



Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas

Lenita Wannmacher*

Resumo

Obesidade é problema de caráter pandêmico, multiétnico, ocorrendo em países de alta, média e baixa renda (particularmente em áreas urbanas), em homens e mulheres e em todas as faixas etárias.

A obesidade, principalmente em níveis mais altos de índice de massa corporal, e a obesidade abdominal, medida pela circunferência da cintura, associam-se significativamente a maior mortalidade de todas as causas do que peso normal e contribuem, também significativamente, para inúmeras comorbidades.

A causa fundamental de obesidade e sobrepeso é o desequilíbrio entre o consumo de calorias e o gasto calórico. Isso decorre da ingestão de dietas ricas em carboidratos e gorduras e do aumento do sedentarismo na população urbana. Obesidade é considerada doença multifatorial, ocorrendo pela interação de fatores genéticos e condições do ambiente. Muitos dos mecanismos fisiopatológicos que levam à obesidade são ainda desconhecidos.

As estimativas dos gastos anuais com a obesidade são alarmantes e dão uma ideia da proporção do problema para os cofres públicos.

Dentre os fatores ambientais que devem ser corrigidos, destacam-se hábitos alimentares incorretos e inatividade física. Embora resultados satisfatórios sejam difíceis de atingir, vale a pena envidar esforços nesse sentido, pois é o manejo não medicamentoso que se mostra mais favorável no manejo da obesidade, com consequente melhora nos riscos que essa acarreta.

Já o uso de medicamentos nem sempre logra resultados permanentes e se acompanha de efeitos adversos, não justificando seu emprego na maioria dos obesos.

Ações reguladoras governamentais e políticas e prioridades da indústria e da sociedade civil são necessárias para coibir a obesidade e suas consequências sobre a saúde dos indivíduos.

Introdução

Para definir obesidade e sobrepeso usa-se o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) que divide o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). IMC igual ou maior que $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ configura sobrepeso. IMC igual ou superior a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ define obesidade. Entretanto o IMC não permite aferir diferenciadamente o peso de músculos e gordura. Para diagnóstico mais preciso, é indicado aferir circunferência da cintura e relação cintura-quadril. A adiposidade abdominal pode ser especificamente preditiva de desfechos adversos de saúde. Estudos sugerem que essas medidas sejam utilizadas em conjunto com o IMC para avaliação de fatores de risco de mortalidade.¹

Medidas da circunferência da cintura acima de 102 cm para homens e de 88 cm para mulheres são indicativas de alto risco para múltiplas doenças associadas à obesi-

dade. Estudo tunisiano apontou mais alta prevalência de obesidade abdominal do que de obesidade total em 2.964 mulheres de **35 a 70 anos de idade**: uma em cada quatro mulheres apresentou apenas obesidade abdominal.²

A Organização Mundial da Saúde (OMS)³ considera a relação cintura/quadril (RCQ – perímetro da cintura em cm/perímetro do quadril em cm) como um dos critérios para caracterizar a síndrome metabólica, com valores de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres. Na população brasileira, a RCQ também demonstrou associar-se a risco de comorbidades.

A OMS assinala que sobrepeso (IMC: 25,0-29,9) e obesidade (IMC: 30,0 ou mais) constituem fatores de risco maior para muitas doenças crônicas, tais como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. É problema de caráter pandêmico, multiétnico, ocorrendo em países de alta, média e baixa renda (particularmente em áreas urbanas), em homens e mulheres e em todas as faixas etárias.

* Lenita Wannmacher é Médica pela UFRGS, Mestre em Medicina: Área de Concentração em Nefrologia pela UFRGS. Foi professora de Farmacologia Clínica na UFRGS e na Faculdade de Medicina da UPF, Passo Fundo, RS. Currículo completo disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/0585576657219394>>

Em meta-análise⁴ de oito estudos observacionais norte-americanos (5,8 milhões de participantes), as razões de risco tenderam a ser menores na faixa de peso normal alto (IMC de aproximadamente 23,0-24,9) a baixo sobrepeso (IMC de 25,0-27,4). O grau de risco varia de acordo com os valores referenciais do IMC para a categorização de peso.

Em revisão de vários estudos sobre o ônus da obesidade para a saúde, as estimativas variam de 5% a 15% para mortalidade de todas as causas, menos 0,2% a 8% sobre a incidência de todos os cânceres, 7% a 44% sobre a incidência de doença cardiovascular e 3% a 83% sobre a incidência de diabetes melito.⁵

Observou-se que maior obesidade (IMC ≥ 35) associou-se significativamente a maior mortalidade de todas as causas do que peso normal. Obesidade de menor grau (IMC de 30 a 35) não se associou com aumento de mortalidade, e sobrepeso associou-se significativamente com menor mortalidade de todas as causas.⁶

Dados globais da OMS³ apontam que em 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos estavam com sobrepeso, dos quais 600 milhões eram obesos, correspondendo a 13% da população adulta do planeta. Em 2013, 42 milhões de crianças abaixo de 5 anos eram obesas. Em países com economias emergentes, o aumento de sobrepeso e obesidade na infância foi 30% maior do que em países desenvolvidos.

Levantamento do Ministério da Saúde do Brasil⁷ revela que 51% da população brasileira estão acima do peso. Homens constituem a maioria: 54%. Nas mulheres, o índice chega a 48%. O estudo também revela que a obesidade cresceu no país, atingindo o percentual de 17% da população.

A causa fundamental de obesidade e sobrepeso é o desequilíbrio entre o consumo de calorias e o gasto calórico. Isso decorre da ingestão de dietas ricas em carboidratos e gorduras e do aumento do sedentarismo na população urbana. Obesidade é considerada doença multifatorial, ocorrendo pela interação de fatores genéticos e condições do ambiente. Muitos dos mecanismos fisiopatológicos que levam à obesidade são ainda desconhecidos.

