

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**Bárbara Loures Peralva**

**Efeito do tratamento para síndrome metabólica na albuminúria: revisão  
sistemática e metanálise**

Juiz de Fora

2022

**Bárbara Loures Peralva**

**Efeito do tratamento para síndrome metabólica na albuminúria: revisão  
sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde, da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa pré-clínica e de inovação tecnológica.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Teodoro de Souza

Coorientadora: Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Peralva, Bárbara Loures.

Efeito do tratamento para síndrome metabólica na albuminúria : revisão sistemática e metanálise / Bárbara Loures Peralva. -- 2022. 93 f. : il.

Orientador: Cláudio Teodoro de Souza

Coorientadora: Kelli Borges dos Santos

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Albuminúria. 2. Microalbuminúria. 3. Proteinúria. 4. Síndrome Metabólica. 5. Tratamento. I. Souza, Cláudio Teodoro de , orient. II. Santos, Kelli Borges dos, coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA



**AValiação da Banca Examinadora**

Tendo o(a) senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu a apresentação de seu Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação *stricto sensu* e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

**APROVADO (Conceito A)**

**APROVADO CONDICIONALMENTE (Conceito B)**, mediante o atendimento das alterações sugeridas pela Banca Examinadora, constantes do campo Observações desta Ata.

**REPROVADO (Conceito C)**, conforme parecer circunstanciado, registrado no campo Observações desta Ata e/ou em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora.

Novo título da Dissertação/Tese (só preencher no caso de mudança de título):

**Efeito do tratamento para síndrome metabólica na albuminúria: revisão sistemática e meta-análise**

Observações da Banca Examinadora caso:

- O discente foi Aprovado Condicionalmente

- Necessidade de anotações gerais sobre a dissertação/tese e sobre a defesa, as quais a banca julgue pertinentes

Banca de defesa realizada de forma não presencial de acordo com a Resolução nº 10/2022 CSPP. Todos os membros e a discente participaram da sessão de Defesa e a acompanharam na sua integralidade

Nada mais havendo a tratar, o(a) senhor(a) Presidente declarou encerrada a sessão de Defesa, sendo presente Ata lavrada e assinada pelos(as) senhores(as) membros da Banca Examinadora e pelo(a) discente, atestando ciência do que nela consta.

**INFORMAÇÕES**

- Para fazer jus ao título de mestre(a)/doutor(a), a versão final da dissertação/tese, considerada Aprovada, devidamente conferida pela Secretaria do Programa de Pós-graduação, deverá ser tramitada para a PROPP, em Processo de Homologação de Dissertação/Tese, dentro do prazo de 90 dias a partir da data da defesa. Após a entrega dos dois exemplares definitivos, o processo deverá receber homologação e, então, ser encaminhado à CDARA.

- Esta Ata de Defesa é um documento padronizado pela Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa. Observações excepcionais feitas pela Banca Examinadora poderão ser registradas no campo disponível acima ou em documento anexo, desde que assinadas pelo(a) Presidente(a).

- Esta Ata de Defesa somente poderá ser utilizada como comprovante de titulação se apresentada junto à Certidão da Coordenadoria de Assuntos e Registros Acadêmicos da UFJF (CDARA) atestando que o processo de confecção e registro do diploma está em andamento.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza** - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Kelli Borges dos Santos**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Rogerio Baumgratz de Paula**

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Vanessa de Brito Poveda**

Universidade de São Paulo

**Profa. Dra. Vanessa de Brito Poveda**

Universidade de São Paulo

**Bárbara Loures Peralva**

Discente

Juiz de Fora, 18 / 04 / 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Claudio Teodoro de Souza, Professor(a)**, em 19/04/2022, às 18:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bárbara Loures Peralva, Usuário Externo**, em 19/04/2022, às 20:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Kelli Borges dos Santos, Professor(a)**, em 19/04/2022, às 20:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **VANESSA DE BRITO POVEDA, Usuário Externo**, em 20/04/2022, às 08:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rogério Baumgratz de Paula, Professor(a)**, em 21/04/2022, às 14:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Uffj ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0747111** e o código CRC **C6DAA8BD**.

Dedico à minha filhota Luísa, luz da minha vida e minha fonte de inspiração.

## AGRADECIMENTOS

Nesses anos de mestrado, de muito estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer algumas pessoas que me acompanharam durante essa caminhada e foram fundamentais para a realização de mais esse sonho. Por isso, expresso aqui, através de palavras sinceras, um pouquinho da importância que elas tiveram, e ainda têm, nessa conquista e, toda minha gratidão a todas elas.

Primeiramente agradeço à minha família e a Deus; meu marido Gilson, minha filha Luísa e meus pais Lais e Marco, pela compreensão ao serem privados em muitos momentos da minha companhia e atenção, e pelo profundo apoio, me estimulando nos momentos mais desafiantes. Obrigada pelo amor incondicional e por não medirem esforços por mim nem me deixarem desistir apesar dos grandes obstáculos.

Agradeço ao meu orientador Cláudio, obrigada por ter acreditado e depositado sua confiança em mim ao longo de todos esses anos de trabalho; serei eternamente grata por todos os ensinamentos e por compartilhar um pouquinho de sua expertise e sabedoria comigo.

Minha gratidão especial à Prof. Dra. Kelli, minha coorientadora e grande amiga, um exemplo que levo para minha vida. Obrigada pelo apoio, confiança e amizade; sem sua orientação, não somente nesse trabalho, mas em todo o caminho percorrido até aqui, nada disso seria possível.

Agradeço ao meu irmão Bizuco e à minha cunhada Ana Luísa que sempre encheram minha filha de amor e cuidado, possibilitando que em alguns momentos eu pudesse me dedicar ainda mais a essa conquista.

Existem profissionais que foram essenciais para que eu me sentisse segura de que alguém estava cuidando com todo amor e profissionalismo aos meus pacientes em prol de uma dedicação maior ao mestrado, meu muito obrigada a Dridrica, Ellen e Míriam.

Agradeço muito à amiga Érika, aos colegas Mário e Marina, companheiros de pós-graduação pois, sempre que precisei, estiveram ao meu lado, me apoiando, me dando forças e me ajudando no que precisei. A todos os companheiros do grupo NEFASM meu muito obrigada.

Dedico este trabalho a todo o curso de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, corpo docente e discente, a quem fico lisonjeado por ter feito parte.

“One child, one teacher, one book and one pen can change the world.”  
 (“MALALA...”, 2013, 16 min 35 s).



## RESUMO

**Introdução:** A prevalência e incidência da síndrome metabólica são um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Pacientes com síndrome metabólica têm risco aumentado de desenvolver albuminúria, levando a um impacto na mortalidade geral e cardiovascular, além de progressão da doença renal. Há um elevado número de intervenções eficazes no controle da síndrome metabólica, entre elas: uso de medicamentos e mudanças no estilo de vida como dieta e exercícios físicos. No entanto, não está claro quais abordagens têm um impacto em diminuir a albuminúria. **Objetivo:** Esta revisão sistemática teve como objetivo mapear e sintetizar a literatura sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico disponível para pacientes adultos portadores de síndrome metabólica que são eficazes em diminuir a albuminúria. **Métodos:** O presente estudo utilizou a metodologia do JBI para revisão sistemática de efetividade. Para delimitação do tema foi utilizado o mnemônico PICO (P: população; I: intervenção; C: comparador; O: resultado). Foram incluídos estudos em humanos que considerassem tratamento farmacológico ou não farmacológico em população adulta para o controle da albuminúria em pacientes com síndrome metabólica. Foram excluídos estudos em que a síndrome metabólica foi descrita em crianças e adolescentes, em gestantes e pacientes com diabetes tipo 1. Foram incluídas fontes publicadas em qualquer idioma, estudos que atendessem ao objetivo desta revisão, a partir de 2009 quando se estabeleceu a definição mais utilizada até então para SM. A primeira etapa de seleção de estudos se deu pela leitura de resumo e título por dois revisores independentes. A segunda etapa se deu pela leitura na íntegra dos artigos selecionados. Os critérios de inclusão foram aplicados na segunda etapa. A seleção dos estudos, coleta de dados, análise e síntese dos dados foram realizadas segundo a metodologia JBI. Para avaliação crítica e risco de viés dos artigos selecionados foram utilizadas as ferramentas validadas do JBI. **Resultados:** Foram incluídos 20 artigos, os quais indicando que mudança no estilo de vida (dieta e exercício físico), bloqueadores dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona, Amlodipina, Ezetimibe, Pitavastatina, Colestimibe, Empaglifozina, ervas chinesas, fórmula de Yiqi Huazhuo Gushen, goma de fibra solúvel guar e cirurgia bariátrica quando aplicados em pacientes com síndrome metabólica parece melhorar a albuminúria. A metanálise incluiu três estudos e evidenciou que dieta isolada ou associada a exercício físico são eficazes para reduzir a albuminúria em pacientes

síndrome metabólica. Conclusão: A dieta isolada e dieta mais exercício físico apresentam impacto na redução da albuminúria na síndrome metabólica.

Palavras-chave: Albuminúria. Microalbuminúria. Proteinúria. Síndrome Metabólica. Tratamento.

## ABSTRACT

**Objective:** This systematic review aims to map the literature if available treatment for metabolic syndrome has strong positively impact on decreasing albuminuria in adult patients. **Introduction:** Prevalence and incidence in metabolic syndrome is an important public health problem around the world. Metabolic syndrome patients may have increased albuminuria that present has a positive impact on cardiovascular mortality and kidney disease progression. A high number of interventions to control metabolic syndrome exists and are considered efficient, among them: use of medication, change in lifestyle as changes in diet and physical exercise. However, it is not clear which approaches has impact on decreasing albuminuria. **Methods:** The present study used the JBI methodology for a systematic review of effectiveness. To delimit the theme, the PICO mnemonic was used (P: population; I: intervention; C: comparator; O: result). Studies that considered pharmacological or non-pharmacological treatment in an adult population for the control of albuminuria in patients with metabolic syndrome were included, and studies in which MS was described in children and adolescents, studies in pregnant women, patients with type 1 diabetes and were excluded. that it wasn't in humans. Sources published in any language were included, studies that meet the objective of this review, with a date limit in the last 10 years. The first stage of study selection was carried out by reading the abstract and title by two independent reviewers. The second stage consisted of reading in full the articles that were selected in the first selection, by two authors. Those who met the inclusion criteria were selected for the present study. Study selection, data collection, data analysis and synthesis were performed according to the JBI methodology. For critical assessment and risk of bias of the selected articles, JBI's validated tools were used. **Results:** Twenty-one articles were included, showing lifestyle change, angiotensin receptor blockers, aldosterone antagonists, Amlodipine, Ezetimibe, Pitavastatin, Colestimibe, Empaglifozin, Chinese herbs, Yiqi Huazhuo Gushen formula, Guar and Soluble Fiber Gum bariatric surgery appears to reduce the condition of albuminuria in patients with metabolic syndrome. The meta-analysis included three studies and showed that diet *alone* or associated with physical exercise are effective in reducing albuminuria in metabolic syndrome patients. **Conclusion:** Diet *alone* and diet plus physical exercise have a positive impact on decreasing albuminuria in metabolic syndrome.

Keywords: Albuminuria. Microalbuminuria. Proteinuria. Metabolic Syndrome.  
Treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 –	Grau de recomendação de acordo com GRADE .....	38
Fluxograma 1 –	Diagrama PRISMA dos estudos selecionados .....	41
Gráfico 1 –	Número de artigos por base de dados .....	42
Quadro 2 –	Avaliação da qualidade metodológica dos artigos.....	43
Fluxograma 1 –	Diagrama PRISMA dos estudos selecionados .....	41
Gráfico 2 –	Artigos publicados de acordo com o país de origem .....	46
Gráfico 3 –	Ano de publicação dos artigos selecionados .....	47
Quadro 3 –	Características dos estudos incluídos .....	48
Quadro 4 –	Resultado numérico das mudanças no estilo de vida sobre a albuminúria .....	55
Quadro 5 –	Resultado numérico da terapia farmacológica sobre a albuminúria .....	58
Gráfico 4 –	Metanálise para o desfecho de albuminúria em pacientes submetidos a dieta comparada com controle sem dieta.....	61
Gráfico 6 –	Metanálise para o desfecho de albuminúria em pacientes submetidos à dieta e exercício comparado com controle sedentário sem dieta .....	63
Quadro 6 –	GRADE dos estudos analisados por metanálise .....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-hPPG	Glicose 2 horas pós-prandial
AHA	American Heart Association
AU	Ácido Úrico
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
BRAs	Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II
CARDIA	Estudo Observacional de Desenvolvimento de Risco de Artéria Coronária em Adultos Jovens
CC	Circunferência de Cintura
CT	Colesterol Total
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNTs	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DRC	Doença Renal Crônica
EP	Esplerenone
EUA	Estados Unidos da América
FMD	Vasodilatação Fluxo-mediada
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade - colesterol
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase - Resistência à Insulina
IAS	International Atherosclerosis Society
IASO	International Association for the study of obesity
IDF	International Diabetes Federation
IDF	International Diabetes Federation
IECA	Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
IF-g	Interferon-g
IL- 1b	Interleucina-1 beta
IL	Interleucina
IL-6	Interleucina-6

IL $\beta$	Interleucina beta
IMC	Índice de Massa Corpórea
JBI	Joanna Briggs Institute
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade colesterol
MA	Microalbuminúria
MNSA	Atividade nervosa simpática muscular
NCEP- ATP III	The National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults III
NCHS	National Center for Health Statistics
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSF	Open Science Framework
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PHGG	Goma de fibra solúvel de guar parcialmente hidrolisado
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PRA	Atividade de Renina Plasmática
PRISMA	Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses
RS	Revisão Sistemática
SM	Síndrome Metabólica
TG	Triglicerídeos
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
VDFM	Vasodilatação Fluxo Mediada
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WHF	World Heart Federation
WHO	World Heart Association

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
2.1	SÍNDROME METABÓLICA: CONCEITO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	19
2.2	RELAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA COM ALBUMINÚRIA E PROTEINÚRIA.....	21
2.3	TRATAMENTOS DISPONÍVEIS.....	23
<b>2.3.1</b>	<b>Dietas</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Exercício físico</b> .....	<b>25</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Tratamento farmacológico</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3.4</b>	<b>Sobre o método de revisão sistemática</b> .....	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	31
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>32</b>
4.1	TIPO DE ESTUDO .....	32
4.2	ETAPAS DA REVISÃO.....	32
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	33
<b>4.3.1</b>	<b>Participantes</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3.2</b>	<b>Intervenção</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3.3</b>	<b>Comparador</b> .....	<b>34</b>
<b>4.3.4</b>	<b>Resultado</b> .....	<b>34</b>
4.4	TIPOS DE ESTUDO CONSIDERADOS .....	34
4.5	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	35
4.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	36
4.7	EXTRAÇÃO DOS DADOS .....	36
4.8	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	37
4.9	SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
5.1	RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	42
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	46



5.3	MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA (DIETA + ATIVIDADE FÍSICA) E DIMINUIÇÃO DA ALBUMINÚRIA NA SÍNDROME METABÓLICA .....	55
5.4	FÁRMACOS (TRADICIONAIS E FITOTERÁPICOS) E DIMINUIÇÃO DA ALBUMINÚRIA NA SÍNDROME METABÓLICA .....	57
5.5	CIRURGIA DE REDUÇÃO DE ESTÔMAGO - BARIÁTRICA E DIMINUIÇÃO DA ALBUMINÚRIA NA SÍNDROME METABÓLICA .....	60
5.6	METANÁLISE.....	60
5.7	GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION (GRADE).....	64
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
	<b>APÊNDICE A – Quadro da estratégia de busca.....</b>	<b>87</b>
	<b>ANEXO A – JBI Critical Appraisal Checklists .....</b>	<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM), descrita pela primeira vez em 1988 por Reaven (REAVEN, 1988), é caracterizada por um conjunto de fatores de risco metabólicos e está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e mortalidade (GARGIULO *et al.*, 2020; ISOMAA *et al.*, 2001). Desde sua descrição em 1988, a SM tem apresentado algumas definições (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018), sendo a classificação mais utilizada aquela proposta em 2009, a partir da harmonização de algumas organizações de saúde, a saber: *International Diabetes Federation Association* (AHA), *World Heart Federation* (WHF), *International* (IDF), *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI), *American Heart Atherosclerosis Society* (IAS) e *International Association for the study of obesity* (IASO).

