopatológicos, implicações clínicas e dados epidemiológicos.

5.3 Análise e Síntese dos Dados:

- Os dados extraídos foram analisados qualitativamente.
- Uma análise crítica foi conduzida para identificar tendências e implicações práticas dos estudos revisados.

6. Considerações Éticas

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, não foi necessária a aprovação de um comitê de ética em pesquisa. No entanto, foram seguidas todas as normas éticas de pesquisa científica, garantindo-se a devida citação e crédito às fontes utilizadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, a obesidade não é entendida apenas como um consumo excessivo de calorias, superior ao gasto calórico diário do indivíduo. Outros fatores, tais como farmacoterapia, distúrbios hormonais, hipotalâmicos, mecanismos genéticos e, recentemente, epigenéticos, além da microbiota intestinal influenciam diretamente no estado obesogênico (10).

Como exemplos de medicamentos associados ao ganho de peso, temos os glicocorticóides, os antipsicóticos de segunda geração, alguns antidepressivos estabilizadores do humor e anti-histamínicos (Tabela 3) (11). Outro agente importante indutor da obesidade e importante fator de risco para doenças cardiovasculares é a cessação do tabagismo. Ele pode induzir um aumento de peso corporal de 3 a 5 kg no primeiro ano (12).

<i>Classe</i>	<i>Medicamentos</i>
<i>Glicocorticóides</i>	<i>Prednisona</i>
<i>Medicamentos para diabetes</i>	<i>Insulina, sulfonilureias, tiazolidinedionas, meglitinidas</i>
<i>Antipsicóticos de primeira geração</i>	<i>Tioridazina</i>
<i>Antipsicóticos de segunda geração</i>	<i>Risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina</i>
<i>Agentes neurológicos e estabilizadores do humor</i>	<i>Carbamazepina, gabapentina, lítio, valproato</i>
<i>Anti-histamínicos</i>	<i>Especialmente ciproheptadina</i>
<i>Antidepressivos</i>	<i>Paroxetina, citalopram, amitriptilina, nortriptilina, imipramina, mirtazapina</i>

<i>Agentes hormonais</i>	<i>Especialmente progestogênios, por exemplo, medroxiprogesterona</i>
<i>Betabloqueadores</i>	<i>Especialmente propranolol</i>
<i>Alfabloqueadores</i>	<i>Especialmente terazosina</i>

Tabela 3. Medicamentos associados ao ganho de peso. Modificado de (11).

O hipotireoidismo, uma condição clínica altamente prevalente, também pode causar obesidade (13). Mais recentemente, os transtornos mentais, que induzem ansiedade e estresse crônico crescem em progressão geométrica neste século, contribuem para a obesidade e sua estigmatização. Estudos indicam que a obesidade age como causa e consequência de distúrbios psicológicos e psiquiátricos (13).

Mais um fator contribuinte para o ganho de peso é a obesidade prévia da mãe e o excessivo ganho de peso gestacional (14). Estudos concluíram que a obesidade antes da gravidez tem um impacto significativo, aumentando em mais de quatro vezes o risco de obesidade durante a adolescência. Além disso, o ganho de peso excessivo durante a primeira metade da gravidez, também está associado ao risco aumentado de sobrepeso e obesidade da prole (14).

Curiosamente, estudos de microbiota em humanos e camundongos mostraram que existem diferenças na composição bacteriana entre indivíduos obesos e saudáveis (15). Corroborando com a ideia de que alterações na ecologia da microbiota estão envolvidas na homeostase energética e, podem resultar na desregulação do peso corporal (16). O interesse crescente em compreender o papel da microbiota como um contribuinte para a manutenção da saúde (17), a coloca como um possível alvo terapêutico a ser modulado para o tratamento de doenças como a obesidade, HAS e DM tipo 2 (15).

A obesidade afeta os mais diversos sistemas do corpo humano, incluindo pele e anexos, tireóide e outros sistemas endócrinos, sistema cardiovascular, sistema músculo-esquelético, olhos e sistema renal (Tabela 4) (18).