As estimativas dos gastos anuais com a obesidade são alarmantes e dão uma ideia da proporção do problema para os cofres públicos.

O controle da obesidade e de suas consequências objetiva a perspectiva preventiva, focada em dieta mais adequada (limitando ingestão total de gorduras, açúcares e sal e aumentando a ingestão de frutas, vegetais e grãos) e atividade física regular (60 minutos/dia para crianças e 150 minutos/semana para adultos).³ As modalidades disponíveis para o tratamento da obesidade em adultos ainda incluem aconselhamento clínico, técnicas de mudança de comportamento, farmacoterapia e cirurgia bariátrica.⁸

Essas medidas não são de fácil implementação, pois envolvem decisões individuais e familiares, além de ações políticas globais de incentivo e disponibilização de estratégias favorecedoras da prevenção de obesidade em crianças. Também estipulou como um dos alvos do quinquênio 2015-2020 a prevenção da obesidade infantil por meio de estratégias de base populacional, focando áreas prioritárias e disponibilizando informações como ferramentas a serem utilizadas no setor público de saúde. Ainda estimulou a criação de programas de nutrição mais sadia em escolas, além de um observatório global de saúde, visando obesidade e sobrepeso, e de uma ferramenta global referente a índice de massa corporal.⁹ Concernente com o propósito de prevenção, a OMS nomeou a Comissão para o Fim da Obesidade na Infância que se propôs em janeiro de 2015 a implementar, monitorar e mensurar as intervenções na população em geral.

Evidências sobre o risco de obesidade em diferentes condições mórbidas

Obesidade e sobrepeso em adultos trazem como consequências doenças cardiovasculares, diabetes, osteoartrite, alguns cânceres (colorretal, renal, esofágico endometrial, mamário, ovariano e prostático), dificuldades respiratórias como hipoventilação crônica (síndrome de Pickwick) e apneia do sono, infertilidade masculina, colelitíase, esteatose, refluxo gastroesofágico, transtornos psicossociais e hipertensão arterial sistêmica. Obesidade em crianças associa-se a maior chance de obesidade, morte prematura e incapacidade funcional na fase adulta. Além desses riscos futuros, crianças obesas têm dificuldades respiratórias, maior risco de fraturas, efeitos psicológicos e precoces indicadores de doença cardiovascular e resistência à insulina.³

Doença cardiovascular

Estudo de coorte¹⁰ avaliou a mortalidade de todas as causas, de doença cardiovascular (DCV) e de DCV expandida em idosos (n=77.541), entre 2006 e 2010. Indivíduos com peso normal (IMC < 25) mostraram proteção em relação à mortalidade, comparativamente aos que tinham graus 2 e 3 de obesidade (IMC > 35). Idade avançada, sexo masculino, fumo e alta glicemia em jejum foram preditores significativos de mortalidade.

Outra coorte¹¹ de 2,4 anos avaliou prospectivamente 13.874 pacientes com suspeita de doença cardiovascular (DCV), referidos para realizar angiografia coronária computadorizada. Nos que tinham IMC aumentado, houve maiores prevalência, extensão e gravidade de qualquer DCV e de DCV obstrutiva, não explicadas pela presença

de fatores de risco tradicionais. Os maiores graus de IMC associaram-se a aumento de mortalidade de todas as causas ($P=0,004$), mas sem diferença em infarto do miocárdio (IM) não fatal, embora tenham sido independentemente associados a risco aumentado de IM ($P < 0,001$).

Apesar dessas associações, há, no momento atual, controvérsias resultantes de uma curva em forma de U ou J, relativa à associação de obesidade com desfechos clínicos e mortalidade. A isso se chamou de “paradoxo da obesidade”, que mostra melhor sobrevida e menos eventos cardiovasculares em pacientes com doenças crônicas e elevado IMC comparativamente a pacientes não obesos. Uma das razões atribuídas é que IMC não distingue massa magra de massa de gordura. O excesso desta é que mais frequentemente se associa a anormalidades metabólicas. Outra explicação é de que há diferenças individuais na distribuição de gordura corporal. Atualmente o tecido adiposo é considerado como um órgão endócrino, capaz de induzir uma variedade de adaptações/alterações na estrutura e função da doença cardiovascular.¹²

Análise *post hoc* do ensaio clínico AFFIRM (*The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*)¹³ objetivou investigar o efeito da obesidade em desfechos de fibrilação atrial, tais como mortalidade de todas as causas e mortalidade cardiovascular. Pacientes ($n=2492$) foram categorizados em normais ($IMC=18,5-25 \text{ kg/m}^2$), com sobrepeso ($IMC=25-30 \text{ kg/m}^2$) e obesos ($IMC>30 \text{ kg/m}^2$). Mais de três quartos dos pacientes tinham sobrepeso ou eram obesos. Houve 304 mortes de todas as causas (103 em não obesos, 108 nos de sobrepeso e 93 em obesos) e 148 mortes cardiovasculares (54 em não obesos, 41 nos de sobrepeso e 53 em obesos) em 3 anos de seguimento. Em ambas as condições, sobrepeso e obesidade associaram-se significativamente a menos eventos em comparação a pacientes com peso normal, contrariando os resultados de estudos anteriores. Os autores mencionam o paradoxo da obesidade como possível explicação para os resultados.