De acordo com esta classificação, SM é caracterizada por pelo menos três dentre as seguintes condições:

- a) aumento da circunferência da cintura, específico para cada população;
- b) glicemia jejum maior ou igual 100 mg/dL ou pacientes em uso de medicação hipoglicemiante;
- c) pressão arterial maior ou igual 130/85 mmHg ou pacientes em uso de anti-hipertensivo;
- d) triglicerídeos (TG) maior ou igual a 150 mg/dL ou pacientes em uso de medicação hipolipemiante;
- e) lipoproteína de alta densidade - colesterol (HDL-c) menor que 40 mg/dL em homens ou menor que 50 mg/dL em mulheres ou dislipidemia pacientes em tratamento (ALBERTI *et al.*, 2009).

O aumento nas taxas de incidência e prevalência da SM nos últimos anos tem se tornado uma realidade tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, fazendo com que essa condição seja considerada um problema de saúde pública mundial (ROOMI; MOHAMMADNEZHAD, 2019). Estudo transversal avaliando 17.048 participantes adultos americanos usando dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) de 2011 a 2016, mostrou prevalência de SM ponderada de 34,7% (IC de 95%, 33,1% -36,3% [n = 5885]) (HIRODE; WONG, 2020). Os principais fatores que levam ao crescimento exponencial dessas taxas incluem as mudanças no estilo de vida da população destacando o aumento no consumo de alimentos processados e ultraprocessados, refinados, ricos em carboidratos simples, gorduras e

conservantes, associados à redução ou mesmo ausência da prática de atividade física (SAKLAYEN, 2018).

Uma condição central para instalação da SM é a resistência à insulina (RI). A RI pode ser definida como uma resposta subnormal da glicose à insulina endógena e/ou exógena. A RI pode resultar de várias causas subjacentes, porém ocorre mais comumente em associação com a obesidade (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006; MOLLER; FLIER, 1991). Preocupantemente, tem se observado forte aumento da incidência e prevalência de obesidade no Brasil. De acordo com o resultado da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), realizada em 2019, a prevalência de obesidade foi de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 (BRASIL, 2020). Em adição, esse levantamento revelou que o excesso de peso atinge 55,4% dos brasileiros (BRASIL, 2020) impactando, certamente, na incidência e prevalência de doenças metabólicas, em especial, e como já citado, a SM.

Os componentes da SM, e em especial a obesidade e resistência a insulina, são acompanhados de alterações nas funções fisiológicas em vários sistemas e órgãos, incluindo o rim. Uma recente metanálise avaliou 10.603.067 indivíduos de 57 estudos e apontou que alguns componentes da SM como obesidade, aumento na glicemia de jejum, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipertrigliceridemia foram associados a aumentos significativos no risco de proteinúria e albuminúria, enquanto o colesterol HDL-c em níveis séricos baixos foi apenas associado a um maior risco de proteinúria (RASHIDBEYGI *et al.*, 2019). Evidenciou-se que o impacto da SM sobre a proteinúria foi mais notável do que cada componente da SM separadamente, e uma associação crescente foi encontrada entre o número de componentes da SM e o risco de desenvolvimento de albuminúria (RASHIDBEYGI *et al.*, 2019).

A excreção urinária de albumina é um preditor de mortalidade por todas as causas na população em geral (HILLEGE *et al.*, 2002). Evidências recentes indicam que a albuminúria além de estar associada ao risco de todas as causas de mortalidade, se associa também com doença cardiovascular (DCV), doença renal crônica (DRC) e progressão mais avançada para doença renal em estágio terminal (ASTOR *et al.*, 2011; GANSEVOORT *et al.*, 2011; MATSUSHITA *et al.*, 2010; VAN DER VELDE *et al.*, 2011). Vale ressaltar, que mesmo níveis baixos de excreção urinária de albumina como a microalbuminúria, podem significar extensa disfunção vascular e dano endotelial (GUERRA *et al.*, 2011).

Por outro lado, modificações de estilo de vida, incluindo mudanças nos hábitos alimentares e exercícios físicos, associados à terapia farmacológica para controle dos componentes da SM tem sido proposto em importantes estudos clínicos (GUZMÁN *et al.*, 2019). No entanto, o impacto, efeitos e eficácia dessas terapias em diminuir a albuminúria permanecem ainda não claros, necessitando assim de maiores investigações. Por fim, o controle da albuminúria pode constituir uma medida eficaz para a prevenção primária de nefropatias, mortalidade cardiovascular e mortalidade geral no contexto de SM. Sendo assim, na presente revisão sistemática (RS) com metanálise, buscou-se avaliar a evidência científica disponível na literatura sobre o impacto dos tratamentos disponíveis para SM que pode resultar em diminuição da albuminúria e avaliar qual dentre os tratamentos disponíveis é mais eficaz no seu controle.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

O conceito da síndrome metabólica, bem como alguns dados epidemiológicos, sua relação com a albuminúria e proteinúria e os tratamentos que se encontram disponíveis serão os temas tratados a seguir.

### 2.1 SÍNDROME METABÓLICA: CONCEITO E DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A síndrome metabólica refere-se à ocorrência de vários fatores de risco cardiovasculares conhecidos, incluindo RI, obesidade, dislipidemia aterogênica e hipertensão. Essas condições estão inter-relacionadas e compartilham mediadores, mecanismos e vias inflamatórias subjacentes comuns (SWARUP *et al.*, 2021).

O conceito de SM foi introduzido na década de 1920 em Viena, Áustria, durante a Primeira Guerra Mundial, onde dois médicos, Karl Hitzzenberger e Martin Richter-Quittner, fizeram observações clínicas em pacientes com anormalidades metabólicas. Eles discutiram a interdependência da HAS com alterações metabólicas e vasculares, bem como a relação entre a pressão arterial e o DM, porém esses pesquisadores só puderam publicar seus resultados ao final da guerra (SARAFIDIS, Panteleimon A.; NILSSON, 2006).

Em 1988, Reaven e colaboradores propuseram a existência de uma síndrome de resistência à insulina, que reconheceu como sendo um mecanismo subjacente para o desenvolvimento de risco de DCV fatores como dislipidemia, DM2 e HAS (REAVEN, 1988). O Estudo Framingham demonstrou correlação positiva entre o risco de ocorrência de DCV e o número de fatores associados, como obesidade, DM2, HAS e hiperlipidemia (WILSON *et al.*, 1998) e observou que frequentemente essas condições se agrupavam (ECKEL *et al.*, 2010).

A primeira definição formalizada de SM foi estabelecida dez anos depois de Reaven por um grupo de consulta sobre a definição de diabetes para a Organização Mundial da Saúde (OMS) (ALBERTI; ZIMMET, 1998). Desde então, várias definições para SM surgiram e as mais comumente citadas são as da OMS, a do ATP III (GRUNDY *et al.*, 2005) e a da Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation – IDF*) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005).

A existência de uma definição padrão e mundialmente aceita para SM é importante principalmente para identificar com maior acurácia aqueles pacientes sob

risco aumentado de desenvolver DCV aterosclerótica e DM2. Quando se considera as relações entre os componentes da SM, há uma melhor compreensão da fisiopatologia que os vincula entre si e com o aumento do risco de DCV, além de facilitar os estudos epidemiológicos e clínicos de abordagens farmacológicas, de estilo de vida e de tratamento preventivo (HUANG, 2009).

Algumas associações, tais como International Diabetes Federation (IDF), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), American Heart Association (AHA), World Heart Federation (WHO), International Atherosclerosis Society (IAS) e International Association for the Study of Obesity (IASO) postularam, em 2009, a definição aceita e mais utilizada nos dias atuais. Na definição atual, a obesidade abdominal e a alteração na glicemia passaram a não ser um componente obrigatório, mas uma ferramenta de triagem. De acordo com esta classificação, para diagnóstico da SM é necessário o preenchimento de pelo menos três critérios, dentre eles, o aumento da circunferência da cintura, específico para população; a glicemia jejum maior ou igual 100 mg/dL ou em uso de medicação; a pressão arterial maior ou igual 130/85 mmHg ou em uso de anti-hipertensivo; valores de triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL ou em uso de medicação; e/ou HDL-c menor que 40 mg/dL em homens ou 50 mg/dL em mulheres ou em tratamento (ALBERTI *et al.*, 2009).

Há uma inter-relação importante entre SM e RI; condição na qual tecidos periféricos alvos não respondem de forma satisfatória aos níveis de insulina circulantes, acarretando menor ação deste hormônio nos tecidos e órgãos (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006). Indivíduos obesos apresentam chances aumentadas de desenvolvimento de RI e DM2. Preocupantemente, tem se observado aumento significativo da incidência e prevalência de obesidade mundialmente. De acordo com pesquisa global de obesidade feita em 195 países em 2015, 604 milhões de adultos e 108 milhões de crianças eram obesos. Desde 1980, a prevalência de obesidade dobrou em 73 países e aumentou na maioria dos outros países. Um dado preocupante desta pesquisa é que a taxa de aumento foi ainda maior nas faixas etárias mais jovens (GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS *et al.*, 2017). No Brasil, foi registrada uma prevalência de SM na população adulta de 29,6% (VIDIGAL *et al.*, 2013) podendo alcançar mais de 40% nas faixas etárias maiores que 60 anos (VIEIRA; PEIXOTO; SILVEIRA, 2014). Estudo transversal de base populacional, com dados laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde publicado recentemente estimou que de cada três brasileiros, um apresenta SM, sendo essa proporção ainda maior entre as mulheres,

indivíduos com menor escolaridade e aqueles com idade mais avançada, mesmo após ajustes por todas as variáveis sociodemográficas estudadas (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A prevalência de SM foi estimada em vários outros países, evidenciando aumento preocupante não apenas em países em desenvolvimento, mas também desenvolvidos. Em estudos de países europeus, a prevalência de SM tem variado amplamente (RAPOSO *et al.*, 2017; SCUTERI *et al.*, 2015) e taxas elevadas também foram observadas na Ásia e na América Latina (MENDOZA-CAAMAL *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020). A revisão sistemática de Roomi e Mohammadnezhad (2019), avaliaram quarenta artigos, contendo 435.013 participantes com idades entre 18 e 64 anos aparentemente saudáveis e encontrou uma prevalência média geral de SM de 21,7% (6,1-58%) e uma prevalência regional de 27,93% na América do Norte, 27,65% na América do Sul, 21,27% na Ásia, 16,04% na África e 10,47% na Europa (ROOMI; MOHAMMADNEZHAD, 2019).

## 2.2 RELAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA COM ALBUMINÚRIA E PROTEINÚRIA

A DRC é definida como uma taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> e caracterizada por perda progressiva da função dos néfrons com consequente perda da capacidade de filtrar o sangue e manter a homeostase é considerada um problema de saúde pública. A DRC está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade, com grande impacto socioeconômico, tornando-se um desafio à saúde pública em âmbito mundial (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

A prevalência e incidência da DRC ainda são desconhecidas em muitos países (SARAN *et al.*, 2018). Os Estados Unidos estimam prevalência de 14,8% de DRC na população adulta de 2011 a 2014 e 703.243 casos, com 124.114 novos casos em 2015, apresentando taxa de incidência de 378 pacientes por 1.000.000 de pessoas (pmp), estando 87,3% desses em tratamento renal substitutivo (SARAN *et al.*, 2018). Na América Latina, a incidência foi de 167,8 pmp em 2005 (CUSUMANO *et al.*, 2006) e, no Brasil, de 431 pmp em 2004 (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010). Ainda, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), a prevalência de DRC autorreferida é de 1,42%, ou seja, aproximadamente dois milhões de indivíduos, o que revela a dimensão da doença na nossa população (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014).

Há uma estreita relação entre SM e o risco de desenvolvimento de DRC, clinicamente expressa na forma de microalbuminúria como manifestação mais precoce (CHEN *et al.*, 2004; ZHANG *et al.*, 2007). No relatório do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), a SM aumentou na análise multivariada significativamente o risco de DRC e albuminúria (OR: 2,6 e 1,9, respectivamente) e o risco de ambas as complicações aumentaram com o número de componentes da SM (CHEN *et al.*, 2004). Em uma coorte com adultos coreanos, a probabilidade de desenvolvimento de albuminúria após ajustes multivariados foi 1,5 vezes maior em pacientes com SM em comparação com indivíduos sem SM (CHOI; RYU; LEE, 2006). Resultado semelhante foi observado em estudo conduzido em Okinawa, uma ilha no sul do Japão (TANAKA *et al.*, 2006). Em um estudo de coorte prospectivo, 10 por cento dos indivíduos com SM no início do estudo desenvolveram posteriormente DRC em comparação com seis por cento entre aqueles sem SM, além disso, esse estudo mostrou após um acompanhamento de nove anos que a SM foi um preditor independente de desenvolvimento de DRC em pacientes não diabéticos (KURELLA; LO; CHERTOW, 2005).