Sistema de Órgãos	Achado Físico	Condição Associada
Pele	Acne/hirsutismo	Síndrome dos ovários policísticos

	Acanthosis nigricans	Resistência à insulina
	Estrias*	Síndrome de Cushing
Tireoide	Nódulos/bócio	Hipotireoidismo
Sistema Cardiovascular	Pressão arterial/pulso	Hipertensão, descondicionamento
	Ritmo cardíaco	Fibrilação atrial
	Galope S3/S4	Insuficiência cardíaca congestiva
Abdômen	Circunferência da cintura	Obesidade abdominal
Extremidades	Edema periférico	Estase venosa, hipertensão pulmonar
Olhos	Papiledema	Pseudotumor cerebral
Sistema Musculoesquelético	Fraqueza muscular proximal	Síndrome de Cushing
	Osteoporose	Síndrome de Cushing

Tabela 4. Órgãos e suas respectivas sintomatologias e síndromes clínicas associadas à obesidade. Modificado de (18).

Lean et al., no ensaio clínico randomizado (DiRECT) (19) descreveram que o DM tipo 2 está intimamente correlacionado à DRC. A hiperglicemia crônica leva a hipertensão intraglomerular, causando uma condição fisiológica conhecida como nefropatia diabética, caracterizada pela deterioração progressiva da função renal e perda de proteínas na urina (proteinúria) (20).

Os autores, neste estudo, realçam que o manejo intensivo do peso pode levar à remissão do DM tipo 2 (19). Esse achado, foi reforçado por *Knowler et al.* (21), através de controle ponderal e uso do anti-hiperglicemiante metformina. Já *Kramer et al.* (22), concluíram em seus estudos que adultos com sobrepeso ou obesos apresentam maiores taxas de filtração glomerular (TFG) e fluxos plasmáticos renais efetivos em comparação

com adultos magros. Como o número de néfrons não aumenta à medida que os adultos ganham peso, a TFG aumentada ou hiperfiltração glomerular e o fluxo plasmático renal efetivo indicam aumento da perfusão dos néfrons, com consequente aumento da pressão intraglomerular. Este processo está implicado na deposição e acúmulo de matriz extracelular intraglomerular ou glomeruloesclerose, formando nódulos, inicialmente, descritos por Kimmelstiel e Wilson (23), os quais resultam na perda gradual da TFG. Ademais, a maior pressão arterial associada ao sobrepeso e à obesidade causada pela ativação dos sistemas nervoso simpático e renina-angiotensina aldosterona também aceleram a perda da função renal ao longo do tempo (24).

A gravidade da obesidade também está mais associada a anormalidades na estrutura e função cardíaca. Isso decorre de um aumento da volemia e do débito cardíaco, e uma diminuição na resistência vascular periférica. Nesse cenário, as pressões de enchimento ventricular estão elevadas, resultando em disfunção diastólica e hipertrofia ventricular esquerda e direita (25). Interessantemente, a perda de peso diminui a pressão arterial sistólica e diastólica de forma dose-dependente e, consequentemente, a pressão intraglomerular. Além disso, constatou-se que a perda de peso acentuada induzida pela cirurgia gástrica melhorou ou resolveu completamente a hipertensão em 67% dos pacientes (26).

Klein et al. inferiram em seus estudos que redução do peso seria benéfico à saúde renal por conseguir diminuir a pressão intraglomerular (26). Desta forma, é evidente o impacto direto da obesidade sobre o sistema cardiovascular e renal, sobretudo no que tange a relação entre HAS e a DRC (27).