Hipertensão arterial sistêmica

Em 903 pacientes normotensos investigou-se o aparecimento de hipertensão arterial sistêmica no decorrer de 7 anos. Os que tinham adiposidade visceral aumentada, mas não os com adiposidade total aumentada, mostraram forte associação com hipertensão incidente.¹⁴

Revisando a questão do paradoxo da obesidade, investigadores do emblemático estudo ALLHAT analisaram 5.423 participantes sem diabetes ou doença cardiovascular estabelecidas, em seguimento médio de 4,9 anos. Obesidade associou-se significativamente com baixa mortalidade de todas as causas (HR ajustado=0,76; IC95%: 0,60-0,96).

Embora obesidade pareça proteger contra a mortalidade, a associação deixa de ser significativa em indivíduos que nunca fumaram ou depois da exclusão dos participantes magros ($IMC < 22 \text{ kg/m}^2$). O paradoxo pode dever-se, pois, a fator de confusão.¹⁵

Realizaram-se meta-análises de 46 estudos que empregaram IMC e 12 que usaram circunferência de cintura, com o objetivo de verificar o impacto da adiposidade na hipertensão arterial sistêmica. O risco de hipertensão aumentou nos homens obesos (45%; $P=0,027$) em comparação aos não obesos. Os indivíduos com medida da circunferência de cintura acima do normal tiveram 52% de probabilidade de serem hipertensos ($P=0,021$).¹⁶

Diabetes melito

Em indivíduos obesos, há risco aumentado de desenvolver resistência à insulina e diabetes tipo 2. Em longa coorte¹⁷ com 6.705 participantes, inicialmente livres da doença, diabetes tipo 2 desenvolveu-se em 645, tendo os demais permanecido sem essa condição. Nos diabéticos, observaram-se três padrões de obesidade no pré-diagnóstico: os de “sobrepeso estável” ($n=604$, 94%), com constante IMC durante o seguimento, mostraram leve piora da função das células beta e da sensibilidade à insulina em relação aos valores basais; os de “ganho progressivo de peso” ($n=15$) exibiram em poucos anos após o diagnóstico um padrão consistente de ganho de peso, acompanhado de aumento linear de pressão arterial e aumento exponencial de resistência à insulina; os “obesos persistentes” ($n=26$) continuaram grandemente obesos após o diagnóstico, com perda da função das células beta, enquanto a sensibilidade à insulina permaneceu relativamente estável. Tais resultados sugerem que estratégias de redução de peso na população em geral possam ser benéficas, predominantemente para indivíduos com alto risco de doença.

Nos obesos, o tecido adiposo libera quantidades aumentadas de ácidos graxos não esterificados, glicerol, hormônios, citocinas pró-inflamatórias e outros fatores envolvidos na resistência à insulina. Quando essa se acompanha de disfunção das células beta pancreáticas, estabelece-se a falha de controle da glicemia. Assim, as anormalidades funcionais das células beta, induzidas pela obesidade, são críticas no risco de desenvolvimento da doença.¹⁸

Doença renal crônica (IRC)

Em 3.463 adultos mediram-se taxas de filtração glomerular (depuração da creatinina endógena – DCE) e IMC. Consideraram-se como valores normais DCE $< 60 \text{ ml/min}$ e IMC de $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$. Ajustaram-se para

outros fatores de risco de IRC. A prevalência de IRC foi de 5,9 %. O risco de IRC foi 2,5 vezes mais alto em participantes obesos, comparativamente aos de peso normal.¹⁹

Câncer

Extenso número de artigos analisa a relação entre obesidade e incidência de diferentes tipos de câncer. Ampla descrição excede o objetivo deste texto. Por isso, somente alguns exemplos serão apontados.

Obesidade é mais prevalente em pacientes com *câncer endometrial de tipo I* em comparação às que têm tipo II (66% versus 51%, $P < 0,0001$), especialmente em afro-americanas. Obesidade não se associa à doença de tipo II. Maior IMC se associa com maior tempo para recorrência, mas não com sobrevida livre de recorrência e sobrevida total.²⁰

Análise retrospectiva²¹ avaliou fatores de risco prognósticos de sobrevida em 81 mulheres com *câncer ovariano seroso epitelial*. Obesidade foi encontrada em 34% delas. Em análise multivariada, a obesidade foi favoravelmente preditiva (HR=2,8; IC95%: 1,05-7,3; $P=0,04$) de sobrevida total. Porém não se associou à sobrevida em pacientes com formas mais graves da doença, sugerindo que outras comorbidades poderiam influenciar a mortalidade.

Fatores ambientais influenciam a incidência e a progressão do *câncer de mama*. Altos valores de IMC aumentam o risco desse câncer e de piores desfechos relacionados em mulheres pós-menopáusicas. Como os estudos usam IMC, sem discutir quanto corresponde a massa de gordura ou massa magra, isso pode gerar erros de interpretação. São necessários mais estudos que usem outros marcadores para avaliar o papel da composição corporal no risco e prognóstico do câncer de mama.²²

Apneia do sono

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é doença crônica e progressiva que, quando grave, se associa a morbidade e mortalidade cardiovasculares. A redução do peso melhora a AOS. Participantes de um ensaio clínico randomizado²³ foram seguidos por um ano, usando como ponto de corte a perda de 5% do peso corporal. Vinte deles alcançaram e mantiveram essa meta, enquanto 27 não a obtiveram. Em seguimento de 5 anos, os participantes foram avaliados quanto à mudança no índice de apneia-hipopneia. A mudança desse índice foi significativa no grupo que manteve a queda de peso em comparação ao que não obteve sucesso ($P=0,002$). No primeiro grupo, a redução de peso associou-se à redução de 80% na incidência de progressão de apneia, em comparação à do outro grupo ($P=0,016$).