Alguns mecanismos potenciais têm sido sugeridos para essa estreita relação. Esses incluem a RI, aterosclerose renal, e inflamação, induzem a deterioração da função renal e levam à MA no contexto de SM. A RI com consequente hiperinsulinemia compensatória são fatores patogênicos fundamentais no desenvolvimento da SM e contribuem diretamente para o desenvolvimento da doença renal por alteração na hemodinâmica renal que envolve: ativação do sistema nervoso simpático (ROWE *et al.*, 1981), diminuição da atividade da  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  (CLAUSEN; EVERTS, 1989), aumento dos níveis intra-renais de angiotensina II e retenção de sódio com consequente hiperfiltração glomerular (SARAFIDIS, Pantelis A.; RUILOPE, 2006).

Observações *in vitro*, demonstraram que pode haver também hipertrofia glomerular por ação direta da insulina estimulando o receptor do fator de crescimento 1 (IGF-1) (ABRASS *et al.*, 1988). Além das alterações descritas acima, a hiperinsulinemia parece gerar mudança fenotípica nas células mesangiais gerando alterações na síntese de colágeno, fazendo com que predomine a formação de colágeno tipo I e III, a despeito do tipo IV gerando expansão da matriz extracelular e fibrose renal (ABRASS; SPICER; RAUGI, 1994, 1995). Por outro lado, estudo de Hisayama observou que a presença de três ou mais componentes da SM são capazes de promover perda progressiva da função renal independente dos níveis séricos de



insulina, sugerindo que o risco para o desenvolvimento de DRC não é apenas atribuível à resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória (NINOMIYA *et al.*, 2006).

Essas descobertas apoiam a hipótese de que o acúmulo de substâncias aterogênicas induzidas pelos distúrbios metabólicos associados à SM pode danificar diretamente os rins por meio da aterosclerose nos vasos renais (NINOMIYA; KIYOHARA, 2007). Por fim, o tecido adiposo é um órgão capaz de secretar fatores imunomoduladores como interleucina 6 e fator de necrose tumoral  $\alpha$ . Tais citocinas têm papel crucial no aumento da resistência à insulina, na aterosclerose sistêmica e na glomeruloesclerose segmentar focal induzida pela hiperfiltração secundária à obesidade, resultando na progressão da DRC (KAMBHAM *et al.*, 2001; WISSE, 2004).

### 2.3 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

Apesar da estreita associação entre a SM e DRC, ainda não está claro se algum tratamento disponível para SM é capaz de prevenir a progressão da disfunção renal. A SM é uma doença bem definida, mas de difícil manejo. Tanto o aumento vertiginoso da sua incidência, devido aos estilos de vida contemporâneos, quanto à crescente heterogeneidade entre as populações afetadas apresenta desafios sem precedentes (MOZAFFARIAN, 2017).

Em 2001, o Adult Treatment Panel III (ATP III) recomendou duas intervenções terapêuticas principais em pacientes com SM: a) tratar as causas subjacentes (sobrepeso/obesidade e sedentarismo) intensificando o controle do peso e aumentando a atividade física e b) tratar os fatores de risco cardiovasculares com farmacoterapia caso eles persistam apesar da modificação do estilo de vida (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). Essas metas foram reforçadas por um relatório da American Heart Association (AHA) e do National Institutes of Health (NIH) e por diretrizes clínicas das sociedades de endocrinologia de renome internacional (GRUNDY *et al.*, 2004, 2005; ROSENZWEIG *et al.*, 2008).

A modificação do estilo de vida com foco na redução de peso e aumento da atividade física são a terapia primária para o controle da SM (BOZKURT *et al.*, 2016; ROSENZWEIG *et al.*, 2008). A importância do controle de peso na prevenção da progressão dos componentes da SM é evidenciada no estudo observacional de

Desenvolvimento de Risco de Artéria Coronária em Adultos Jovens (CARDIA) publicado em 2007. Nesse estudo 5115 adultos jovens foram avaliados e o aumento do IMC ao longo de 15 anos foi associado à progressão adversa dos componentes da SM em comparação com adultos jovens que mantiveram IMC estável durante o período do estudo, independentemente de IMC basal (LLOYD-JONES *et al.*, 2007).

### 2.3.1 Dietas

Várias abordagens dietéticas têm sido estudadas para o tratamento da SM. A maioria dos pacientes com SM apresenta obesidade e reduzir o peso, impactando na melhora da sensibilidade à insulina, é um objetivo importante de qualquer dieta. A alimentação adequada visa reduzir a ingestão de gorduras saturadas e trans (hidrogenados) e preferir as gorduras insaturadas, aumentar a ingestão de frutas, hortaliças e leguminosa, reduzir a ingestão de açúcar e realizar o acréscimo de cereais integrais à dieta (ECKEL, 2008; NEGRÃO *et al.*, 2005). Evidências recentes demonstraram elevada associação entre a incidência e a prevenção de SM com fatores de estilo de vida modificáveis, especialmente hábitos alimentares como dieta mediterrânea, dieta abordagens dietéticas para controle da Hipertensão (DASH), dieta cetogênica e dieta pobre em gorduras (CASTRO-BARQUERO *et al.*, 2020; JULIBERT *et al.*, 2020; SAYÓN-OREA *et al.*, 2019; TRESSERRA-RIMBAU *et al.*, 2019).

A dieta mediterrânea caracterizada por alta proporção entre gorduras monoinsaturada em relação à saturada; consumo moderado de vinho; consumo elevado de vegetais, leguminosas, grãos e cereais; elevado consumo de frutas; baixo consumo de carnes e produtos derivados, e; moderado consumo de leite e produtos lácteos (DI DANIELE *et al.*, 2017) pode ser benéfica (KASTORINI *et al.*, 2011). Um estudo que comparou a dieta mediterrânea com uma dieta com baixo teor de gordura, no grupo experimento evidenciou maior perda de peso, menor pressão arterial, melhores perfis lipídicos, melhorou a resistência à insulina e reduziu os níveis de marcadores de inflamação e disfunção endotelial no grupo da dieta mediterrânea (ESPOSITO *et al.*, 2004).

A dieta *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH), inicialmente proposta para controlar a HAS, foi concebida na década de 1990, logo após o reconhecimento de que o consumo excessivo de sódio, o alto consumo de bebidas alcoólicas e cigarro, o excesso de peso corporal e o sedentarismo estavam relacionados com aumento da

PA (ROUSE *et al.*, 1983). O propósito da criação da dieta DASH foi, então, incorporar nutrientes com potencial efeito hipotensor, provenientes de alimentos comumente consumidos pela população e não de suplementos alimentares, recomendando uma alimentação que provesse os benefícios da dieta vegetariana, mas que contivesse produtos de origem animal para ser atrativa aos não vegetarianos (ROUSE *et al.*, 1983). Dessa maneira, a dieta DASH preconiza o consumo de frutas, verduras, legumes, produtos lácteos com baixo teor de gordura, cereais integrais, peixes, aves e nozes e incentiva restringir o consumo de carnes vermelhas e processadas, sódio e bebidas açucaradas (SACKS *et al.*, 1995). Em um estudo em que comparou o uso da dieta DASH a uma dieta para redução de peso com restrição calórica, o grupo DASH apresentou maior diminuição da taxa de triglicérides, redução dos valores da pressão arterial diastólica e da glicemia de jejum (KASTORINI *et al.*, 2011).

Por fim, estudo com 240 pacientes com objetivo de perda de peso, foi identificado que uma dieta rica em fibras ( $\geq 30$  g/dia), em comparação com a dieta recomendada pela AHA mais complexa (rica em frutas, vegetais, grãos inteiros, fibra, proteínas animais e vegetais magras, redução de açúcar e moderada a nenhuma ingestão de álcool) ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes sobre os resultados obtidos quanto a pressão arterial diastólica e sistólica (MA *et al.*, 2015). Os efeitos protetores dos padrões alimentares saudáveis na SM parecem ser devidos à soma de pequenas mudanças na dieta, em vez da restrição de um único nutriente.

### **2.3.2 Exercício físico**

A prática regular de atividade física tem sido recomendada para a prevenção e reabilitação de doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas por diferentes associações médicas ao redor do mundo, como o American College of Sports Medicine, os Centers for Disease Control and Prevention, a American Heart Association, o National Institutes of Health, o US Surgeon General, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, entre outras.

Elevado conjunto de dados observacionais mostra uma associação entre níveis mais altos de atividade física e taxas mais baixas de muitas doenças crônicas como a SM (LEE *et al.*, 2012; PIERCY *et al.*, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010); além de apresentar efeitos benéficos na prevenção e tratamento da hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e

obesidade (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004). Por outro lado, a inatividade física é um componente da redução da expectativa de vida e têm-se demonstrado relação direta entre inatividade física e a presença de múltiplos fatores de risco como os encontrados na SM (SATTELMAIR *et al.*, 2011).

As diretrizes sobre atividade física recomendam regimes de exercícios físicos regulares e moderados. A recomendação padrão para a SM é semelhante à da população geral, sendo recomendado pelo menos 30 min (de preferência  $\geq 60$  min) de intensidade moderada (como caminhada rápida) contínua ou intermitente de pelo menos 30 min (e de preferência  $\geq 60$  min) 5 vezes por semana, mas de preferência diariamente (GRUNDY *et al.*, 2005). Aumentar o nível de atividade física parece aumentar ainda mais o efeito benéfico sobre todos os componentes da SM (THOMPSON *et al.*, 2003). Em recente metanálise evidenciou-se melhora significativa de todos os componentes da SM em pacientes que receberam modificações no estilo de vida comparado com o grupo que manteve os cuidados usuais (MARCOS-DELGADO *et al.*, 2021). Além desse estudo, outra revisão sistemática e metanálise publicada em 2020 mostrou um efeito geral positivo das intervenções de atividade física sobre os parâmetros da SM, sugerindo que o exercício físico pode ser uma ferramenta eficaz para o gerenciamento de SM (SEQUI-DOMINGUEZ *et al.*, 2020).

### **2.3.3 Tratamento farmacológico**

Apesar de mudanças no estilo de vida ser crucial no tratamento da SM e consideradas abordagens de primeira linha atualmente para todos os pacientes portadores de SM, algumas terapias farmacológicas são recomendadas para controle de cada um dos componentes da SM e devem ser instituídas e orientadas de forma individual. Entre os hipoglicemiantes orais usados para tratar DM2, a metformina e as tiazolidinedionas (pioglitazona) melhoram a tolerância à glicose em parte por aumentar a sensibilidade à insulina (NATHAN *et al.*, 2006). A metformina pode prevenir ou retardar o desenvolvimento de diabetes em indivíduos com tolerância à glicose diminuída.

A terapia com metformina associada a instruções sobre dieta e exercícios foram associados a uma redução de 31% no risco de desenvolver diabetes em indivíduos em comparação com o grupo placebo (em três anos ocorrência de diabetes em 22% *versus* 29%, respectivamente); no entanto, a metformina foi menos eficaz do

que a modificação intensiva do estilo de vida (ocorrência de diabetes em 22% *versus* 14%, respectivamente) (KNOWLER *et al.*, 2002).

As diretrizes recomendam a redução dos fatores de risco de DCV que compreendem a SM, incluindo o tratamento da hipertensão, melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2 e redução do colesterol sérico (EBERLY *et al.*, 2006). Um estudo de coorte retrospectivo com mais de nove milhões de adultos coreanos acompanhados por 3,5 anos, evidenciou que a reversão da SM foi associada a uma redução no risco de desenvolver um evento cardiovascular maior (RR: 0,85, IC 95% 0,83 -0,87) e a melhora dos níveis pressóricos foi a alteração mais fortemente associada a uma redução no risco cardiovascular (PARK *et al.*, 2019).

Sabe-se que a terapia de escolha para controle pressórico em pacientes com DM2 ou DCV são os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) pelo seu efeito antiproteinúrico e de proteção cardiovascular (BARROSO *et al.*, 2021), porém o valor dos inibidores da ECA e BRAs em pacientes hipertensos com síndrome metabólica que não têm DCV ou diabetes não é conhecido e os dados sobre sua ação a nível de resistência à insulina são conflitantes.

O ATP III recomenda uma meta de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) para prevenção secundária em pacientes com DM2 com uso de estatinas (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001). As evidências não descrevem que a SM seja um risco coronariano equivalente em termos de metas para o controle de lipídios (MARROQUIN *et al.*, 2004). O tratamento de pacientes com doença coronariana conhecida e síndrome metabólica com atorvastatina 80 mg, em comparação com atorvastatina 10 mg, diminuiu a taxa de eventos cardiovasculares maiores em cinco anos (9,5 *versus* 13%, HR: 0,71, IC: 95% 0,61-0,84) (DEEDWANIA *et al.*, 2006).

Os candidatos à terapia medicamentosa para obesidade incluem aqueles indivíduos com índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou IMC de 27 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades relacionadas à obesidade, que não atingiram as metas de perda de peso (perda de pelo menos 5% do peso corporal total em três a seis meses) com uma intervenção no estilo de vida sozinha (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO *et al.*, 2005). As opções farmacológicas para o tratamento da obesidade incluem semaglutida ou liraglutida, orlistat, combinação de topiramato de

liberação estendida de fentermina, combinação de bupropiona-naltrexona, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina e dietilpropiona. Em metanálises de estudos randomizados comparando terapia farmacológica com placebo, todas as intervenções medicamentosas acima citadas são eficazes na redução de peso em comparação com o placebo (ARA *et al.*, 2012; BRAY *et al.*, 2016; KHERA *et al.*, 2016).

Muitos dos ensaios nas metanálises têm limitações, como curta duração do estudo, altas taxas de heterogeneidade e relatórios inadequados de desfechos clínicos importantes como por exemplo, desfechos cardiovasculares. Além disso, existem poucos testes diretos comparando as terapias individuais, e é incerto se as pessoas que não respondem a uma terapia responderão a outra.