Dessa maneira, um *cross-link* entre o coração e os rins, na qual a saúde ou a enfermidade de um órgão poderia determinar alterações patológicas no outro, foi definida como síndrome cardio-renal, estreitando os laços entre os dois sistemas (28). Os primeiros estudos correlacionando obesidade e doenças renais datam de um século (29). Entretanto, apenas recentemente, o sobrepeso e a obesidade têm emergido como fator de risco independente para a DRC, incluso a DRC estágio 5 ou terminal (27). Hoje, sabemos que essa relação é extremamente complexa. *Wickman et al.* enfatizaram, avaliando a extensão do dano renal causado pela obesidade ao mensurar a albuminúria/proteinúria de indivíduos obesos (30). Atualmente, a perda de albumina e/ou proteínas pela urina é um marcador de lesão renal microvascular, inclusive sendo usado para classificar a extensão de seus danos (7).

A obesidade está associada à albuminúria, especialmente em indivíduos com índice

de massa corporal (IMC) superior a 35 kg/m², sugerindo que seja um fator de risco modificável para a prevenção primária de doenças renais e cardiovasculares (8) Tabela 5.

Categoria de IMC (kg/m²)	Prevalência de Albuminúria (%)	Prevalência de Proteinúria (%)
< 25	3.8%	0.7%
25 - 29.9	4.1%	0.8%
30 - 34.9	4.3%	1.0%
≥ 35	6.0%	1.5%

Tabela 5. Prevalência de albuminúria/proteinúria de acordo com o IMC. Modificado de (30).

Inicialmente, a obesidade estava demasiadamente correlacionada a uma forma secundária de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) denominada glomerulopatia relacionada à obesidade (GRO) (31). A GESF representa a deposição anormal de matriz extracelular em partes do glomérulo (segmentar) em um certo número de néfrons (focal), a unidade funcional do rim, levando a proteinúria e diminuição da TFG (32). Na verdade, é um padrão histológico de lesão glomerular causada por diferentes etiologias, desde infecções até o uso de determinadas substâncias (32). Assim, como descrito anteriormente, os pacientes obesos apresentam um aumento da pressão intraglomerular, um evento crucial para a deterioração da morfologia e fisiologia renais. Este processo leva à glomerulomegalia, com hipertrofia das células mesangiais e injúria aos podócitos, dois tipos de células intraglomerulares, cruciais na regulação da TFG e no controle da proteinúria (33). A alteração da hemodinâmica renal também gera inflamação local, resistência insulínica, deposição intracelular de ácido graxos e triglicerídeos, levando a atividade lipotóxica, por meio de stress oxidativo e apoptose (34).

Atualmente, faz-se mister a compreensão de algumas moléculas cruciais na progressão da DRC na presença de obesidade: as adipocinas. Elas incluem as angiopoetinas, fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), leptina, adiponectina e resistina, as quais são implicadas em hipertrofia celular, acúmulo de matriz extracelular e

fibrose renal (35). A adiponectina, por exemplo, é uma proteína também expressa em hepatócitos, células da musculatura vascular lisa e células epiteliais. Como um hormônio polipotente, tem efeito anti-inflamatório, anti-fibrótico, sensibilizador de insulina e cardioprotetor. Alguns estudos demonstram que pacientes obesos apresentam baixos níveis de adiponectina, além de maior proteinúria. A leptina é um hormônio implicado nas vias de saciedade no hipotálamo, sendo eliminado pelo rim no túbulo contorcido proximal, um segmento do néfron, via endocitose pelo complexo megalina-tubulina. Outrossim, pacientes com DRC apresentam menor capacidade de degradar a leptina, pela menor TFG, resultando em um maior IMC, inflamação e hiperinsulinemia (36).

As adiponectinas também ativam de forma crônica o sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) (37). A presença constante de angiotensina II e aldosterona é um fator etiológico da HAS, além de promover hipertrofia de cardiomiócitos, inflamação e fibrose renal e cardiovascular. Não obstante, o bloqueio do SRAA é essencial no tratamento de patologias cardiovasculares e renais (38). Além disso, a ativação do SRAA, em conjunto com as adipocinas, aumentam a liberação de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), Interleucina (IL-6), Inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) e a Proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1), todas envolvidos na ativação e regulação de leucócitos (9).