Sintomas depressivos

Em amostra de 6.514 adultos de meia idade ou idosos, livres de sintomas depressivos relevantes no início do estudo, o aumento de peso corporal associou-se a futuro início de depressão. Comparativamente aos adultos com peso normal, os participantes com sobrepeso e obesos tiveram 13% e 9% mais risco de desenvolver depressão no decorrer dos 16 anos de seguimento.

Estudou-se a relação entre índice de massa corporal (IMC) e níveis de sintomas depressivos em 7.672 adultos (idades entre 50 e 102 anos), obtendo resultados que mostraram associação em forma de U. Os escores mais altos foram encontrados em indivíduos não obesos, seguidos por grandes obesos e, depois, obesos. Os escores mais baixos corresponderam ao grupo de sobrepeso. Houve discretas diferenças entre homens e mulheres.²⁵

Em seguimento de 20 anos,²⁶ as relações bidirecionais entre depressão e obesidade (IMC) foram investigadas mediante questionários aplicados a participantes de uma coorte em 10 anos ($n=1262$) e 20 anos ($n=1155$), por meio dos quais se calculou o IMC e se obteve as respostas a inventário de depressão. Altos níveis de sintomas depressivos predisseram ganho de peso em homens. Em mulheres, as mudanças entre sintomas depressivos e obesidade ocorreram concomitantemente.

Outro estudo²⁷ examinou a influência de consumo de álcool, tabagismo e prática vigorosa de exercício na relação positiva entre IMC e sintomas depressivos de 497 pacientes atendidos em serviços de atenção primária. O exercício atenuou significativamente a relação, enquanto fumantes relataram mais sintomas depressivos. Consumo de álcool não interferiu nos sintomas depressivos.

Sistema locomotor

Por oito anos, levantamento de base populacional²⁸ avaliou o efeito da obesidade (peso normal e três categorias de IMC: 30-34,9 kg/m²; 35-39,9 kg/m²; ≥ 40 kg/m²) sobre propensão a quedas, manutenção das lesões associadas e incapacidade funcional para atividades diárias após queda em 7.755 pessoas com 65 anos ou mais. No intervalo de dois anos, ocorreram 9.621 quedas, 3.130 lesões que requereram atenção médica e 2.162 eventos relacionados à incapacidade funcional após queda. Em comparação aos participantes com peso normal, o risco de queda foi crescente à medida que o IMC aumentava (OR=1,12; 1,26; e 1,5, respectivamente, nas classes 1, 2 e 3). Somente o maior grau de obesidade associou-se a pequeno risco de lesão por queda (OR=0,62; IC95%: 0,44-0,87). Classes 1 e 2 de obesidade associaram-se com maior incapacidade funcional após queda.

Outro levantamento ($n=216,8 \pm 3.5$ milhões)²⁹ analisou as relações entre tonturas, quedas e obesidade em adultos. Tonturas ocorreram em 11,5% nos 12 meses anteriores e 26,3% eram obesos. Entre os indivíduos que relataram tonturas, 34,3% referiram quedas. Desses, 45,8% tiveram lesões consequentes à queda. A concomitância de obesidade à tontura aumentou o risco de queda (OR=1,3; IC95%: 1,2-1,5; $P < 0,001$), sem aumentar significativamente as lesões relacionadas à queda.

Levantamento³⁰ em 182 obesos pesquisou a relação entre dor crônica e obesidade. Dor crônica estava presente em 39% dos respondentes e aumentava proporcionalmente ao IMC. A maioria dos pacientes (48%) mostrava dor articular, de moderada a intensa. A associação entre obesidade e dor crônica foi predominante em mulheres.

Obesidade tem sido associada a risco aumentado de quedas em idosos. Levantamento³¹ em indivíduos com mais de 65 anos, durante um mês, pesquisou se outros fatores relacionados a quedas (doenças específicas, sedentarismo, estado do humor, dor e uso de medicamentos) poderiam mediar aquele risco. Obesidade associou-se a risco 25% maior de queda nos 12 meses prévios em comparação a indivíduos não obesos. Os mais fortes e significantes mediadores dessa associação foram tomar comprimidos para dormir, sentar-se por mais de 8 horas por dia nos fins de semana, usar antidepressivos, apresentar ansiedade de moderada a grave ou depressão, ter doença cardíaca isquêmica ou diabetes.

Evidências no manejo de fatores ambientais

O manejo da obesidade é um dos desafios da modernidade devido à rápida disseminação de desfavoráveis estilos de vida e à inexistência de tratamentos eficazes e aplicáveis à maioria dos indivíduos obesos ou com sobrepeso. O mesmo se aplica às doenças relacionadas, em que a redução do peso em 10 kg se associa à melhoria dos fatores de risco, como hipertensão e dislipidemias.³²

Um levantamento³³ avaliou a associação da discussão entre o médico e o paciente sobre o estado do peso e a perda de peso autorrelatada. As perguntas diretas do médico sobre sobrepeso e obesidade associaram-se com significativa perda de peso pelos pacientes, podendo constituir-se em uma intervenção alvo.

O estímulo a que profissionais da saúde se aprimorem nos cuidados de pessoas com sobrepeso e obesidade parece constituir-se em fator positivo no controle dessas manifestações. Observa-se que aqueles são escassamente preparados para manejar a obesidade. Há ausência de treinamento em estratégias de mudança de comportamento

e escassa experiência em trabalhar em equipe multiprofissional com pacientes obesos.³⁴

Estudo³⁵ examinou as associações entre *status* socioeconômico e estilo de vida com IMC e circunferência da cintura (CC) em 3.319 homens europeus com idade de 40 a 79 anos. A prevalência de $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e $CC \geq 102 \text{ cm}$ aumentou linearmente com a idade. Fatores que contribuíram para maiores índices de sobrepeso e obesidade foram tabagismo, inatividade física e ausência de emprego, especialmente em homens de meia-idade. Os primeiros foram os mais fortes fatores preditivos para aumento da medida da cintura, o que provê um foco para a promoção de saúde nessa faixa etária.