Estudo realizado em indivíduos obesos e com sobrepeso mostrou que a Sibutramina foi capaz de uma redução de peso 3 vezes maior em relação ao placebo, e 2/3 dos pacientes tratados com a droga apresentaram perda de peso de 5 a 10% em 1 ano. Leva não só à perda de peso, mas também à melhora dos componentes da síndrome metabólica (JAMES, W. P. *et al.*, 2000). Entretanto, pode ocorrer efeito rebote se essa medicação é interrompida, devendo ser mantida a longo prazo para atingir eficácia máxima e sustentada (JAMES, W. P. *et al.*, 2000). É mais efetiva se associada a aconselhamento intenso de mudança de estilo de vida (ARTERBURN; CRANE; VEENSTRA, 2004). Em relação ao uso de Orlistate, estudos mostram perda de 9 a 10% do peso corpóreo com um ano de uso do Orlistate na dose de 120 mg, três vezes/dia, enquanto o uso de placebo mostrou redução de 6%. No segundo ano de uso, há também perda de peso. O uso a longo prazo mostrou melhora da maioria dos componentes da síndrome metabólica, exceto dos triglicerídeos (HOLLANDER *et al.*, 1998; KELLEY *et al.*, 2004). No entanto, os impactos sobre a albuminúria não foram avaliados.

A cirurgia bariátrica deve ser considerada para o paciente obeso mórbido (IMC > 40kg/m<sup>2</sup>), ou obeso com IMC >35 kg/m<sup>2</sup> desde que apresente comorbidades clínicas importantes, e somente após ter sido submetido a tratamento clínico adequado, mas sem resultados. O primeiro grande estudo que comparou o tratamento cirúrgico para obesidade com o tratamento clínico em desfechos metabólicos foi publicado em 1999, denominado *Swedish Obese Subjects (SOS)*, demonstrando maior diminuição e manutenção do peso perdido, com melhora dos parâmetros metabólicos, nos obesos submetidos à cirurgia (SJÖSTRÖM *et al.*, 1999). As cirurgias bariátricas implicam em perda de peso que varia de 20% a 70% do excesso de peso. É o método mais eficaz

e duradouro para a perda de peso, com melhora nítida dos componentes da síndrome metabólica, no entanto, os impactos sobre a albuminúria não foram avaliados (GLOY *et al.*, 2013).

#### **2.3.4 Sobre o método de revisão sistemática**

A Prática Baseada em Evidência (PBE) é uma abordagem que possibilita a melhoria da qualidade da assistência à saúde, sendo que a utilização de resultados de pesquisas na prática consiste em um dos pilares dessa abordagem. A implementação da prática baseada em evidências poderá melhorar a qualidade do cuidado prestado ao paciente e intensificar o julgamento clínico (PEARSON; JORDAN; MUNN, 2012). Para isso, os profissionais de saúde devem saber como obter, interpretar e integrar as evidências oriundas de pesquisas com os dados do paciente e as observações clínicas (THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014).

A PBE é um campo em expansão e, juntamente com um rápido aumento na disponibilidade de estudos primários, o número de revisões também aumentou. Diferentes formas de evidência e diferentes tipos de objetivos e perguntas de revisão pedem o desenvolvimento de novas abordagens projetadas para sintetizar as evidências encontradas, de maneira mais eficaz e rigorosa (PETERS *et al.*, 2020).

Um das revisões de literatura mais conhecidas é a revisão sistemática (RS) definida como um tipo de síntese de pesquisa conduzida por grupos de revisores com habilidades especializadas, que se propõem a identificar e recuperar evidências relevantes para uma questão ou questões específicas e avaliar e sintetizar os resultados obtidos com o objetivo de informar práticas, políticas e, em alguns casos, a necessidade de mais pesquisas (MUNN *et al.*, 2018). As revisões sistemáticas são amplamente aceitas como evidência de alto nível e, conforme mencionado, uma importante estratégia para identificar, criticar e sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre tópicos relacionados a cuidados e terapêutica (LOCKWOOD; SANTOS; PAP, 2019).

O grupo JBI dispõe de orientação formal para a realização de revisões sistemáticas. O JBI, da Faculty of Health Sciences – University of Adelaide, na Austrália, é um instituto internacional de pesquisa e desenvolvimento, especializado no desenvolvimento e treinamento de pesquisadores e profissionais de saúde para sintetizar e implementar as melhores práticas em saúde baseadas em evidências

(THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2013). O JBI tem como objetivo facilitar a disseminação do cuidado à saúde baseada em evidências, mais comumente conhecido como PBE, globalmente reconhecida como uma organização líder na síntese, transferência e utilização da evidência de viabilidade, adequação, significância e eficácia das práticas em saúde (AROMATARIS; MUNN, 2020).

Atualmente, são indicados 10 tipos de revisões sistemáticas da literatura pelo JBI, para cada tipo de revisão há manuais que orientam o desenvolvimento das revisões, assim como instrumentos desenvolvidos para a avaliação crítica dos artigos, conforme tipo de RS. Sendo assim, optamos pelo desenvolvimento da revisão sistemática de efetividade, que é a indicada para responder a nossa pergunta de pesquisa (TUFANARU *et al.*, 2020).

A RS do tipo efetividade é uma metodologia rigorosa proposta para:

- a) identificar os estudos sobre um tema em questão, aplicando métodos explícitos e sistematizados de busca;
- b) avaliar a qualidade e validade desses estudos, assim como sua aplicabilidade no contexto em que as mudanças serão implementadas, para selecionar os estudos que fornecerão as evidências científicas;
- c) disponibilizar a sua síntese, com vistas a facilitar sua implementação na PBE (GREEN *et al.*, 2011).

Cada um desses momentos é planejado no protocolo da RS considerando critérios que os validam, para minimizar o viés e outorgar qualidade à metodologia. Devem-se registrar os procedimentos desenvolvidos em cada momento, para possibilitar que a RS seja reproduzida e conferida por outros pesquisadores, tornando-a uma (JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2008; NOBRE; BERNARDO, 2001).



### 3 OBJETIVOS

Os objetivos propostos para investigação estão apresentados a seguir.

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar as evidências disponíveis sobre intervenções no estilo de vida, terapias farmacológicas e abordagem cirúrgica para controle da síndrome metabólica e seu impacto sobre a diminuição da albuminúria.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar tratamentos farmacológicos existentes para tratamento da síndrome metabólica e seu impacto em diminuir a albuminúria;
- b) caracterizar os tratamentos não-farmacológicos existentes para tratamento da síndrome metabólica e seu impacto em diminuir a albuminúria;
- c) comparar a eficácia entre os tratamentos farmacológicos para controle da síndrome metabólica e diminuição da albuminúria;
- d) comparar a eficácia entre os tratamentos não farmacológicos para controle da síndrome metabólica e diminuição da albuminúria.

## 4 MÉTODO

Para realização da presente pesquisa, foram seguidos os protocolos que estão no decorrer desta seção.

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura do tipo efetividade, seguida por metanálise, sobre o impacto dos tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos para síndrome metabólica que apresentem diminuição da albuminúria e comparar a eficácia quando pertinente.

### 4.2 ETAPAS DA REVISÃO

A primeira fase consistiu na realização de uma busca preliminar em bases de dados que incluíram estudos de RS para verificar a existência de alguma revisão em andamento. Caso haja RS publicadas, o JBI recomenda a avaliação de três aspectos: se a RS foi realizada com estudos há mais de três anos; se os métodos utilizados refletem os mesmos critérios de interesse da sua temática; e, se existe uma lacuna específica em termos de população ou intervenção que tal RS não investigou (TUFANARU *et al.*, 2020). A partir das respostas a estas indagações é que o autor avaliará se a RS que pretende realizar trará conhecimento novo para a literatura científica (THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE, 2014). Desta forma, a primeira busca não identificou nenhuma revisão sistemática sendo conduzida neste tema.

O protocolo de revisão sistemática é importante e necessário para pré-definir os objetivos, métodos e relatórios da revisão, permitindo a transparência do processo. O protocolo deve detalhar os critérios que os revisores pretendem usar para incluir e excluir estudos e identificar os dados relevantes e como serão extraídos e apresentados. O protocolo apresenta, portanto, o plano para a revisão sistemática, sendo importante também para limitar a ocorrência de viés no relatório (PETERS *et al.*, 2020). O protocolo foi registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), o qual pode ser acessado através do link: [osf.io/g5b7a/](https://osf.io/g5b7a/).

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA)

(PAGE *et al.*, 2021). O JBI utiliza uma série de mnemônicos para diferentes tipos de perguntas de revisão (e pesquisa). Para a revisão sistemática de efetividade sugere-se que o mnemônico "PICO" seja usado para construir um título claro e significativo. O mnemônico PICO representa População (participantes), Intervenção (fenômeno de interesse), Comparador e Resultado (*Outcome*) (PETERS *et al.*, 2020).

O Center for Reviews and Dissemination (CRD) da University of York incorporou um novo elemento para a estratégia PICO, o Study Design, adicionando a letra S. Com isso, a PICO passou a utilizar o acrônimo PICOS para orientar as questões de pesquisa como elemento de um protocolo de RS. A justificativa de utilizar os elementos clássicos da questão crítica (PICO), juntamente com o desenho do estudo, está no fato de se determinar critérios de inclusão mais específicos para a seleção dos estudos (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007; UNIVERSITY OF YORK, 2009). Esta revisão utilizou o mnemônico PICO para a construção da pergunta de pesquisa, definição dos objetivos e construção da estratégia de busca.

A questão de pesquisa é o primeiro passo de uma revisão sistemática, e essa deve ser específica, de relevância científica e formulada de modo sistemático (NEEDLEMAN, 2002). A questão de pesquisa que norteou a presente RS foi: Qual a efetividade dos tratamentos clínicos, farmacológicos ou não farmacológicos disponíveis para pacientes com SM no controle (diminuição) da microalbuminúria (MA), albuminúria e proteinúria?

## 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

### 4.3.1 Participantes

Esta revisão considerou estudos realizados com pacientes adultos, a partir de 18 anos de idade, portadores de SM com microalbuminúria, albuminúria ou proteinúria. Este estudo considerou qualquer contexto de atendimento a pacientes com SM, como internação hospitalar ou atendimento ambulatorial e/ou domiciliar.

### 4.3.2 Intervenção

A presente revisão considerou estudos que utilizaram tratamento medicamentoso ou não medicamentoso para SM.

### 4.3.3 Comparador

O fator comparador incluiu estudos que não realizaram tratamento, ou utilizaram placebo para SM.

### 4.3.4 Resultado

A presente revisão considerou estudos que incluíram os seguintes desfechos: impacto das diferentes terapias para SM que impactam em diminuir a microalbuminúria; avaliada por meio da relação albumina creatinina na amostra isolada de urina, proteinúria, albuminúria ou microalbuminúria na urina de 24 horas.

A microalbuminúria foi inicialmente observada em pacientes diabéticos insulino dependentes e definida como sendo a excreção urinária de pequenas quantidades de albumina, insuficientes para serem detectadas pelos métodos habituais de dosagem de proteínas (VIBERTI *et al.*, 1982), ou seja, uma elevação subclínica da excreção urinária de albumina. Quantitativamente, a definição de microalbuminúria varia com o tipo de amostra coletada e com a forma de expressão dos resultados.

Considerou-se microalbuminúria a elevação persistente da excreção urinária de albumina entre 20 e 200µg/min em amostras minutadas de repouso (overnight) ou entre 30 e 300mg/24 horas em amostras de urina de 24 horas (BAKRIS, 2001). Alternativamente podem-se adotar valores de relação albumina/ creatinina em amostras isoladas entre 30 e 300mg/g ou 2,5 a 25mg/mmol (MOLITCH *et al.*, 2004).

Albuminúria é a elevação persistente da excreção urinária de albumina acima de 20 µg/min em amostras minutadas de repouso (overnight) ou acima de 30 mg/24 horas em amostras de urina de 24 horas (BAKRIS, 2001). Alternativamente podem-se adotar valores de relação albumina/ creatinina em amostras isoladas acima de 30 mg/g ou 2,5 mg/mmol (MOLITCH *et al.*, 2004).

## 4.4 TIPOS DE ESTUDO CONSIDERADOS

A presente revisão sistemática considerou estudos quantitativos que discutiram sobre terapêutica utilizada para SM e seu efeito sobre a diminuição da albuminúria em pacientes adultos. Não houve delimitação de idioma e a delimitação

de tempo abrangeu artigos publicados a partir de 2009, devido a melhor padronização de critérios diagnósticos de SM. Para os estudos quantitativos, considerou-se estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados controlados, ensaios clínicos controlados não randomizados, quasi-experimentais e antes e depois) e estudos observacionais (descritivos, de coorte, transversal, de casos e séries de casos). Para a literatura cinzenta foi utilizada a base de dados europeia *DART-Europe E-theses Portal*.

#### 4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca foi realizada em três etapas. Na primeira, as bases de dados secundários The JBI Library of Systematic Reviews, JBI CONECT+, Cochrane e PROSPERO foram consultadas com o intuito de verificar a existência de revisão sistemática prévia realizada que atendesse a pergunta de pesquisa elaborada. Não foram identificados RS recentes (últimos 10 anos) que abordavam a temática estudada ou que buscavam responder à pergunta de pesquisa.

Na segunda etapa foi feita uma busca com intuito de identificar estudos publicados e não publicados. As bases de dados utilizadas para pesquisa foram: Medline through PubMed (U.S. National Library of Medicine), Cochrane Library, Scopus e Embase. Os estudos não publicados foram buscados em *DART-Europe E-theses Portal*.

A estratégia PICOS que guiou a elaboração da pergunta norteadora da RS, serviu de base para o desenvolvimento das estratégias de busca, de modo que os termos sinônimos de cada componente da PICO foram combinados por meio do operador booleano OR e os componentes do acrônimo foram combinados com o operador booleano AND.

As palavras-chave e sinônimos identificados nos bancos de dados foram: (Albuminuria; microalbuminuria; proteinuria; metabolic syndrome; metabolic syndromes; metabolic syndrome X; insulin resistance syndrome X; metabolic X; dysmetabolic syndrome X; Reaven syndrome X; metabolic cardiovascular syndrome; cardiometabolic syndrome; cardiometabolic syndromes; therapeutics; therapeutical; therapeutically; therapeutics; therapeutic; therapies; therapy; therapy s; therapys; therapeutics; treatments; treatment e treatment s). A estratégia de busca foi

estabelecida com auxílio de uma bibliotecária e foi adaptada de acordo com a base de dados utilizada.