O microambiente de mediadores inflamatórios, com citocinas, adipocinas e angiotensinas vasoconstritoras favorecem a resistência insulínica. Interessante, a hiperinsulinemia está associada com aumento da pressão intraglomerular, e albuminúria em adolescentes e pacientes portadores de DM tipo 2 (39).

Finalmente, várias evidências sugerem a participação de um “órgão”, a microbiota intestinal, com funções fisiológicas importantes para manutenção ou não do estado de higidez (40). O processo de alteração da flora intestinal ou disbiose tem grande impacto na barreira epitelial intestinal e processo de translocação bacteriana e endotoxinas para a circulação sanguínea. A presença de metabólitos indesejáveis na circulação além de ativar processos inflamatórios, está correlacionado com maior risco de aterosclerose e eventos cardiovasculares (9). Interessantemente, dietas ricas em fibra são capazes de alterar a microbiota intestinal, promovendo eusimbiose com a flora bacteriana, evitando o crescimento excessivo de cepas Gram negativas patogênicas, reduzindo o processo inflamatório local e produzindo metabólitos com uma função promotora de higidez em diferentes órgãos locais e à distância (41). Por fim, os principais mecanismos responsáveis pela *crosslink* entre obesidade e DRC estão sumarizados na Tabela 6 e na Figura 2 (41).

Relação da Obesidade com a Fisiologia Renal

Mecanismo	Impacto na Fisiologia Renal
Hiperfiltração Glomerular	Aumenta na taxa de filtração glomerular (TFG) para lidar com o excesso de carga metabólica, resultando em hiperfiltração. A longo prazo, causa danos estruturais nos glomérulos e glomeruloesclerose.
Inflamação e Estresse Oxidativo	Níveis elevados de marcadores inflamatórios e estresse oxidativo levam à ativação excessiva de células inflamatórias nos rins, resultando em fibrose renal e dano tecidual, exacerbando a perda de função renal.
Resistência à Insulina e Diabetes Tipo 2	A hiperglicemia crônica causa danos aos vasos sanguíneos renais, promovendo nefropatia diabética , caracterizada por glomeruloesclerose e proteinúria.
Hipertensão	provoca danos aos vasos sanguíneos renais e aumenta a pressão intraglomerular, levando à esclerose glomerular(nefroesclerose hipertensiva) e progressão acelerada da doença renal crônica (DRC).
Dislipidemia	levando à aterosclerose renal, isquemia renal e dano tecidual. Isso agrava a função renal e acelera a progressão da DRC.

Tabela 6. Efeitos da obesidade na anatomia e/ou fisiologia renal. Modificado de (41).