Dentre os fatores ambientais que devem ser corrigidos, destacam-se hábitos alimentares incorretos e inatividade física. Embora resultados satisfatórios sejam difíceis de atingir, vale à pena envidar esforços nesse sentido, pois é o manejo não medicamentoso que se mostra mais favorável no manejo da obesidade, com consequente melhora nos riscos que essa acarreta.

Já o uso de medicamentos nem sempre logra resultados permanentes e se acompanha de efeitos adversos, não justificando o emprego na maioria dos obesos.

Composição da dieta

Em adultos

Ao correr dos anos, a indústria de alimentos explorou vulnerabilidades biológicas, psicológicas, sociais e econômicas dos indivíduos, conduzindo-os a comer alimentos não saudáveis e reforçando as preferências e demandas daqueles de pobre valor nutricional. Ações reguladoras governamentais e políticas e prioridades da indústria e da sociedade civil têm sido envidadas para coibir essa realidade.³⁶

A composição da dieta pode afetar a secreção de insulina, e altos níveis de insulina podem, por sua vez, aumentar o risco de obesidade e doença cardiovascular.

Em levantamento sistemático³⁷ entre 1990 e 2010, as dietas baseadas em itens saudáveis melhoraram globalmente, enquanto as baseadas em itens não saudáveis pioraram, com grande heterogeneidade entre regiões e países.

Estudo³⁸ avaliou a influência do consumo de alimentos e bebidas industrializados sobre o aumento de sobrepeso e obesidade no Brasil, a partir de uma amostra aleatória em 55.970 domicílios. A contribuição média de produtos industrializados (sobretudo os ultra-processados) na dieta total variou de 15,4% a 39,4%, associando-se positiva e independentemente com a prevalência de excesso de peso e obesidade em todas as faixas etárias.

As pessoas com o maior consumo, comparativamente com as de menor consumo, mostraram 37% mais chance de se tornarem obesos.

Como um dos determinantes da obesidade associada à dieta menciona-se a preferência por doce, sal ou gordura. Coletaram-se os dados em 46.909 adultos incluídos numa coorte de âmbito nacional.³⁹ Os escores para sal e gordura foram linear e positivamente ligados a IMC em homens e mulheres ($P < 0,001$), sendo maiores em obesos em comparação a indivíduos de peso normal. A associação com a preferência por açúcar e doces foi vista apenas em mulheres. O sabor doce de alimentos naturais foi negativamente associado a aumento de IMC em ambos os sexos. As preferências de gosto por doce e gordura determinam o maior consumo dos alimentos correspondentes, especialmente em mulheres.

Ensaio clínico⁴⁰ randomizou 148 homens e mulheres sem diabetes ou doença cardiovascular para receber dietas pobres em carboidratos (dieta 1) ou gordura (dieta 2) por um ano. Ambos os grupos receberam aconselhamento durante o estudo. Ao fim de um ano, pacientes do grupo de dieta 1 tiveram maior decréscimo de peso (-3,5 kg; $P = 0,002$), massa de gordura ($P = 0,011$) e lipídios em comparação ao grupo da dieta 2.

Uma estratégia muito investigada tem sido a dieta mediterrânea (alto consumo de frutas, verduras, legumes, cereais, leguminosas, oleaginosas como amêndoas, azeitonas e nozes, peixes, leite e derivados como iogurte e queijos, vinho, azeite de oliva e ervas de cheiro; baixo consumo de carnes vermelhas, gorduras de origem animal, produtos industrializados e doces, alimentos ricos em gordura e açúcar) inicialmente testada na chamada síndrome metabólica. No ensaio clínico multicêntrico⁴¹ que envolveu homens e mulheres (55-80 anos) com alto risco para doença cardiovascular, compararam-se dieta mediterrânea com adição de óleo de oliva, dieta mediterrânea suplementada com nozes e aconselhamento de dieta pobre em gorduras (controle). Não houve diferença significativa entre os três regimes sobre o desenvolvimento de síndrome metabólica em participantes que não tinham a síndrome previamente (960 de 1.919 participantes). A reversão ocorreu em 958 (28,2%) de 3.392 participantes que tinham a síndrome no início do estudo, predominantemente com ambos os regimes de dieta mediterrânea. Com ambos houve significativa redução da obesidade central.

Em análises sucessivas do mesmo ensaio clínico, a dieta mediterrânea mostrou-se benéfica na prevenção de aumento da pressão arterial diastólica,⁴² do aparecimento de eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente cerebrovascular ou morte de causas cardiovasculares,⁴³

do risco de fibrilação atrial com a dieta mediterrânea acrescida de azeite de oliva extra-virgem⁴⁴ e de prevenção de diabetes, mesmo sem restrição calórica, também sobresaindo a dieta com adição de azeite de oliva extra-virgem.⁴⁵

Ensaio controlado e monocego ($n = 120$)⁴⁶ testou dois tipos de dieta hipocalórica em indivíduos com sobrepeso ($IMC = 29,98 \text{ kg/m}^2$), os quais se diferenciavam por um deles (controle) conter o dobro de consumo de vegetais. Ao término de 12 meses, houve perda de peso de $6,5 \pm 5,2 \text{ kg}$, sem diferença entre os grupos. Ambos os grupos aumentaram a ingestão de vegetais e a perda de peso nos primeiros 3 meses, e a alteração deste correlacionou-se significativamente com a maior proporção de energia consumida como vegetais ($P = 0,024$). Níveis de glicose, insulina, triglicérides e HDL-colesterol não foram diferentes entre os grupos. A perda de peso foi sustentada durante os 12 meses, mas o grupo controle referiu maior satisfação da fome ($P = 0,005$). Logo, a ênfase na ingestão de vegetais não influenciou os resultados em termos de redução de peso e alteração de parâmetros ligados a fatores de risco de doenças ligadas ao aumento de peso.