Na terceira etapa, a busca foi realizada nas listas de referências dos estudos selecionados para identificar estudos adicionais. As estratégias de busca para todas as bases de dados encontram-se detalhadas no Apêndice A.

#### 4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após as buscas, todos os registros identificados foram agrupados e enviados para Mendeley (Mendeley Ltd., Elsevier, Holanda) e todos os títulos em duplicidade foram removidos.

Os títulos e resumos foram examinados por dois revisores independentes, com base nos critérios de inclusão definidos para a revisão. Os estudos potencialmente relevantes foram recuperados na íntegra e os detalhes de suas citações foram importados para Mendeley (Mendeley Ltd., Elsevier, Holanda). Após a leitura dos títulos e resumos, os trabalhos foram selecionados para leitura do texto completo e sua análise foi avaliada em detalhes com base nos critérios de inclusão, também, por dois revisores independentes. As divergências ocorridas entre os revisores, em cada etapa do processo de seleção, foram solucionadas por um terceiro revisor.

#### 4.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram coletados/extraídos dos trabalhos incluídos na revisão por dois revisores independentes por meio de tabela Excel, com as seguintes informações: autor, local do estudo, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra (n), classificação de SM e albuminúria, limitações do estudo e resultados.

Para aqueles estudos em que houve dúvida quanto aos dados coletados, ou não houve clareza de alguma informação, os autores foram contactados por meio de e-mail.

#### 4.8 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Vinte e dois estudos foram submetidos a análise do rigor metodológico utilizando o JBI-SUMARI. A avaliação crítica dos estudos incluídos na RS foi realizada por dois revisores de forma independente, seguindo os instrumentos desenvolvidos pelo JBI de acordo com o desenho de cada estudo selecionado (ANEXO A).

As divergências que surgiram entre as revisoras foram resolvidas por meio de discussão e não houve necessidade de um terceiro revisor (MOOLA *et al.*, 2020).

Foram incluídos os estudos que obtiveram pontuação a partir de 70% dos itens avaliados, uma vez que o JBI deixa a critério do pesquisador a definição desta nota de corte para inclusão dos estudos (MOOLA *et al.*, 2020). Apenas um estudo foi excluído *nessa etapa*.

Foi utilizado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) na avaliação do conjunto das evidências, que é um sistema de graduação de recomendações e de avaliação de evidências, desenvolvido por um grupo colaborativo de peritos no assunto, com o objetivo de ser um sistema internacional comum, transparente e sensível para graduar a qualidade das evidências e a força das recomendações. Esse sistema é utilizado por diversas instituições de referência, estando entre elas a OMS, o CDC, Cochrane, o UpToDate (BRASIL, 2014; SCHÜNEMANN *et al.*, 2013) e o JBI (TUFANARU *et al.*, 2020).

O nível de evidência representa a qualidade da evidência científica disponível e define a confiança na informação utilizada, o que possibilita a definição de uma determinada recomendação (BRASIL, 2014). A qualidade da evidência para os principais resultados desta revisão sistemática com metanálise foi avaliada conforme sugerido pelo *GRADE working group* (GUYATT *et al.*, 2011), para obter o grau de recomendação das evidências foi utilizado o software Grade Pro GDT.

Foram considerados os seguintes pontos: limitações dos estudos (ex.: risco de viés); inconsistência do efeito; imprecisão das estimativas; efeito indireto; e, viés de publicação. Julgamentos sobre a qualidade da evidência (alta, moderada, baixa) foram justificados, documentados e incorporados no relato dos resultados de cada desfecho avaliado (SCHÜNEMANN *et al.*, 2013).

A força da recomendação considera o que podemos concluir sobre benefício e malefício de determinada recomendação. No sistema GRADE a força da recomendação para apoiar uma conduta é classificada como forte ou fraca. É definida

como forte quando as evidências disponíveis permitem concluir que os benefícios suplantam os malefícios. Quando as evidências permitem concluir que a conduta é claramente maléfica, a força da recomendação para evitar a conduta é também considerada forte. Contrariamente, quando a relação entre benefícios e riscos não é muito clara, a força da recomendação é considerada fraca (BRASIL, 2014; SCHÜNEMANN *et al.*, 2013).

É sempre importante observar a qualidade da evidência em que se baseia uma recomendação para adotar ou não adotar uma conduta na prática clínica, considerando que as fontes de informação variam de forma muito ampla em sua qualidade científica. No sistema GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo (BRASIL, 2014; SCHÜNEMANN *et al.*, 2013).

Quadro 1 – Grau de recomendação de acordo com GRADE

Nível	Definições	Implicações
<b>Alto</b>	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
<b>Moderado</b>	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
<b>Baixo</b>	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
<b>Muito baixo</b>	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Adaptado de Brasil (2014, p. 45).

#### 4.9 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para realização da síntese dos dados, eles foram organizados e apresentados em formato de tabela com o objetivo de responder às questões da presente revisão da literatura. Uma descrição narrativa dos dados foi desenvolvida para que seja possível identificar a síntese da evidência disponível sobre a temática. Foram



elaborados gráficos e tabelas contendo as informações relevantes sobre os achados. Os estudos que avaliaram estratégias comparáveis de tratamento e que apresentaram homogeneidade em seu delineamento metodológico foram combinados para realização da metanálise. A síntese quantitativa foi realizada a partir da verificação de homogeneidade clínica e metodológica dos estudos individuais para o desfecho dieta e exercícios. Foram incluídos aqueles que apresentaram homogeneidade em relação ao delineamento, às medidas de efeito e às características da amostra. A seguir foi realizada a metanálise.

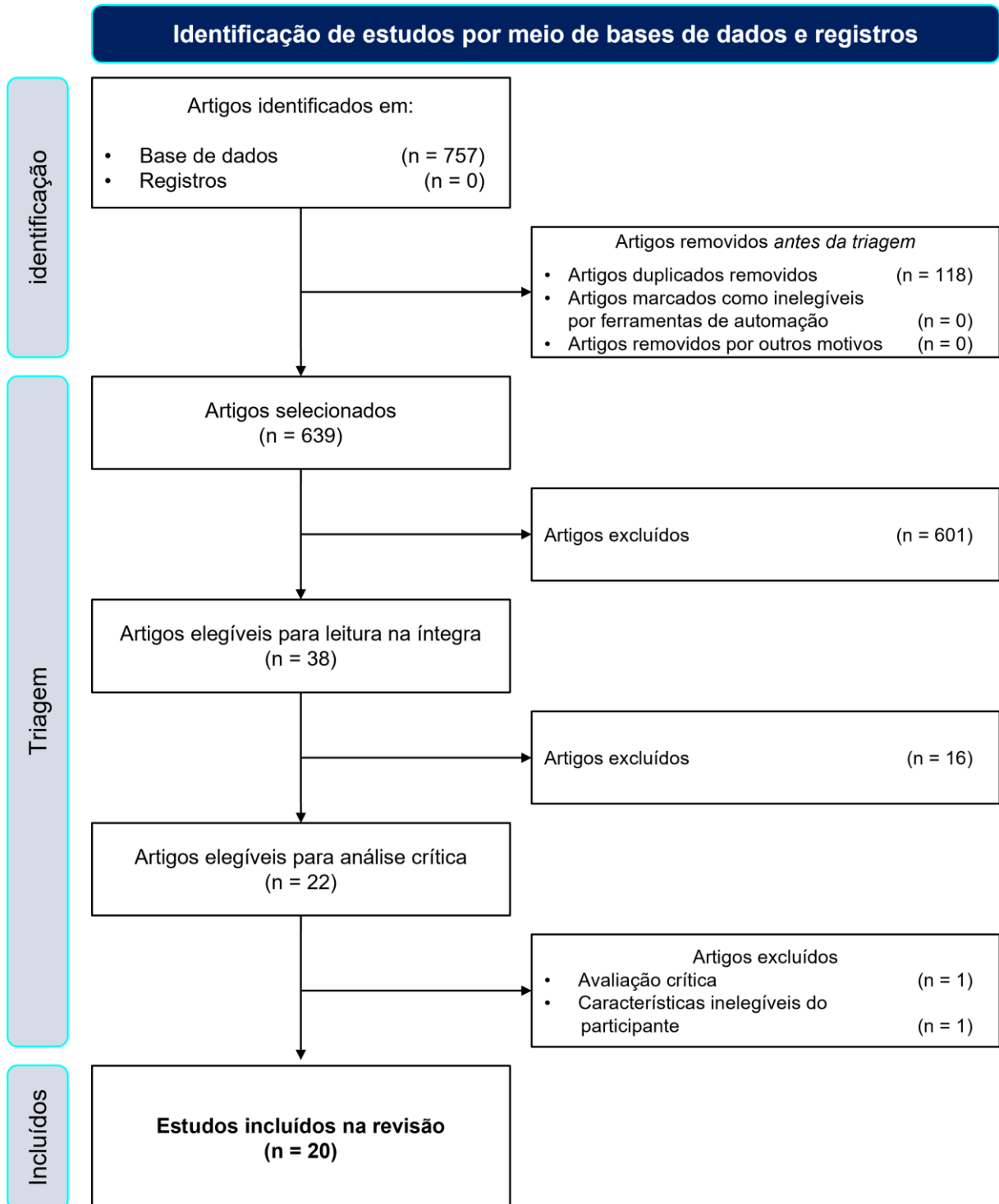
Para combinar os resultados contínuos dos estudos, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel e a diferença de médias padronizadas como medida de efeito. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo teste de Higgins ( $I^2$ ), sendo utilizados os pontos de cortes de  $I^2 \leq 40\%$ ,  $I^2$  entre 30 e 60%,  $I^2$  entre 50% e 90% e  $I^2$  entre 75% e 100% (Higgins, 2019). A interpretação do resultado do teste estatístico  $I^2$  considerou, ainda, a magnitude e a direção do efeito. O viés de publicação não foi avaliado em razão da quantidade de estudos incluídos. Gerou-se gráfico de *forest plot* para apresentar os resultados. Os procedimentos de metanálise foram realizados com o software Cochrane Review Manager (RevMan, versão 5.4.1).

## 5 RESULTADOS

Foram recuperados um total de 757 estudos na estratégia de busca adotada nesta revisão (APÊNDICE A). Após a remoção de 118 artigos duplicados e 601 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão previamente determinados por meio da leitura do título e abstract, um total de 38 estudos foram considerados elegíveis para a leitura na íntegra. Desses, 16 foram descartados por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

Após busca manual nas referências dos artigos incluídos para a revisão, não foram adicionados novos artigos, totalizando 22 artigos incluídos na presente revisão, sendo um excluído na análise qualitativa e um na análise final pela população avaliada não preencher os critérios de inclusão da presente RS, perfazendo um total de 20 artigos. No Fluxograma 1 encontra-se o desenvolvimento para seleção dos artigos.

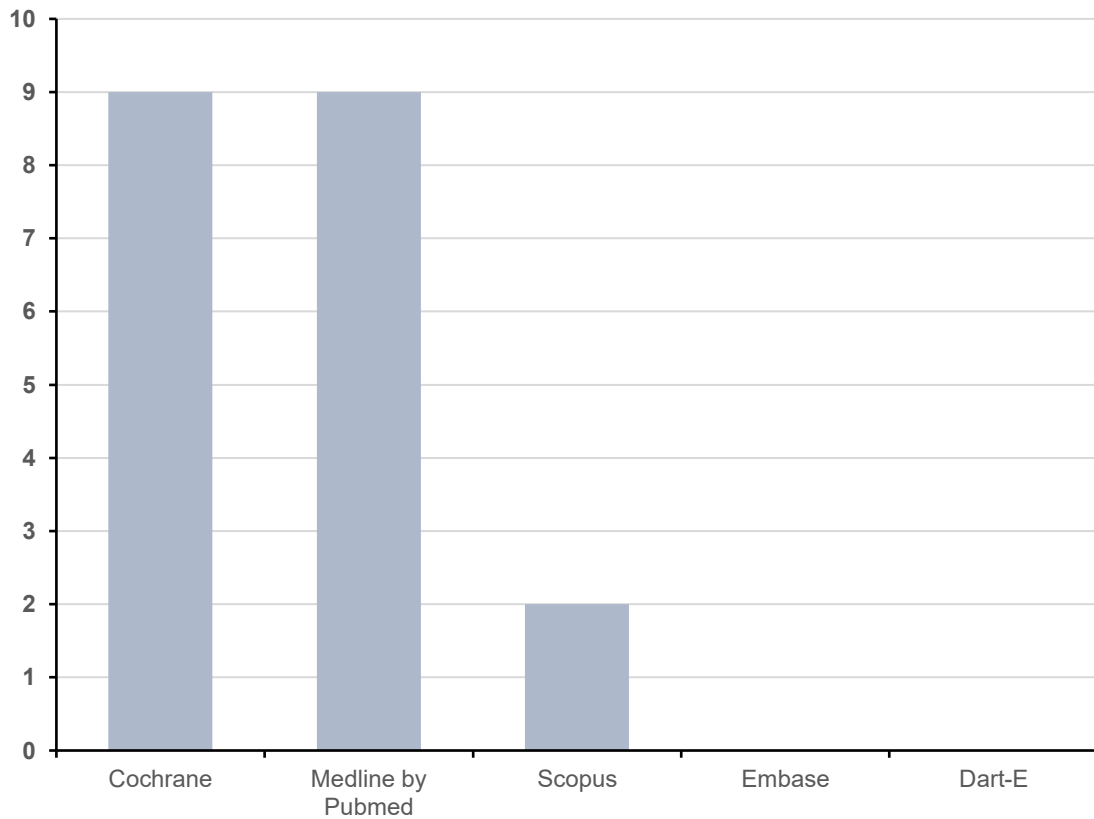
Fluxograma 1 – Diagrama PRISMA dos estudos selecionados



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Ao final da análise dos artigos, foram selecionados nove (45%) artigos provenientes da busca realizada no Medline by PubMed, as informações provenientes dos artigos encontrados por bases de dados estão no Gráfico 1.

Gráfico 1 – Número de artigos por base de dados



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

## 5.1 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram avaliados 13 ECCR, dois estudos observacionais, dois estudos de caso controle, dois estudos quase experimentais e dois estudos de coorte. Na análise de risco de viés foi excluído um estudo por não apresentar pontuação superior a 70% dos itens avaliados. A avaliação de risco de viés mostrou que, entre os artigos incluídos, oito estudos respeitaram todos os critérios do JBI (100%) para um estudo de boa qualidade (Quadro 2).

