

## Síndrome ou Pseudossíndrome Metabólica?

### *Metabolic or Pseudometabolic Syndrome?*

Luis Cláudio Lemos Correia<sup>1</sup>, Adriana L. Latado<sup>2</sup>, José Augusto Barreto-Filho<sup>3</sup>

Escola Bahiana de Medicina<sup>1</sup>; Universidade Federal da Bahia<sup>2</sup>, Salvador/BA; Universidade Federal de Sergipe<sup>3</sup>, Aracaju, SE, Brasil

### Resumo

Síndrome metabólica tem sido proposta como preditor de risco cardiovascular. No entanto, esta idéia não possui forte embasamento científico. O presente artigo revisa as evidências a este respeito, questionando o paradigma vigente do valor prognóstico da síndrome metabólica.

Conta a história de Hans Christian Andersen (1937) que um rei muito vaidoso encomendou de dois alfaiates uma roupa sem precedentes, de qualidade tão especial que nunca alguém tivesse vestido igual. Na impossibilidade de concretizar tal desejo, os alfaiates idealizaram uma roupa maravilhosa, porém invisível aos olhos de pessoas estúpidas. O próprio rei, ao experimentar a roupa, não conseguiu visualizá-la no espelho, porém fingiu que estava vendo para não parecer estúpido. Da mesma forma, todas as pessoas percebiam que o rei estava nu, porém ninguém lhe chamava a atenção pelo receio de ser rotulado de estúpido. E assim o rei passou boa parte de seu reinado nu, exposto ao ridículo.

Essa história retrata o porquê de alguns mitos médicos perdurarem por longos anos, embora sem fundamentação científica. Síndrome metabólica como uma entidade de grande valor clínico nos parece um mito a ser questionado. Na verdade, essa entidade guarda uma enorme dissociação entre sua popularidade e sua real utilidade na tomada de decisão médica. Síndrome metabólica pode ser definida como a constelação de pelo menos três dos cinco critérios: aumento de circunferência abdominal, triglicérides elevados, HDL-colesterol baixo, pressão arterial elevada e glicemia  $\geq 100$  mg/dl<sup>1</sup>. Tal conceito tomou grande dimensão com o trabalho seminal de Reaven<sup>2</sup>, ao propor modelo fisiopatológico no qual a resistência insulínica/hiperinsulinemia seria o elo responsável pelo *cluster* de fatores de risco cardiovascular comumente observados na prática clínica.

Entretanto, a extrapolação dessa hipótese fisiopatológica para a criação de um conceito de síndrome metabólica utilizado na predição de eventos cardiovasculares e de desenvolvimento de diabetes não é bem fundamentada

### Palavras-chave

Fatores de risco, diabetes mellitus, obesidade, circunferência abdominal, prognóstico.

#### Correspondência: Luis Cláudio Lemos Correia •

Av. Princesa Leopoldina 19/402 - Graça - 40150-080 - Salvador, BA - Brasil  
E-mail: lccorreia@cardiol.br, lccorreia@terra.com.br  
Artigo recebido em 20/09/11; revisado recebido em 21/09/11; aceito em 20/12/11.

e exemplifica como mitos podem ser criados. Portanto, o objetivo dessa breve revisão é analisar, sob a ótica de evidências científicas, se síndrome metabólica realmente merece tal crédito.

Um modelo preditor é criado a partir da (1) identificação de variáveis associadas ao desfecho em estudos de coorte, as quais serão submetidas a (2) análise multivariada que define quais são os preditores independentes do desfecho e o valor relativo de cada um deles. De posse desses dados, (3) esses preditores recebem uma pontuação proporcional à sua força de associação com o desfecho, gerando um escore de risco. Assim foi criado o clássico Escore de Framingham<sup>3</sup>.

Em contraste, a síndrome metabólica não foi criada a partir da associação independente de cada um de seus componentes com o desfecho. Em uma estratégia mais simples, especialistas agruparam achados clínicos e laboratoriais sob a premissa de um construto fisiopatológico único, no qual a resistência à insulina forneceria o elo explicativo para as diferentes anormalidades metabólicas. Isto tem pouca ou nenhuma relação com predição de risco. E por este motivo, estudos demonstram que a acurácia prognóstica do Escore de Framingham é nitidamente superior à da síndrome metabólica na predição de eventos cardiovasculares, e o último não agrega valor prognóstico ao primeiro<sup>3-5</sup>.