Em crianças

Crianças com sobrepeso aos dois anos de idade apresentam significativamente maiores riscos de problemas crônicos de saúde. Crianças nascidas em comunidades pobres têm maiores problemas de alfabetização e aumentado risco de desenvolver obesidade. A prevalência de sobrepeso e obesidade vem aumentando globalmente, com redução da qualidade de vida, não só pelo potencial de risco de doenças no futuro (diabetes tipo 2, acidente cerebrovascular, doença cardiovascular e câncer) como pelo isolamento social decorrente de implicância e intimidação pelos pares. Se a tendência à obesidade na adolescência continuar, mais de 70% dos adultos com 40 anos terão sobrepeso ou obesidade em 2040.

A *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health (DPAS)* foi desenvolvida pela OMS em 2004 para focar na melhora global de dieta e atividade física, os maiores fatores de risco das doenças não comunicáveis.

Uma das causas da obesidade infantil é a oferta de alimentos altamente calóricos e de baixo valor nutritivo a crianças de tenra idade. Cerca de 30% das calorias em sua dieta provêm de doces, refrigerantes, salgadinhos e *fastfood*. A propaganda influencia fortemente as preferências infantis em relação à seleção de alimentos, sendo reforçada na escola e na família.⁴⁷

As taxas de obesidade infantil estão aumentando, pelo que é necessário identificar os componentes essenciais ao manejo e prevenção dessa condição em crianças. Revisão

sistemática⁴⁸ comparou nove estudos sobre manejo e oito ensaios sobre prevenção. As intervenções consideradas efetivas na prevenção incluíram modificação de comportamento, reestruturação do ambiente, prática imediata, manejo do estresse emocional e treinamento em capacidade de comunicação. Nos ensaios de manejo, a informação sobre as consequências do comportamento em geral não foi eficaz.

Comitê de Pediatria recomenda que os médicos da atenção primária devem atentar para o risco do obesidade e suas consequências ante elevado IMC, verificando os hábitos alimentares não saudáveis e a atividade física das crianças. Devem prover mensagens de prevenção e sugerir intervenções de controle de peso. Aconselhamento e técnicas para perda de peso e entrevistas motivacionais para o paciente e a família contribuem para a necessária mudança de hábitos. Comportamentos de controle da dieta e aumento da atividade física devem ser estimulados.⁴⁹

Aumento da atividade física

Ensaio clínico⁵⁰ comparou efeitos de modalidades de exercício moderado (aeróbico, de resistência e uma combinação de ambos) por 12 semanas *versus* não exercício sobre sobrepeso, obesidade e melhora do perfil de risco cardiovascular. Houve significativa melhora sobre o peso (-1,6%, $P=0,044$) no grupo combinado em comparação aos grupos de resistência e controle, o mesmo acontecendo quanto a gordura corporal total, percentagem total de gordura corporal, percentagem de gordura abdominal e capacidade cardiorrespiratória. Treino por 12 semanas, com duração de 30 minutos e frequência de 5 dias/semana, incluindo exercícios de resistência e combinados, melhora o perfil de risco cardiovascular comparativamente a não exercício. Exercício combinado trouxe mais benefícios do que o aeróbico e o de resistência, devendo ser recomendado a adultos obesos e com sobrepeso.

Funcionários de escritório, obesos e com sobrepeso ($n=23$), experimentaram duas diferentes posições em situação de trabalho simulada, durante 5 dias, realizando as tarefas ocupacionais usuais por 8 h/dia: postura sentada e postura intermitente – sentada e de pé, a cada 30 minutos. Responderam a questionários sobre fadiga, desconforto muscular e produtividade no trabalho no dia 5 de cada condição experimental. A fadiga total dos participantes foi maior na posição sentada comparativamente à posição sentada-em pé ($P<0,001$). O desconforto muscular da região lombar foi significativamente reduzido na posição sentada-em pé quando comparada à posição sentada (redução de 31,8%; $P=0,03$). A concentração foi maior na

posição sentada, mas houve tendência a maior produtividade na posição sentada-em pé ($P=0,053$).⁵¹

Nas escolas, a atividade física deve ser estimulada como forma de prevenção de sobrepeso e obesidade em crianças. Em um estudo,⁵² 297 escolares foram submetidos a um programa de atividade física (aulas de educação física por 1 hora, 5 vezes por semana; pausas curtas para exercício durante as outras aulas e atividade física como “lição de casa”), por nove meses, sendo comparados a 205 crianças no braço controle. Três anos após, fez-se seguimento em 289 crianças. Os escolares submetidos à intervenção mostraram maior capacidade física aeróbica ($P=0,001$), enquanto outros benefícios imediatos da intervenção não se sustentaram. Isso mostra a necessidade de atividade continuada para que os efeitos benéficos sobre a saúde sejam alcançados.

Outras abordagens

Além das estratégias já analisadas, outras abordagens têm sido utilizadas no combate à obesidade.