Quadro 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos artigos

continua

Estudo Analítico Transversal												
Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8			Total %	
Kota <i>et al.</i> (2011)	S	S	S	S	N/A	N/A	S	S			100,0	
Suzuki <i>et al.</i> (2012)	S	S	S	S	N/A	N/A	S	S			100,0	
Estudo de Caso Controle												
Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Total %	
Yagi. <i>et al.</i> (2010)	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	80,0	
Yamamoto-Kabasawa <i>et al.</i> (2015)	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	80,0	
Estudo de Coorte												
Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Total %
Ezequiel <i>et al.</i> (2012)	S	S	S	N/A	N/A	S	S	S	S	N/A	S	100,0
Straznicky <i>et al.</i> (2011)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N/A	S	90,9

continuação

Estudo Quasi-Experimental														
Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Total %
Lovisi <i>et al.</i> (2011)	S	S	N	S	S	S	S	S	S					88,8
Shishido <i>et al.</i> (2011)	S	N	S	S	S	U	N	N	S					66,6
Ensaio Clínico Randomizado Controlado														
Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Total %
Balducci <i>et al.</i> (2010)	U	S	S	N/A	N/A	N/A	S	S	S	S	S	S	S	92,3
Haller <i>et al.</i> (2011)	S	S	S	S	S	U	S	S	S	S	S	S	S	92,3
Kato <i>et al.</i> (2011)	S	S	S	S	U	U	S	S	S	S	S	S	S	84,6
Martinez-Martin <i>et al.</i> (2011)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100,0
Seligman <i>et al.</i> (2011)	S	N/A	S	N/A	N/A	N/A	S	S	S	S	S	S	S	100,0
Márin <i>et al.</i> (2012)	U	S	S	S	S	U	S	S	S	S	S	S	S	84,6
Dall' Alba <i>et al.</i> (2013)	S	S	S	S	U	U	S	S	S	S	S	S	S	84,6
Beddhu <i>et al.</i> (2016)	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	92,3

conclusão

Citação	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Total %
Wang <i>et al.</i> , (2013)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100,0
Chaiyasoot <i>et al.</i> (2018)	S	S	S	S	S	U	S	S	S	S	S	S	S	92,3
Tian-zhan <i>et al.</i> , (2019)	S	S	S	S	U	U	S	S	S	S	S	S	S	84,6
Vahid <i>et al.</i> (2019)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100,0
Ferreira <i>et al.</i> , (2020)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	100,0

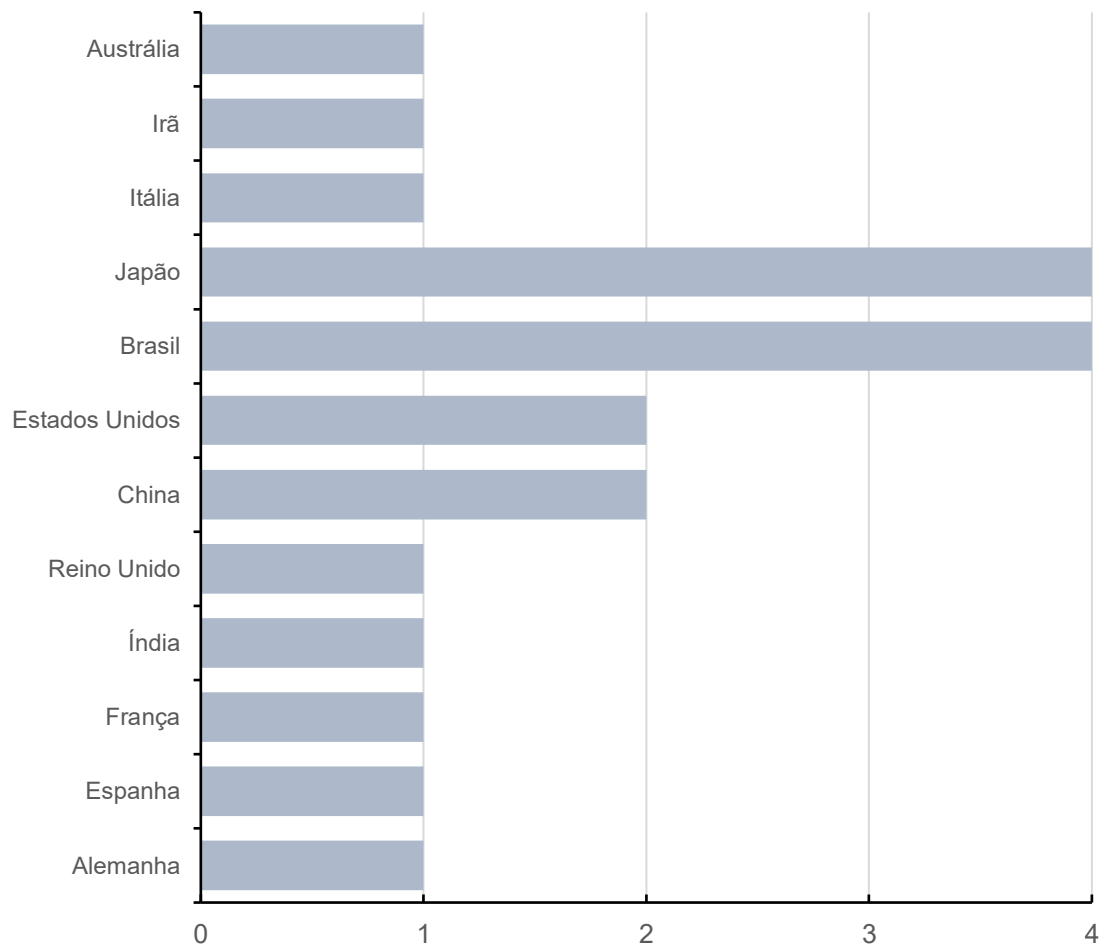
Legenda: S – Sim; N – Não; N/A – Não se Aplica; U – *unclear* (não está claro)

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos incluídos foram publicados, em sua maioria, em língua inglesa (n:18, 90, %), sendo dois (10%) em português. As publicações foram procedentes de 12 países diferentes como mostrado no Gráfico 2.

Gráfico 2 – Artigos publicados de acordo com o país de origem

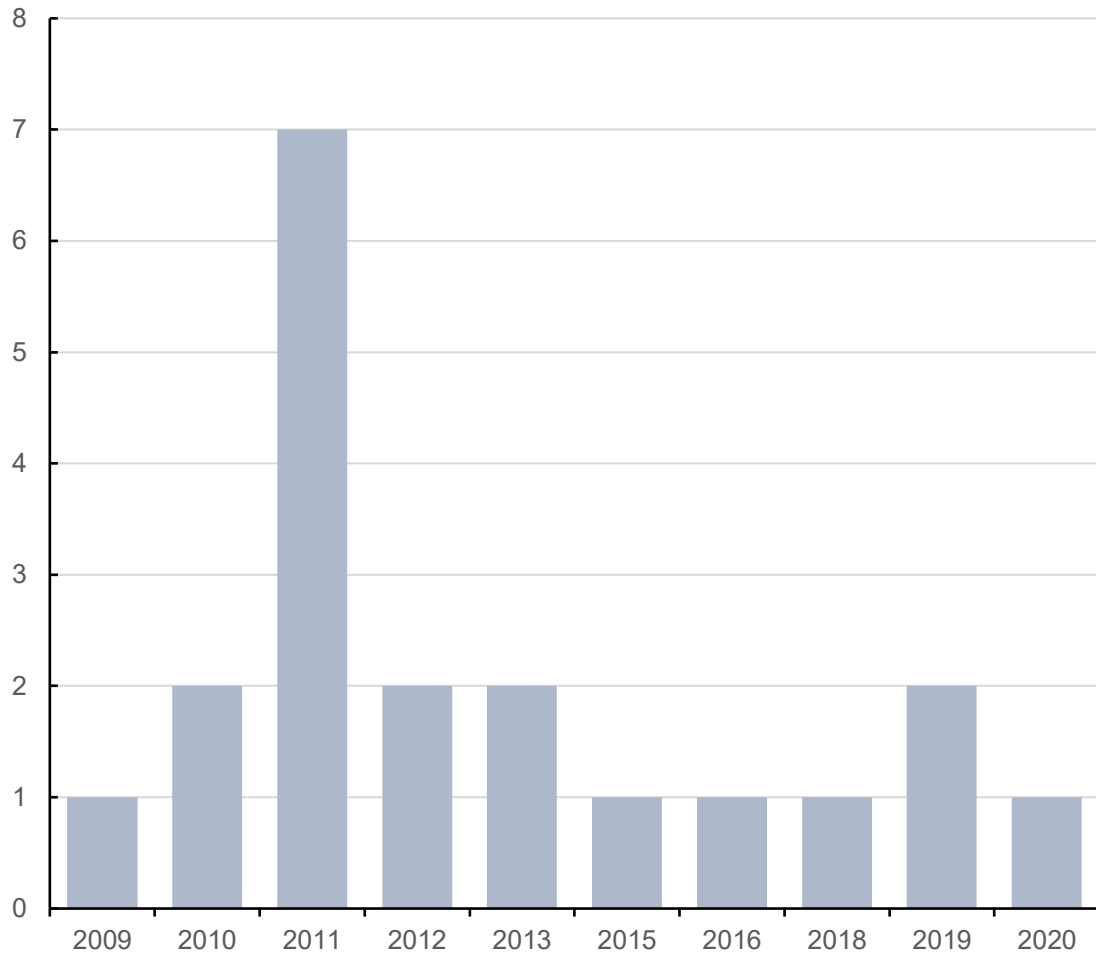


Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Um total de cinco (25%) publicações foram recentes e feitas nos últimos cinco anos (2016-2021) como destacado no Gráfico 3.



Gráfico 3 – Ano de publicação dos artigos selecionados



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Com relação aos tipos de estudos, verificou-se, principalmente, estudos clínicos controlados e randomizados - ECCR (n:13, 65%), que incluíram o controle da albuminúria no contexto de SM como objetivo.

No Quadro 3 estão os estudos incluídos na presente revisão e suas principais características.

### Quadro 3 – Características dos estudos incluídos

continua

Estudo	Autor, ano, local de realização, n e país de origem	Título do artigo	Objetivo do estudo	Achados gerais resumidos
E1.	Yamamoto-Kabasawa <i>et al.</i> (2015) Niigata Institute for Health and Sports Medicine n: 104 País: Japão	Benefits of a 12-week lifestyle modification program including diet and combined aerobic and resistance exercise on albuminuria in diabetic and non-diabetic Japanese populations	Investigar benefícios e segurança de um programa de modificação do estilo de vida de 12 semanas, incluindo dieta, exercícios aeróbicos e de resistência combinados para reduzir a albuminúria.	Após treinamento aeróbico e de resistência a UACR foi reduzida significativamente associada à diminuição da glicemia de jejum no grupo de SM e diminuição da PAS no grupo HAS.
E2.	Ezequiel <i>et al.</i> (2012) Universidade Federal de Juiz de Fora / Departamento de nefrologia n: 35 País: Brasil	Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome	Investigar o impacto da redução do peso corporal na excreção urinária de albumina e na depuração da creatinina em indivíduos obesos com SM.	Grupo que perdeu peso apresentou melhora do perfil lipídico, redução da excreção urinária de albumina e redução significativa da depuração da creatinina. O grupo que não perdeu peso não observou melhora
E3.	Seligman <i>et al.</i> (2011) Universidade Federal do Rio Grande do Sul n: 75 País: Brasil	Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial	Avaliar os efeitos metabólicos e vasculares das intervenções no estilo de vida envolvendo uma dieta saudável e um regime de exercícios de intensidade moderada ou alta em indivíduos não diabéticos com SM.	Tanto a dieta associada a exercício de alta ou baixa intensidade melhoraram os parâmetros metabólicos avaliados de forma semelhante (FMD, PA, MC, CC, fator de crescimento-1 semelhante a insulina, avaliação do modelo de homeostase da resistência à insulina, insulina, glicose, excreção urinária de albumina e perfis lipídicos).
E4.	Martinez-Martin <i>et al.</i> (2011) Outpatient Hypertension Clinic, Hospital Universitario Dr. Negrin, Barranco de la Ballena, Las Palmas de Gran Canaria, Spain n: 92 País: Espanha	Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study	Estudar os efeitos do tratamento com olmesartan/anlodipina e olmesartan/hidroclorotiazida em parâmetros inflamatórios e metabólicos em não diabéticos, hipertensos com SM.	A PA e a albuminúria diminuíram significativamente em ambos os grupos, sem diferenças entre eles.