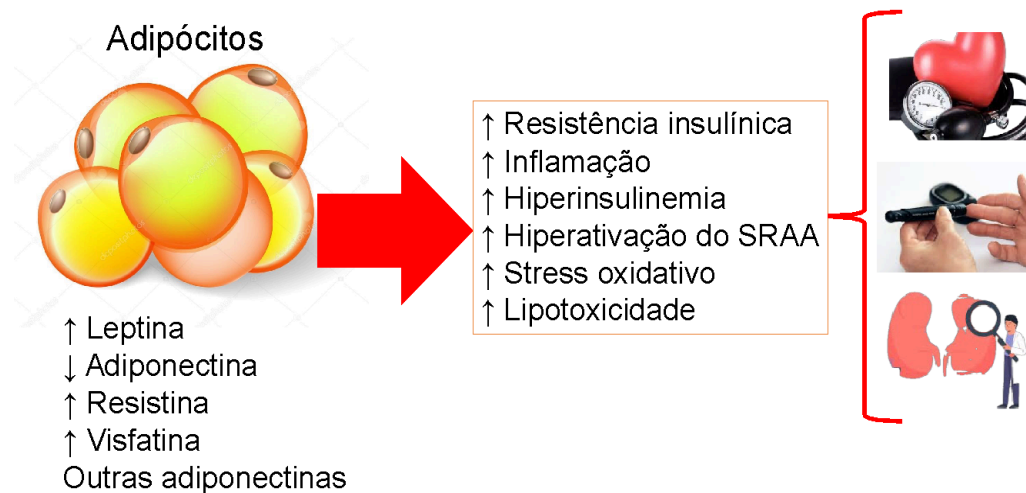


Figura 2. Potenciais mecanismos de ação da obesidade sobre a HAS, DM tipo II e DRC. Modificado de (42)

As terapias de redução de peso ainda são escassas, mas promissoras. A metformina, um anti-hiperglicemiante da classe das biguanidas, é eficiente como agente anorexígeno em pessoas com ou sem DM tipo 2, com uma redução corporal total de aproximadamente 5% (43). A cirurgia bariátrica continua como uma opção terapêutica, mas com um grau de invasividade excessivo (44). As incretinas são um grupo de hormônios produzidos na luz intestinal, capazes de estimular a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, além de polipeptídeos insulíntrópicos como o GIP (Peptídeo Gástrico Inibitório) e o GLP-1 (Peptídeo semelhante ao Glucagon 1) (45).

As incretinas, como o GIP e o GLP-1 têm sido exploradas como agentes anti-hiperglicemiantes. Curiosamente, a GLP-1 humana é rapidamente degradada pela dipeptidil dipeptidase 4 (DPP4). Por esta razão, os inibidores desta enzima têm ação anti-hiperglicemiante. Entretanto, a exendina 4, derivada da saliva do lagarto Gila (*Heloderma suspectum*) é análogo ao GLP-1 humano, além de ser resistente à degradação pela DPP-4. Esta peculiaridade levou à síntese de agonistas do receptor de GLP-1 baseados em exendina-4, cujo efeito hipoglicemiante também se mostrou benéfico em vários aspectos, incluindo perda de peso (46).

Recentemente, a semaglutida, um análogo do GLP-1 foi capaz de exibir um efeito nefroprotetor, cardioprotetor, além da perda de peso (47, 48). O sucesso dos análogos de GLP-1 (43) representa campo de pesquisa a ser explorado na busca de moléculas

congêneres à GLP-1, agonistas de seu receptor, somando mais uma estratégia farmacológica a ser explorada contra a obesidade (49).

Por fim, a modulação da microbiota intestinal também desponta como uma estratégia a ser translacionada para a clínica em um futuro próximo, visto seus efeitos protetores do sistema cardiovascular e anorexígenos (50).

A obesidade é um fardo para os diversos sistemas de saúde do mundo, de uma forma direta ou indireta. Um levantamento sobre o custo em dólares gerado para o sistema de saúde americano, estima entre 0.13% a 0.22% do PIB e 1.5% a 5.6% dos gastos de saúde (51).

Segundo a “World Obesity Federation”, em 2015, o prejuízo com a obesidade prevista para 2025 atingiu as cifras de US\$1,2 trilhões, incluindo-se o custo direto e indireto. Os custos indiretos incluem consequências como a incapacidade para exercer o trabalho ou a simples perda de produtividade, assim como a abstenção de trabalho. Desse modo, 5 estudos mostraram que custo indireto da obesidade também é maior que o custo direto em até duas vezes. O principal efeito para o custo indireto é a morbimortalidade prematura (52). A OMS (Organização Mundial da Saúde, 2018) relatou que as doenças crônicas não transmissíveis podem estar diretamente associadas com a obesidade, contribuindo com cerca de 70% de todas as mortes no mundo e 82% localizando-se em países de baixa e média renda (53).