Ensaio clínico randomizado ($n=390$ adultos obesos),⁵³ realizado por dois anos em nível de atenção primária, comparou a perda de peso associada a três intervenções: 1) cuidado usual, consistindo em visitas trimestrais que incluíam educação sobre manejo da obesidade; 2) breve aconselhamento sobre estilo de vida, consistindo em visitas trimestrais combinadas com breves sessões mensais em que treinadores instruíam os participantes sobre comportamentos para redução de peso; 3) breve aconselhamento sobre estilo de vida acrescido de interferência na dieta ou medicamentos (orlistat ou sibutramina) para potencializar a perda de peso. Dos 390 participantes, 86% completaram o estudo. A perda média de peso para cuidado usual, breve aconselhamento sobre estilo de vida e aconselhamento acrescido por dieta ou medicamentos foi de $1,7\pm 0,7$, $2,9\pm 0,7$ e $4,6\pm 0,7$ kg, respectivamente. A terceira intervenção foi superior a cuidado usual em perda inicial de peso e manutenção da perda ($P=0,003$ e $P=0,02$, respectivamente), sem outras diferenças significativas entre grupos. Os benefícios do aconselhamento sobre estilo de vida permaneceram, mesmo quando os participantes que receberam sibutramina foram excluídos da análise. Não houve diferenças significativas em relação a efeitos adversos.

Revisão sistemática⁵⁴ de 37 ensaios clínicos (16.000 participantes) avaliou a eficácia de programas comportamentais de manejo de peso em pacientes obesos e com sobrepeso. Após 12 meses, a perda média de peso foi de -2,8 kg (IC95%: -3,6 a -2,1; $P < 0,001$). Meta-análise não evidenciou que sessões supervisionadas de atividade fisi-

ca, contato mais frequente ou contato pessoal estivessem relacionados aos resultados em 12 meses. As estratégias associadas a sucesso foram contagem de calorias (-3,3 kg; IC95%: -4,6 a -2,0; $P=0,027$), contato com nutricionista (-1,5 kg; IC95%: -2,9 a -0,2; $P < 0,001$) e uso de técnicas de trocas que comparavam comportamentos de participantes com os de outros (-1,5 kg; IC95%: -2,9 a -0,1; $P=0,032$).

Recomendação de condutas

Obesidade e sobrepeso devem ser preferencialmente manejados com medidas não medicamentosas, com ênfase em dieta e atividade física.

Medidas comportamentais e aconselhamento sobre mudanças de estilo de vida, com acompanhamento e monitoração, reforçam os benefícios.

O enfrentamento epidêmico, crescente e global deve incluir atitudes governamentais e medidas políticas da saúde, guiadas pelo real e comprovado benefício à saúde do paciente; com envolvimento racional da indústria de alimentos e da sociedade civil.

Só a mudança de estilo de vida, principalmente com crianças, mudará a evolução crescente da obesidade, com suas consequências sobre mortalidade e morbidade e com alto custo associado, que onera indivíduos e sistemas de saúde.

Referências bibliográficas

- Ghiouleas A, Wannmacher L. Tratamento Medicamentoso de Obesidade. In: Fuchs FD, Wannmacher, L. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional*. 4a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010:1073-1087.
- Traissac P, Pradeilles R, El Ati J, Aounallah-Skhiri H, Eymard-Duvernay S, Gartner A, et al. Abdominal vs. overall obesity among women in a nutrition transition context: geographic and socio-economic patterns of abdominal-only obesity in Tunisia. *Popul Health Metr* 2015; 13:1.
- World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°. 311. Updated January 2015.
- Flegal KM, Kit BK, Graubard BI. Body mass index categories in observational studies of weight and risk of death. *Am J Epidemiol* 2014; 180 (3): 288-296.
- Flegal KM, Panagiotou OA, Graubard BI. Estimating population attributable fractions to quantify the health burden of obesity. *Ann Epidemiol* 2015; 25 (3): 201-207.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309 (1): 71-82.
- Vigitel 2012. Obesidade atinge mais da metade da população brasileira, aponta estudo. *Portal Brasil*. Última modificação: 29/07/2014 [Acessado em 06/03/2015]
- Dietz WH, Baur LA, Hall K, Puhl RM, Taveras EM, Uauy R, Kopelman P. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. *The Lancet* Published Online: 18 February 2015.
- World Health Organization. Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity: a set of tools for Member States to determine and identify priority areas for action. 2012. ISBN 978 92 4 150327 3 (NLM classification: WD 210)
- Wu CY, Chou YC, Huang N, Chou YJ, Hu HY, Li CP. Association of body mass index with all-cause and cardiovascular disease mortality in the elderly. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102589.
- Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13,874 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14 (5): 456-463.
- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56 (4): 369-381.
- Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA, Garg N, Mohamad T, Afonso L, Jacob S. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox. *Am J Med* 2010; 123(7): 646-651.
- Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, Ayers CR, Rohatgi A, Das SR, Khera A, McGuire DK, de Lemos JA, Turer AT. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(10): 997-1002.
- Shah RV, Abbasi SA, Yamal JM, Davis BR, Barzilay J, Einhorn PT, Goldfine A; ALLHAT Collaborative Research Group. Impaired fasting glucose and body mass index as determinants of mortality in ALLHAT: is the obesity paradox real? *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2014; 16 (6): 451-458.
- Arabshahi S, Busingye D, Subasinghe AK, Evans RG, Riddell MA, Thrift AG. Adiposity has a greater impact on hypertension in lean than not-lean populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014; 29 (5): 311-324.
- Vistisen D, Witte DR, Tabák AG, Herder C, Brunner EJ, Kivimäki M, Færch K. Patterns of obesity development before the diagnosis of type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *PLoS Med* 2014; 11(2): e1001602.

- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444 (7121): 840-846.
- MacLaughlin HL, Hall WL, Sanders TA, Macdougall IC. Risk for chronic kidney disease increases with obesity: Health Survey for England 2010. *Public Health Nutr* 2015;1-6.
- Ko EM, Walter P, Clark L, Jackson A, Franasiak J, Bolac C, et al. The complex triad of obesity, diabetes and race in Type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2014; 133 (1): 28-32.
- Previs RA, Kilgore J, Craven R, Broadwater G, Bean S, Wobker S, et al. Obesity is associated with worse overall survival in women with low-grade papillary serous epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(4): 670-675.
- James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer – What is the risk factor? *Eur J Cancer* 2015; 51 (6): 705-720.
- Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, et al; Kuopio Sleep Apnea Group. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med* 2014;15(3):329-335.
- Xiang X, An R. Obesity and onset of depression among U.S. middle-aged and older adults. *J Psychosom Res* 2015; 78 (3): 242-248.
- Noh JW, Kwon YD, Park J, Kim J. Body mass index and depressive symptoms in middle aged and older adults. *BMC Public Health* 2015; 15: 310.
- Konttinen H, Kiviruusu O, Huurre T, Haukkala A, Aro H, Marttunen M. Longitudinal associations between depressive symptoms and body mass index in a 20-year follow-up. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38 (5): 668-674.
- Hooker SA, MacGregor KL, Funderburk JS, Maisto SA. Body mass index and depressive symptoms in primary care settings: examining the moderating roles of smoking status, alcohol consumption and vigorous exercise. *Clin Obes* 2014; 4 (1): 21-29.
- Himes CL, Reynolds SL. Effect of obesity on falls, injury, and disability. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (1):124-129.
- Lin HW, Bhattacharyya N. Impact of dizziness and obesity on the prevalence of falls and fall-related injuries. *Laryngoscope* 2014; 124 (12): 2797-2801.
- Coaccioli S, Masia F, Celi G, Grandone I, Crapa ME, Fatati G. Chronic pain in the obese: a quali-quantitative observational study. *Recenti Prog Med* 2014; 105 (4):151-154.
- Mitchell RJ, Lord SR, Harvey LA, Close JC. Obesity and falls in older people: mediating effects of disease, sedentary behavior, mood, pain and medication use. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 60 (1): 52-58.
- Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R. Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol (Rome)* 2008; 9 (Suppl 1): 83S-93S.
- Pool AC, Kraschnewski JL, Cover LA, Lehman EB, Stuckey HL, Hwang KO, et al. The impact of physician weight discussion on weight loss in US adults. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8 (2): e131-139.
- Dietz WH, Baur LA, Hall K, et al. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. *The Lancet* Published Online: 18 February 2015.
- Han TS, Lee DM, Lean ME, et al.; EMAS Study Group. Associations of obesity with socioeconomic and lifestyle factors in middle-aged and elderly men: European Male Aging Study (EMAS). *Eur J Endocrinol* 2015; 172 (1):59-67.
- Roberto CA, Swinburn B, Hawkes C, et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *The Lancet*. Published Online: 18 February 2015
- Imamura F, Micha R, Khatibzadeh S, et al, on behalf of the Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group (NutriCoDE). Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment. *The Lancet Global Health* 2015; 3 (3): e132-e142.
- Canella DS, Levy RB, Martins AP, Claro RM, Moubarac JC, Baraldi LG, et al. Ultra-processed food products and obesity in Brazilian households (2008-2009). *PLoS One* 2014; 9 (3): e92752.
- Deglaire A, Méjean C, Castetbon K, Kesse-Guyot E, Hercberg S, Schlich P. Associations between weight status and liking scores for sweet, salt and fat according to the gender in adults (The Nutrinet-Santé study). *Eur J Clin Nutr* 2015; 69 (1):40-46.
- Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161 (5):309-318.
- Babio N, Toledo E, Estruch R, et al.; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014; 186 (17): E649-657.
- Toledo E, Hu FB, Estruch R, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013; 11:207.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368 (14):1279-1290.
- Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) trial. *Circulation* 2014; 130 (1): 18-26.

- Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 160 (1): 1-10.
- Tapsell LC, Batterham MJ, Thorne RL, O'Shea JE, Grafenauer SJ, Probst YC. Weight loss effects from vegetable intake: a 12-month randomised controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68 (7): 778-785.
- Nestle M. Food Marketing and Childhood Obesity — A Matter of Policy. *N Engl J Med* 2006; 354: 2527-2529.
- Martin J, Chater A, Lorencatto F. Effective behaviour change techniques in the prevention and management of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(10):1287-1294.
- Barlow SE, and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 2007; 120 (Suppl 4 December 1):S164 -S192.
- Ho SS, Dhaliwal SS, Hills AP, Pal S. The effect of 12 weeks of aerobic, resistance or combination exercise training on cardiovascular risk factors in the overweight and obese in a randomized trial. *BMC Public Health* 2012; 12: 704.
- Thorp AA, Kingwell BA, Owen N, Dunstan DW. Breaking up workplace sitting time with intermittent standing bouts improves fatigue and musculoskeletal discomfort in overweight/obese office workers. *Occup Environ Med* 2014; 71(11): 765-771.
- Meyer U, Schindler C, Zahner L, Ernst D, Hebestreit H, van Mechelen W, Rocca HP, Probst-Hensch N, Puder JJ, Kriemler S. Long-term effect of a school-based physical activity program (KISS) on fitness and adiposity in children: a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One* 2014; 9 (2): e87929.
- Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011; 365 (21): 1969-1979.
- Hartmann-Boyce J, Johns DJ, Jebb SA, Aveyard P; Behavioural Weight Management Review Group. Effect of behavioural techniques and delivery mode on effectiveness of weight management: systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev* 2014; 15 (7): 598-609.

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Elaboração, distribuição e informações:

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

Coordenação editorial:

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

Revisão técnica:

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:

All Type Assessoria Editorial Ltda.



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS
Américas