continuação

Estudo	Autor, ano, local de realização, n e país de origem	Título do artigo	Objetivo do estudo	Achados gerais resumidos
E5.	<p>Wang <i>et al.</i> (2013)</p> <p>Department of Endocrinology at Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, and the Department of Integrative Medicine at Huashan Hospital, Fudan University</p> <p>n: 60</p> <p>País: China</p>	<p>Effects of Chinese herbal medicine Yiqi Huaju Qingli Formula in metabolic syndrome patients with microalbuminuria: a randomized placebo-controlled trial</p>	<p>Investigar a eficácia da fórmula de ervas Yiqi Huaju Qingli em pacientes com SM e MA, associado a rotina de tratamento medicamentoso ocidental.</p>	<p>O tratamento com erva chinesa diminuiu significativamente o IMC, CC e relação cintura-quadril.</p> <p>Ambos os grupos tiveram diminuições significativas na glicemia de jejum e pós prandial, HbA1c, HOMA-IR, MA e UACR, com o tratamento de CHF mostrando melhores efeitos sobre estes parâmetros comparados com o placebo.</p>
E6.	<p>Straznicky <i>et al.</i> (2011)</p> <p>Baker IDI Heart &amp; Diabetes Institute, Melbourne, Victoria, Australia</p> <p>n: 38</p> <p>País: Austrália</p>	<p>Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals</p>	<p>Avaliar os efeitos da mudança no estilo de vida (perda de peso) em parâmetros renais e metabólicos, mediadores neuroadrenérgicos e hemodinâmicos de lesão renal.</p>	<p>A albuminúria e o peso diminuíram da mesma forma no grupo dieta DASH modificada isolada quanto associada a exercício.</p>
E7.	<p>Balducci <i>et al.</i> (2010)</p> <p>Division of Diabetes, Sant'Andrea Hospital, and Department of Clinical Sciences, "La Sapienza" University, Rome, Italy</p> <p>n:82</p> <p>País: Itália</p>	<p>Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss</p>	<p>Investigar o efeito de diferentes modalidades de exercícios na PCR e outros marcadores inflamatórios em pacientes com DM2 e SM.</p>	<p>A albuminúria, PCR, VO<sub>2</sub> máx, HOMA-IR, HDLc, leptina, resistina e a IL-6 e CC melhoraram no grupo de aeróbico de alta intensidade e no grupo de aeróbico associado a exercício de resistência. Não houve melhora significativa no grupo de aeróbico com baixa intensidade nem no controle sedentário.</p> <p>A melhora da albuminúria foi acompanhada de melhora da HbA1C, diminuição de IL- 1b, TNF-a e IF-g e aumento de ILs anti-inflamatórias 4 e 10 apenas no grupo de exercício aeróbico associado à de resistência.</p>

continuação

Estudo	Autor, ano, local de realização, n e país de origem	Título do artigo	Objetivo do estudo	Achados gerais resumidos
E8.	Vahid <i>et al.</i> (2019) n: 30 País: Irã	Effect of Capparis spinosa extract on metabolic parameters in patients with type-2 diabetes: A randomized controlled trial	Investigar a segurança e eficácia de <i>C. spinosa</i> oxymel na glicemia, perfil lipídico e outros índices diagnósticos de SM em pacientes com DM 2 mal controlado.	Não houve alterações significativas nos valores de creatinina, microalbuminúria, AST, ALT e ALP após o tratamento com <i>C. spinosa</i> apesar da perda de peso e melhora no IMC.
E9.	Lovisi <i>et al.</i> (2011) Universidade Federal de Juiz de Fora n: 19 País: Brasil	Espironolactone improves flow-mediated vasodilatation in subjects with the metabolic syndrome	Avaliar o bloqueio da aldosterona sobre a VDFM e sobre parâmetros renais e metabólicos em indivíduos com SM.	O uso da espironolactona levou ao aumento da VDFM e do HDLc, com redução não significativa da PAS e PAD.  A MA apresentou tendência à redução: MA (mg/24 horas): pré: 28,1 ± 45,67; pós uso de espironolactona 18,7 ± 34,23 (p = 0,050).
E10.	Yagi <i>et al.</i> (2010) Department of Cardiovascular Medicine of Tokushima University Hospital, Japan n: 76 País: Japão	Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia	Investigar se Ezetimibe tem efeitos benéficos em alterações metabólicas e/ou insuficiência renal em pacientes com hipercolesterolemia.	O uso do Ezetimibe levou a diminuição dos níveis de LDLc e fatores relacionados à SM (peso corporal, CC, PA, HOMA-IR e a excreção urinária de albumina). Diminuiu o nível de PCR, TNF- $\alpha$ , a excreção urinária de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (parâmetro de estresse oxidativo) e aumentou a excreção urinária de nitrato e nitrito.
E11.	Kota <i>et al.</i> (2011) Department of Laparoscopic Surgery, Kirloskar Hospital, Hyderabad, India n: 38 País: Índia	Remission of type 2 diabetes mellitus by ileal interposition with sleeve gastrectomy	Determinar o impacto da cirurgia bariátrica no controle glicêmico e nas anormalidades metabólicas associadas ao DM2.	Após cirurgia bariátrica, todos os pacientes perderam peso e melhoraram a glicemia em jejum, pós-prandial e HbA1C. 47% tiveram remissão do DM e 90% da HAS.  A MA apresentou tendência de declínio no pós-operatório

continuação

Estudo	Autor, ano, local de realização, n e país de origem	Título do artigo	Objetivo do estudo	Achados gerais resumidos
E12.	<p>Ferreira <i>et al.</i> (2020)</p> <p>Centre d'Investigations Cliniques Plurithématique Inserm, Université de Lorraine, Nancy, France</p> <p>n: 5740</p> <p>País: França</p>	<p>Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME trial</p>	<p>Estudar as características, os resultados cardiorenais e o efeito da empagliflozina em pacientes com SM inscritos no estudo EMPA-REG OUTCOME.</p>	<p>UACR foi reduzido em pacientes com SM, enquanto naqueles sem SM, não ocorreu mudança ao longo do tempo.</p> <p>No grupo placebo, os pacientes com SM tiveram um risco maior de morte CV, hospitalização por insuficiência cardíaca e novo ou agravamento da nefropatia.</p>
E13.	<p>Tian-zhan <i>et al.</i> (2019)</p> <p>Hospital of Integrated Traditional Chinese Western Medicine in Yueyang, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine</p> <p>n: 100</p> <p>País: China</p>	<p>Synergistic effects of Yiqi Huazhuo Gushen herbal formula and valsartan on metabolic syndrome complicated with microalbuminuria</p>	<p>Estudar os efeitos de uma combinação da fórmula de Yiqi Huazhuo Gushen e valsartan em pacientes com SM complicada com MA.</p>	<p>O grupo que utilizou a fórmula apresentou melhora significativa nos níveis de MA, UACR, 24hTP e <math>\beta</math>2 microglobulina urinária, IMC, RCQ, PAS, PAM, FPG, 2hPPG, HbA1c e HOMA-IR e TGE. A melhora na MA foi significativa tanto em comparação com pré-tratamento quanto em comparação com o grupo controle</p> <p>Em comparação com 10% nos controles, a conversão negativa de MA atingiu 28% no grupo com fitoterápico.</p>
E14.	<p>Chaiyasoot <i>et al.</i> (2018)</p> <p>Centre of Nutrition Support, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok</p> <p>n: 86</p> <p>País: Londres</p>	<p>Evaluation of a 12-week lifestyle education intervention with or without partial meal replacement in Thai adults with obesity and metabolic syndrome: a randomised trial</p>	<p>Avaliar o efeito de intervenção em mudança no estilo de vida sozinha ou com dieta em adultos tailandeses obesos com SM.</p>	<p>Ambos os grupos exibiram um percentual de perda de peso estatisticamente significativo e a maior % foi observada no grupo em que a mudança no estilo de vida foi associada à dieta.</p> <p>Não houve mudanças significativas na MA apesar da perda de peso, melhora no perfil glicêmico e na PA.</p>

continuação

Estudo	Autor, ano, local de realização, n e país de origem	Título do artigo	Objetivo do estudo	Achados gerais resumidos
E15.	<p>Beddhu <i>et al.</i> (2016)</p> <p>University of Utah Health Sciences Clinics and the affiliated Department of Veterans Affairs Medical Center</p> <p>n: 76</p> <p>País: Estados Unidos da América</p>	<p>A randomized controlled trial of the effects of febuxostat therapy on adipokines and markers of kidney fibrosis in asymptomatic hyperuricemic patients with diabetic nephropathy</p>	<p>Examinar se a redução do AU plasmático com febuxostate, afeta o estresse oxidativo do tecido adiposo, adipocinas e marcadores de inflamação sistêmica ou fibrose renal.</p>	<p>Não teve efeitos significativos na UAUC, apesar de diminuir a TFG e o AU.</p>
E16.	<p>Suzuki <i>et al.</i> (2012)</p> <p>Saitama Medical University multiêntrico</p> <p>n: 77</p> <p>País: Japão</p>	<p>Eplerenone, an aldosterone blocker, is more effective in reducing blood pressure in patients with, than without, metabolic syndrome</p>	<p>Avaliar efeitos adicionais ao controle pressórico da Esplerenona (EP) em pacientes com SM.</p>	<p>A PA foi reduzida nos dois grupos, sem diferença entre eles.</p> <p>EP diminuiu significativamente a albuminúria em pacientes com SM, mas não em pacientes sem SM.</p>
E17.	<p>Mårin <i>et al.</i> (2012)</p> <p>Department of Clinical Chemistry, Sahlgrenska University Hospital</p> <p>n:72</p> <p>País: Estados Unidos da América</p>	<p>The effect of modified-release ketoconazole on insulin resistance in patients with severe metabolic syndrome</p>	<p>Estabelecer o efeito do cetoconazol, na resistência à insulina e parâmetros relacionados à SM e estabelecer uma dose adequada para investigação posterior.</p>	<p>Não houve redução na microalbuminúria apesar da melhora no perfil glicêmico e na PA.</p>
E18.	<p>Dall'Alba <i>et al.</i> (2013)</p> <p>Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul</p> <p>n: 44</p> <p>País: Brasil</p>	<p>Improvement of the metabolic syndrome profile by soluble fibre - guar gum - in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial</p>	<p>Avaliar os efeitos da goma de fibra solúvel de guar parcialmente hidrolisado (PHGG) na SM e nos fatores de risco CV em pacientes com DM2.</p>	<p>No grupo que utilizou a goma guar houve redução da CC, HbA1c, albuminúria em 24h e os ácidos graxos trans séricos</p> <p>A única mudança no grupo de controle foi a redução de peso.</p> <p>Outros componentes da SM (PA, TG, HDLc, glicemia de jejum, CT, LDLc, PCR e endotelina-1) não se alteraram em nenhum dos dois grupos.</p>

conclusão

Estudo	Autor, ano, local de realização, n e país de origem	Título do artigo	Objetivo do estudo	Achados gerais resumidos
E19.	Kato <i>et al.</i> (2011) Division of Endocrinology and Metabolism Department of Internal Medicine Fujita Health University School of Medicine n: 46 País: Japão	Comparison of efficacy of pitavastatin and colestimide in Japanese patients with diabetes mellitus complicated by hyperlipidemia and metabolic syndrome	Comparar a eficácia entre pitavastatina e colestimida em pacientes com DM complicado com hiperlipidemia e SM.	Pitavastatina: reduziu o LDLc e TG, porém sem alteração na albuminúria Colestimida: reduziu significativamente a CC, IMC, LDLc, HbA1c, glicemia de jejum e pós prandial, HOMA-R, PCR e albumina urinária.
E20.	Haller <i>et al.</i> (2011) multicêntrico n: 3631 País: Alemanha	Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes	Investigar se o tratamento com Olmesartan atrasaria ou preveniria a ocorrência de MA em pacientes com DM 2 e normoalbuminúria.	A PA alvo (<130/80 mm Hg) foi alcançada em quase 80% dos pacientes tomando olmesartana e 71% tomando placebo. A MA se desenvolveu em 8,2% dos pacientes no grupo de olmesartana (178 de 2.160 pacientes que puderam ser avaliados) e 9,8% no grupo placebo (210 de 2.139); o tempo para o início da microalbuminúria foi aumentado em 23% com olmesartana (RR: 0,77; intervalo de confiança de 95%, 0,63 a 0,94; P: 0,01).

Legenda: PA – pressão arterial; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; HAS – hipertensão arterial sistêmica; SM – síndrome metabólica; CC – circunferência de cintura; IMC – índice de massa corpórea; HbA1c – hemoglobina glicada; MA – microalbuminúria; UACR – relação albumina/creatinina na amostra isolada de urina; DRC – doença renal crônica; TFG – taxa de filtração glomerular; DM2 – diabetes tipo 2; DM – diabetes mellitus; TFGe – taxa de filtração glomerular estimada; CV – cardiovascular; PCR – proteína C reativa; 2-hPPG – glicose 2h pós prandial; HOMA-IR – modelo de avaliação da homeostase - resistência à insulina; TG – triglicérido; HDLc – lipoproteína de alta densidade colesterol; LDLc – lipoproteína de baixa densidade colesterol; CT – colesterol total; IDF – International Diabetes Federation; IL – interleucina; IL-6 – interleucina-6; IL- 1b – interleucina-1b TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; IF-g – interferon-g; VDFM – vasodilatação fluxo mediada; OMS – Organização Mundial da Saúde; AU – ácido úrico; EP – Esplerenona; PHGG – goma de fibra solúvel de guar parcialmente hidrolisado; BRA – bloqueador do receptor de angiotensina; PRA – atividade de renina plasmática; MNSA – atividade nervosa simpática muscular; FMD – vasodilatação fluxo-mediada.

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

De acordo com os estudos analisados, as definições de SM utilizadas foram: NCEP-ATP III e NCEP-ATP III (EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS, 2001) modificado de acordo com a Força-Tarefa Internacional de Obesidade critérios de obesidade central para a Ásia (JAMES, P. T. *et al.*, 2001), OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999), IDF (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005), Harmonização (ALBERTI *et al.*, 2009), Joint Committee for Developing Chinese Guidelines on Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults, Chinese Guidelines for Management of Dyslipidemia in Adults, Committee of Criteria for Metabolic Syndrome in Japan, Examination Committee for Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria: Japanese Metabolic Syndrome Diagnostic Criteria (JOINT COMMITTEE FOR DEVELOPING CHINESE GUIDELINES ON PREVENTION AND TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN ADULTS, 2007), sendo que a mais utilizada foi a NCEP-ATP III (n:7, 35%; E1, E4, E5, E8, E10, E11 e E22), sendo um deles adaptado à população estudada (4,76%, E1). Entre os artigos selecionados, três (15%, E12, E13 e E17) não apresentaram classificação de SM pois avaliaram os componentes da SM separadamente.

As definições de albuminúria utilizadas pelos artigos selecionados para a presente revisão foram: UAUC (relação albumina creatinina na amostra de urina isolada), albuminúria na amostra isolada de urina em repouso (UEA) e albuminúria ou MA medida na urina de 24h, sendo que um dos artigos selecionados utilizou tanto a avaliação de albuminúria na urina de 24h quanto a relação UAUC (E6).

A definição de albuminúria mais comumente utilizada foi baseada na relação UAUC na amostra isolada de urina que classifica a albuminúria em valores superiores a 30 mg/g ou 2,5 mg/mmol (MOLITCH *et al.*, 2004) (n:11, 55%; E1, E6, E7, E9, E10, E12, E14, E15, E17, E18 e E22), seguida pela albuminúria na urina de 24h, definida como a excreção urinária de albumina acima de 30 mg/24 h (BAKRIS, 2001) (n: 07, 35%; E4, E7, E8, E11, E13, E19 e E20). Um artigo avaliou a albuminúria tanto pela amostra isolada de urina calculando a relação UAUC quanto na urina de 24h (n:01, 5%, E7).