Desta feita, faz-se mister a adoção de políticas públicas preventivas contra obesidade. A utilização de políticas de incentivo a atividades físicas como hábito devem ser enfatizadas, bem como a política de acompanhamento nutricional gratuito, como a já existente como política pública prática no âmbito do SUS, com o Programa Academia da Saúde - PAS. Para reduzir o consumo de dietas não saudáveis, criar desincentivos fiscais poderia ajudar, bem como facilitar o acesso a parques para pedestres e fornecer equipamentos esportivos para aumentar a atividade física. Após a realização de esforços comportamentais, procurar uma equipe multidisciplinar, composta por médico, psicólogo, nutricionista e farmacêutico é uma atitude essencial, para reduzir as taxas de morbimortalidade entre indivíduos obesos (54).

Portanto, existe uma recorrência na bibliografia especializada quando o assunto é tratamento para obesidade. Nos estágios iniciais, mudanças nos hábitos e estilo de vida são importantes e, às vezes, suficientes para o indivíduo atingir a melhora da sua condição de saúde, reduzindo seu IMC. Os estudos de *knowler et al.*, favorecem um desfecho eficiente da melhora do perfil de saúde de indivíduos que reduzem o peso com abordagens pouco

invasivas, em comparação com intervenções cirúrgicas. Isso indica que o peso pode ser reduzido e mantido apenas com mudança de hábitos alimentares, atividades físicas e medicamentos usuais, como metformina (21).

O delineamento de uma estratégia terapêutica acompanhada por um farmacêutico para indivíduos em estágios iniciais de obesidade tem obtido sucesso, melhorando a adesão terapêutica e aumentando o comprometimento com a dietoterapia e atividade físicas (55, 56).

O farmacêutico deve enfatizar a importância da mudança de hábitos alimentares e estilo de vida, visando a conciliação medicamentosa e evitando a polifarmácia. Caso se necessite de uma intervenção farmacológica, o acompanhamento por um farmacêutico e uma equipe multidisciplinar, garantirá a melhor intervenção de tratamento desde sua avaliação até seu acompanhamento. Nesse escopo, sugere-se neste estudo um “protocolo de atuação farmacêutica no combate à obesidade”, baseando-se em 3 pilares básicos, farmacológicos e não farmacológicos:

Pilar 1: Apresentação de Programas de Acompanhamento Nutricional e Atividade Física.

Objetivo: Motivar e engajar o paciente na mudança de hábitos de vida, com foco na melhoria dos hábitos alimentares e na inclusão de atividades físicas regulares:

1. Aconselhamento Nutricional:

- Farmacêutico irá sugerir a utilização ou adesão do paciente nos programas públicos de acompanhamento, como o Programa de Melhoria do Acesso e da Qualidade na Atenção Básica (PMAQ-AB), criado pela Portaria nº 1.654/GM/MS, de 19 de julho de 2011 (57), com previsão de acompanhamento nutricional no combate a comorbidades.

2. Atividade Física:

- Farmacêutico irá sugerir a utilização ou adesão do paciente nos programas públicos de atividade física gratuita, como o Programa Academia da Saúde - PAS, criado pela Portaria nº 719/GM/MS, de 7 de abril de 2011 (58), que visa proporcionar, dentre outros fatores, atividade física gratuita aos cidadãos

Pilar 2: Intervenção Farmacológica na Polifarmácia utilizando-se da previsão normativa Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013 (59), do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e da Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014 - Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas que traz o escopo de atividades atinentes ao exercício, nesse caso, de farmacêutico clínico(60).

Objetivo: Otimizar a terapia medicamentosa, garantindo a eficácia do tratamento e minimizando efeitos colaterais adversos, especialmente o ganho de peso:

1. Avaliação da estratégia farmacológica atual:

- Revisar todos os medicamentos prescritos ao paciente, com foco especial nos casos de pré-diabetes, diabetes, HAS, dislipidemia e depressão.
- Identificar medicamentos que podem contribuir para o ganho de peso.