Stern e cols.<sup>4</sup> avaliaram o valor prognóstico desses dois modelos em relação a eventos cardiovasculares, em uma coorte de 1.709 indivíduos não diabéticos<sup>4</sup>. Na análise univariada, o *odds ratio* do Escore de Framingham foi 9,7 (95% intervalo de confiança [IC] = 6,7 - 14), nitidamente superior ao *odds ratio* de 4,0 (95% IC = 2,8 - 5,6) da *síndrome metabólica*. Ainda mais relevante, quando ambos os modelos preditores foram colocados em análise multivariada, o Escore de Framingham permaneceu com *odds ratio* de 9,1 (95% IC = 6,0 - 14), enquanto *síndrome metabólica* perdeu significância estatística (*odds ratio* = 1,1; 95% IC = 0,76 - 1,7). Da mesma forma, a área abaixo da curva *receiver operating characteristic* (ROC) do Escore de Framingham foi de 0,82, comparado a 0,81 após incorporação do diagnóstico de *síndrome metabólica* ao modelo Framingham. Portanto, não há qualquer valor prognóstico incremental em se utilizar o diagnóstico de síndrome metabólica juntamente com o Escore de Framingham.

Wannamethee e cols.<sup>5</sup> descreveram a área abaixo da curva ROC do Escore de Framingham e do número de critérios para síndrome metabólica, em coorte de 5.128 homens do *British Regional Heart Study*<sup>5</sup>. O Escore de Framingham apresentou área abaixo da curva ROC de 0,73 (95% IC = 0,71 - 0,75), superior à acurácia da síndrome metabólica (0,63; 95% IC =

0,61 – 0,65) na predição de eventos coronarianos ( $p < 0,001$ ). Da mesma forma, na coorte de 12.089 indivíduos do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), a área abaixo da curva ROC do Escore de Framingham foi semelhante com ou sem a incorporação da definição de síndrome metabólica, em mulheres (0,729 vs. 0,731) e homens (0,631 vs. 0,634)<sup>6</sup>.

A excessiva valorização da síndrome metabólica tem provocado certa confusão no raciocínio médico. Um exemplo é o equívoco da *Diretriz Brasileira de Dislipidemia* em sugerir que a presença de síndrome metabólica deve reclassificar pacientes de risco intermediário pelo Framingham para alto risco cardiovascular<sup>7</sup>. Neste contexto, foi recomendado que a presença de síndrome metabólica corrija a classificação de Framingham. Porém é questionável, e até mesmo surpreendente, que um melhor preditor seja corrigido pelo pior preditor. Principalmente quando o pior preditor não agrega valor algum ao preditor tradicional<sup>4-6</sup>.

Outro argumento que se utiliza a favor da síndrome metabólica é a predição de desenvolvimento de diabetes. De fato, síndrome metabólica prediz diabetes melhor do que o Escore de Framingham<sup>5</sup>. No entanto, quando se compara síndrome metabólica com modelos criados para predição de diabetes, estes últimos apresentam melhor capacidade preditora do que a síndrome metabólica<sup>4</sup>. Mais uma vez, isto é o esperado, pois o agrupamento dos fatores de risco que definem o diagnóstico de síndrome metabólica não está em acordo com os pressupostos científicos que embasam a criação de modelos de predição de risco. Desta forma, para predição de diabetes o mais adequado são modelos multivariados derivados de estudos de coorte. Neste contexto, é digno de nota que a simples glicemia de jejum seja melhor preditor de diabetes do que a definição de síndrome metabólica. Por exemplo, na coorte do estudo PROSPER, o hazard ratio da síndrome metabólica para predição de diabetes foi 4,4, comparado a 18,4 da glicemia de jejum<sup>8</sup>.

Exposto isto, deve-se questionar por que tanta ênfase na síndrome metabólica. A excessiva valorização desta síndrome vem de nossa cultura em criar rótulos de doenças. A partir destes rótulos, exames complementares, medicamentos e

procedimentos complexos são justificados. Por exemplo, a droga anorexígena Rimonabant (já suspensa do mercado) teve seu marketing principal embasado na “cura” da síndrome metabólica. Ao receber o rótulo de síndrome metabólica, um procedimento como cirurgia bariátrica, em alguém sem obesidade mórbida, pode parecer justificável mesmo sem a validação científica necessária. Exames de pesquisa de isquemia miocárdica podem parecer plausíveis quanto aplicados a um paciente com síndrome metabólica, mesmo que assintomático. E assim por diante. É a medicalização da sociedade, induzida por rótulos de doenças.

Assim, voltamos à história do rei. Um belo dia, durante um importante desfile em praça pública, ao ver o rei passar com a bela roupa, uma criança gritou: o rei está nu! Essa criança desmascarou a farsa criada pelos alfaiates, constrangeu o rei, e principalmente os súditos que acreditaram na mentira ou ficaram com vergonha de discordar. Alguns interpretam que foi a inocência da criança que permitiu sua observação. Na verdade, reza a lenda que esta era uma daquelas crianças um tanto maliciosas. Neste caso, a diferença entre criança e adulto que prevaleceu foi o reconhecimento da nua verdade. Em suma, a história da Síndrome Metabólica nos ensina que nem sempre o conhecimento científico está embasado pelos seus pressupostos. Só o questionamento e debate científico é capaz de fazer o conhecimento avançar.

#### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

#### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
3. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
4. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-81.
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2644-50.
6. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The Metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):385-90.
7. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune NA, Souza AD, et al. Brazilian Society of Cardiology. [IV Brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):2-19.
8. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008;371(9628):1927-35.