2. Proposição de Alternativas Farmacológicas:

- Sugerir ao médico responsável a substituição de medicamentos que causam ganho de peso por alternativas que não possuem esse efeito adverso. Exemplos de alternativas podem incluir:
 - Antidiabéticos que não causam ganho de peso, como inibidores da DPP-4 ou análogos do GLP-1(semaglutida).
 - Antidepressivos que não induzem ganho de peso, como a bupropiona.
 - Anti-hipertensivos neutros em relação ao peso, como inibidores da ECA (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA).

Pilar 3: Acompanhamento farmacêutico contínuo, de acordo com a RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009 (61), que regulamenta as Boas Práticas Farmacêuticas; o farmacêutico está autorizado a realizar a aferição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como glicemia capilar e pressão arterial, entre outros.

Objetivo: Monitorar regularmente o progresso do paciente; realizar exames básicos de saúde e ajustar o plano de tratamento conforme necessário:

1. Monitoramento de Parâmetros de Saúde:

- Realizar exames de glicemia capilar, peso, altura, IMC e pressão arterial sistêmica regularmente;
- Registrar e acompanhar os resultados para avaliar o progresso do paciente.

CONCLUSÃO

A obesidade é uma epidemia da nova era, com grande impacto na sociedade atual, além de se relacionar com doenças crônicas como dislipidemia, HAS, DM tipo 2 e DRC. Atualmente, a obesidade é um fator de risco independente para DRC, por vários mecanismos. Desta forma, a prevenção e tratamento da obesidade tornou-se uma prioridade. No escopo não farmacológico, o farmacêutico pode apresentar programas disponíveis no sistema de saúde que atendam a demanda do paciente, o que está atrelado ao maior sucesso de adesão à terapia do indivíduo. Já no âmbito farmacológico, a participação de uma equipe multidisciplinar, incluindo um farmacêutico é crucial, para o adequado manejo da melhor estratégia terapêutica, menor ocorrência de efeitos adversos e impedimento da polifarmácia. O foco deste trabalho foi a relação direta entre obesidade e suas ações na morfologia e fisiologia renal, tendo o farmacêutico uma posição de destaque, para melhorar os desfechos de saúde geral na população. Futuros estudos devem continuar a explorar as vias específicas e potenciais terapias que possam mitigar os efeitos adversos da obesidade sobre o sistema renal.

REFERÊNCIAS

1. Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, et al. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation*. 2007;115(16):2111-8.
2. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
3. Consultation W. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization technical report series. 2000;894:1-253.
4. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(6):928-34.
5. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2).
6. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314.
8. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int*. 2024;105(4):684-701.
9. Yau K, Kuah R, Cherney DZ, Lam TK. Obesity and the kidney: mechanistic links and therapeutic advances. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024:1-15.
10. Perreault L, Laferrère B. Overweight and obesity in adults: Health consequences. Waltham: UpToDate. 2018.
11. John W. Second-Generation (Atypical) Antipsychotics and Metabolic Effects. *CNS Drugs*. 2005;19.
12. Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity, and diabetes risk. *Obesity*. 2016;24(9):1834-41.

13. Song R-h, Wang B, Yao Q-m, Li Q, Jia X, Zhang J-a. The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:443404.
14. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2022;35(2):250-64.
15. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009;457(7228):480-4.
16. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2005;102(31):11070-5.
17. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2009;106(10):3698-703.
18. TSÁI AGW, Thomas A. Obesity. In: *In the Clinic. Annals of Internal Medicine, American College of Physicians*.
19. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2018;391(10120):541-51.
20. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(6):1207-14.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. 2002.
22. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *American journal of kidney diseases*. 2005;46(4):587-94.
23. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005;12(2):223-9.
24. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1175-232.
25. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013;2013:653789.

26. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2004;110(18):2952-67.
27. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, et al. Obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2023;324(1):E24-E41.
28. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e78.
29. PREBLE WE. Obesity: observations on one thousand cases. *The Boston Medical and Surgical Journal*. 1923;188(17):617-21.
30. Wickman C, Kramer H, editors. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. *Seminars in nephrology*; 2013: Elsevier.
31. Stasi A, Cosola C, Caggiano G, Cimmarusti MT, Palieri R, Acquaviva PM, et al. Obesity-related chronic kidney disease: principal mechanisms and new approaches in nutritional management. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:925619.
32. D'Agati V, editor Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Seminars in nephrology*; 2003: Elsevier.
33. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11(2):76-87.
34. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, Razzaque MS, Nishino T, Furusu A, et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(4):332-40.
35. Martinez-Huenchullan SF, Tam CS, Ban LA, Ehrenfeld-Slater P, McLennan SV, Twigg SM. Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. *Metabolism*. 2020;102:154008.
36. Yau K, Kuah R, Cherney DZI, Lam TKT. Obesity and the kidney: mechanistic links and therapeutic advances. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(6):321-35.
37. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):459-69.

38. Garcia-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sellares J, Soler MJ. A Nephrologist Perspective on Obesity: From Kidney Injury to Clinical Management. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:655871.
39. Schwartz P, Capotondo MM, Quaintenne M, Musso-Enz GM, Aroca-Martinez G, Musso CG. Obesity and glomerular filtration rate. *International Urology and Nephrology*. 2024;56(5):1663-8.
40. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):135.
41. Lakkis JI, Weir MR. Obesity and kidney disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018;61(2):157-67.
42. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C, Committee WKDS. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Physiology international*. 2017;104(1):1-14.
43. Ning H-H, Le J, Wang Q, Young CA, Deng B, Gao P-X, et al. The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62:528-34.
44. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circulation research*. 2016;118(11):1844-55.
45. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20:5-21.
46. Michos ED, Lopez-Jimenez F, Gulati M. Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Achieving Weight Loss and Improving Cardiovascular Outcomes in People With Overweight and Obesity. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(11):e029282.
47. Philippidis A. StockWatch: Novo Nordisk Shares Soar as Ozempic Aces Phase III CKD Trial: Phase III trial in chronic kidney disease ends early based on efficacy, further raising price of stock that has nearly doubled over the past year. *GEN edge*. 2023;5(1):708-13.
48. Michos ED, Lopez-Jimenez F, Gulati M. Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Achieving Weight Loss and Improving Cardiovascular Outcomes in People With Overweight and Obesity. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(11):e029282.
49. Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13).
50. Carmody RN, Bisanz JE. Roles of the gut microbiome in weight management. *Nature Reviews Microbiology*. 2023;21(8):535-50.

51. Dee A, Kearns K, O'Neill C, Sharp L, Staines A, O'Dwyer V, et al. The direct and indirect costs of both overweight and obesity: a systematic review. *BMC research notes*. 2014;7:1-9.
52. [WHO]. WOF. About Obesity. England and Wales: World Obesity Federation. 2015.
53. (2018b). WHO. Noncommunicable diseases. In: Organization GWH, editor. 2018.
54. Maria P, Evagelia S. Obesity disease. *Health Science Journal*.14:132-8.
55. Marcum ZA, Jiang S, Bacci JL, Ruppert TM. Pharmacist-led interventions to improve medication adherence in older adults: A meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2021;69(11):3301-11.
56. Renaudin P, Boyer L, Esteve MA, Bertault-Peres P, Auquier P, Honore S. Do pharmacist-led medication reviews in hospitals help reduce hospital readmissions? A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2016;82(6):1660-73.
57. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.654/GM/MS, de 19 de julho de 2011. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 19 jul. 2011. Seção 1, p. 3..
58. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 719/GM/MS, de 7 de abril de 2011. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 7 abr. 2011. Seção 1, p. 4..
59. BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 586, de 29 de agosto de 2013. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 29 ago. 2013. Seção 1, p. 6.
60. BRASIL. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 8 ago. 2014. Seção 1, p. 2.
61. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 44, de 17 de agosto de 2009. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 17 ago. 2009. Seção 1, p. 7.