### 5.3 MUDANÇA DE ESTILO DE VIDA (DIETA + ATIVIDADE FÍSICA) E DIMINUIÇÃO DA ALBUMINÚRIA NA SÍNDROME METABÓLICA

Neste tópico foram considerados aqueles estudos que avaliaram o efeito da mudança de estilo de vida sobre a albuminúria em um contexto de SM. Dos 20 artigos selecionados, seis (30%) analisaram alterações no estilo de vida, como dieta ou exercício físico para controle de albuminúria em um contexto de SM. Os estudos selecionados avaliaram:

- a) dieta + exercício físico (antes e depois da intervenção) (E1)
- b) dieta com redução de peso *versus* sem redução de peso (E2)
- c) dieta *versus* dieta + exercício *versus* controle (E3)
- d) dieta DASH *versus* dieta DASH + exercício *versus* controle (E6)
- e) atividade física aeróbia de baixa intensidade *versus* atividade física aeróbia de alta intensidade *versus* aeróbico + resistência *versus* sedentário (E7)
- f) mudança no estilo de vida *versus* mudança no estilo de vida + dieta (E14).

Dos seis artigos que avaliaram mudanças no estilo de vida para controle de albuminúria, um (16,6%; E14) não obteve resultado positivo sobre a albuminúria nem quando comparado com o grupo onde a mudança no estilo de vida foi associada a dieta, nem quando se comparou a pré com a pós mudança nos hábitos. Cinco estudos (83,3%; E1, E2, E3, E6 e E7) apresentaram diminuição da albuminúria com a intervenção como apresentado no Quadro 4.

Quadro 4 – Resultado numérico das mudanças no estilo de vida sobre a albuminúria

continua

Estudo	Follow up	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	Grupo 4
E1 Yamamoto-Kabasawa et al. (2015)	coorte	pré-dieta + exercício		pós-dieta + exercício			
		n = 104		n = 104			
	follow up de 12 semanas	média de albuminúria mg em 24 h	DP	média de albuminúria mg em 24 h	DP		

conclusão

Estudo	Follow up	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
<b>E2</b> Ezequiel et al. (2012)	coorte	sem intervenção		dieta					
	follow up de 12 semanas	n = 21		n = 14					
		média de albuminúria mg em 24 h	DP	média de albuminúria mg em 24 h	DP				
		78	(± 86)	9,5	(± 6,1)				
<b>E3</b> Seligman et al. (2011)	ECCR	G1 = sem intervenção		G2 = dieta hipocalórica + exercício (cicloergometro + caminhada)		G3 = dieta hipocalórica + exercício (cicloergometro + caminhada)			
	follow up de 12 semanas	n = 13		n = 22		n = 24			
		mediana UEA mg/dL	interquartil range	mediana UEA mg/dL	interquartil range	mediana UEA mg/dL	interquartil range		
		3,7	1,0 – 90,1	4,8	1,0 – 46	5,9	1,0 – 53		
<b>E6</b> Straznicky et al. (2011)	coorte	G1 = sedentário sem dieta		G2 = dieta DASH modificada		G3 = dieta DASH modificada + exercício			
	follow up de 12 semanas	n = 8		n = 8		n = 8			
		MA na urina 24h em mg/24h	DP	MA na urina 24h em mg/24h	DP	MA na urina 24h em mg/24h	DP		
		18	-11,31	16	-22,56	15	-11		
<b>E8</b> Balducci et al. (2010)	ECCR	G1 = sedentário		exercício aeróbico de baixa intensidade		exercício aeróbico de alta intensidade		exercício aeróbico + resistência	
	follow up de 12 semanas	n = 20		n = 20		n = 20		n = 20	
		mediana UAUC em mg/g	interquartil range	mediana UAUC em mg/g	interquartil range	mediana UAUC em mg/g	interquartil range	mediana UAUC em mg/g	interquartil range
		9,9	5,2 – 13,7	11,3	7,4 – 22,1	11,1	7,3 – 17,3	7,7	5,6 – 18,6

Legenda: DP – Desvio Padrão; ECCR – Estudo Clínico Controlado Randomizado; MA – microalbuminúria;

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Dentre os estudos avaliados nesta categoria, um analisou dieta de forma isolada para controle de albuminúria (16,6%; Estudos E4), que apresentou diminuição da albuminúria.

No E4 foi avaliada a dieta hipocalórica, apresentando redução da albuminúria apenas naquele grupo onde a população estudada perdeu peso. Os valores de albuminúria na urina de 24h em mg/24h pré intervenção foram de 162,5 mg/24h (0,8

– 292,0) e pós dieta hipocalórica com perda de peso passou para: 10,4 mg/24 h (1,6 – 22,4), com um  $p < 0,001$ .

Um estudo (E7) que avaliou o impacto de diferentes tipos de exercício físico e a influência para a diminuição da albuminúria, apresentando resultado promissor na diminuição da albuminúria em dois dos três grupos. O primeiro grupo que apresentou redução da albuminúria foi aquele que realizou atividade física aeróbia de alta intensidade (valores da UAUC em mg/g: Pré: 11,9 (DP:  $8,5 \pm 18,5$ ); após 3 meses: 6,1 ( $4,9 \pm 15,0$ ); após 6 meses: 7,5 ( $5,9 \pm 11,4$ ); após 9 meses: 8,5 ( $5,8 \pm 13,6$ ); após 12 meses: 11,1 ( $7,3 \pm 17,3$ );  $p < 0,0011$ ). O segundo grupo que apresentou redução da albuminúria foi aquele em que foi realizado exercício aeróbico com exercício de resistência (valores da UAUC em mg/g: Pré: 11,7 mg/g ( $7,3 \pm 39,5$ ); após 3 meses: 8,1 ( $5,8 \pm 15,0$ ); após 6 meses: 11,6 ( $7,0 \pm 17,8$ ); após 12 meses: 7,7 ( $5,6 \pm 18,6$ );  $p < 0,0446$ ). A atividade física aeróbica de baixa intensidade não demonstrou alteração na albuminúria.

#### 5.4 FÁRMACOS (TRADICIONAIS E FITOTERÁPICOS) E DIMINUIÇÃO DA ALBUMINÚRIA NA SÍNDROME METABÓLICA

Neste capítulo foram considerados aqueles estudos que utilizaram qualquer tipo de medicação para controle de albuminúria. Dos 20 artigos selecionados, 13 (65%) analisaram algum fármaco ou fitoterápico para controle de albuminúria em um contexto de SM. Os estudos que utilizaram fármacos analisaram:

- a) Olmesartan *versus* placebo (E20);
- b) Cetoconazol *versus* placebo (E17);
- c) Ezetimibe *versus* placebo (E10);
- d) Empaglifozina *versus* placebo (E12);
- e) Febuxostate *versus* placebo (E15);
- f) Aldactone (antes e depois da intervenção) (E9);
- g) Olmesartan + amlodipine *versus* olmesartan + hidroclorotiazida (E4);
- h) Pitavastatina *versus* colestimibe (E19);
- i) Goma de fibra solúvel *versus* placebo (E18);
- j) Ervas chinesas *versus* placebo (E5);
- k) C espinosa *versus* placebo (E8);
- l) Valsartan *versus* valsartan + fitoterápico (E13);

m) Esplerenone: pacientes hipertensos com SM *versus* pacientes hipertensos sem SM (E16).

Entre os artigos analisados, dez (76,9%; E4, E5, E9, E10, E12, E13, E16, E18, E19, E20) apresentaram algum tipo de resultado positivo para o controle da MA, diminuindo seus níveis na urina.

Três dos artigos analisaram fármacos do grupo dos Bloqueadores dos receptores de angiotensina (23%; E4, E13, E20), todos evidenciando efeito benéfico dessa classe sobre a MA como demonstrado no quadro abaixo. Dois artigos incluídos nessa categoria avaliaram os inibidores de aldosterona (15,38%; E9, E16), também apresentando em sua totalidade efeito positivo dessa classe de diuréticos sobre a albuminúria na população portadora de SM.

O Quadro 5 resume os resultados numéricos dos artigos em que houve redução da albuminúria com a intervenção estudada.

Quadro 5 – Resultado numérico da terapia farmacológica sobre a albuminúria

continua

Estudo	Grupo Controle	Grupo Intervenção
E4	<u>Grupo:</u> Olmesartan + hidroclorotiazida % de redução da UAUC em mg/mmol: redução de 34,1% na semana 26 e 50,0% na semana 78, IC (95%): -7,5 to 11,8% p < 0,001	% de redução da UAUC em mg/mmol: <u>Grupo:</u> Olmesartan + anlodipina redução de 36,2% na semana 26 e 53,7% na semana 78, IC (95%): -5,9 to 13,4%, p < 0,001
E5	<u>Grupo:</u> placebo UAUC em mg/g • Pré: 121,45 ± 88,72 • Pós 12 semanas: 101,83±74,56 p < 0,05	<u>Grupo:</u> Ervas chinesas UAUC em mg/g • Pré: 120,54 ± 75,75 • Pós 12 semanas: 63,32±39,86 p < 0,01
E5	<u>Grupo:</u> placebo MA na Urina 24h em mg/24h • Pré: 0,13 ± 0,06 • Pós 12 semanas: 0,11 ± 0,07	<u>Grupo:</u> Ervas Chinesas MA na Urina 24h em mg/24h • Pré: 0,14±0,04 • Pós 12 semanas: 0,07 ± 0,03 p < 0,01
E9	<u>Grupo:</u> pré uso de aldactone MA na Urina 24h em mg/24h • Pré: 28,1 ± 45,67	<u>Grupo:</u> pós uso de aldactone 50mg MA na Urina 24h em mg/24h • Pós 16 semanas: 18,7 ± 34,23 p = 0,050
E10	<u>Grupo:</u> Pré uso de Ezetimibe 5mg UAUC em mg/g • Pré: 38 ± 53,6	<u>Grupo:</u> Pós uso de Ezetimibe 5mg UAUC em mg/g • Pós 8 semanas: 26 ± 46,4 p < 0,01

conclusão

Estudo	Grupo Controle	Grupo Intervenção
E12	<p><u>Grupo:</u> Empaglifozina 10mg UAUC em mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré:1</li> <li>• Pós 12 semanas: 1,8</li> </ul>	<p><u>Grupo:</u> Empaglifozina 25mg UAUC em mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré: 1</li> <li>• Pós 12 semanas: 1,2</li> </ul>
E13	<p><u>Grupo:</u> Valsartan UAUC em mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré: 108,60 ± 80,87</li> <li>• Pós 2 anos: 91,02 ± 73,57</li> </ul> <p>p &lt; 0,05</p>	<p><u>Grupo:</u> Valsartan + fitoterápico (fórmula de Yiqi Huazhuo Gushen) UAUC em mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré: 114,89 ± 73,05</li> <li>• Pós 2 anos: 62,78 ± 48,03</li> </ul> <p>p &lt; 0,05 (pré e pós e em comparação com o grupo controle)</p>
E16	<p><u>Grupo:</u> Esplerenone sem SM UAUC em mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré:25</li> <li>• Pós 1 ano: 12</li> </ul>	<p><u>Grupo:</u> Esplerenone com SM UAUC em mg/dl</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré:43</li> <li>• Pós 1 ano: 23</li> </ul> <p>p &lt; 0,05</p>
E18	<p><u>Grupo:</u> Placebo MA na Urina 24h em mg/24h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MA: 2 (8-7)</li> <li>• UAC 24h: Média: 6-7</li> <li>• IC: 3·0–17·5</li> </ul>	<p><u>Grupo:</u> 10g de PHGG (goma de fibra solúvel guar) MA na Urina 24h em mg/24h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MA:2 (9-5)</li> <li>• UAC 24h: Média: 6-8</li> <li>• IC: 3·0–19·3</li> </ul>
E19	<p><u>Grupo:</u> Colestimide 3g/dia UEA em Mu/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré: 60,9 ± 107,7</li> <li>• Pós 24s: 52,4 ± 98,8</li> </ul> <p>p &lt; 0,05</p>	<p><u>Grupo:</u> Pitavastatina 1mg/dia UEA em Mu/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pré: 54,5 ± 86,8</li> <li>• Pós 24s: 57,4 ± 106,6</li> </ul> <p>p &lt; 0,01</p>
E20	<p>UAUC em mg/g <u>Grupo:</u> Placebo UAUR: &lt;-4: 62/1323 (4,7) UAUR: &gt; 4: 148/816 (18,1) 210/2139 9,8% Mediana de tempo: 576 dias</p>	<p>UAUC em mg/g <u>Grupo:</u> Olmesartan 40mg/dia UAUR: &lt;-4: 55/1274 (4,3) UAUR: &gt; 4: 123/886 (13,9) 178/2160 8,2% Mediana de tempo: 722 dias Hazard ratio, 0,77 (95% CI, 0,63–0,94) p =0,01 Redução de risco no grupo olmesartan de 23%</p>

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

## 5.5 CIRURGIA DE REDUÇÃO DE ESTÔMAGO - BARIÁTRICA E DIMINUIÇÃO DA ALBUMINÚRIA NA SÍNDROME METABÓLICA

Foi encontrado um estudo em que avaliou a cirurgia bariátrica e consequente perda de peso e seu potencial em diminuir a albuminúria na presente revisão sistemática (5%; E11) dos artigos selecionados.

Tal estudo evidenciou uma tendência de declínio nos níveis pós-operatórios de albuminúria na Urina de 24h em mg/24h:

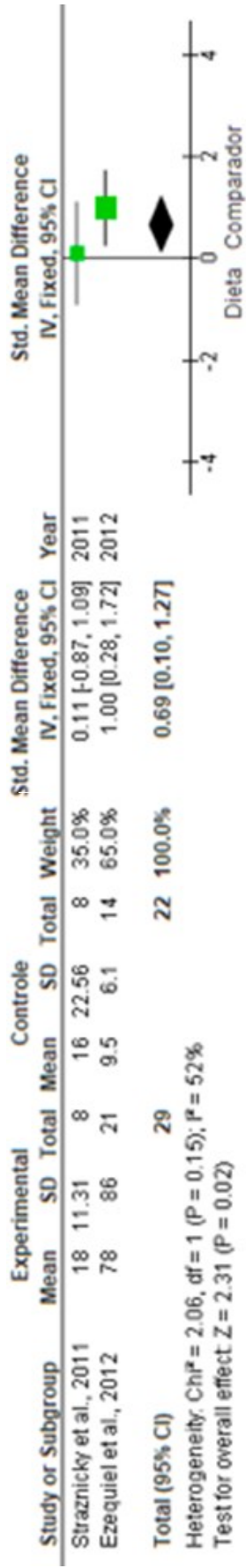
- a) pré:  $77,2 \pm 124,8$ ;
- b) após 3 meses:  $48,7 \pm 61,4$ ;
- c) após 6 meses:  $38,6 \pm 39,3$ ;
- d) após 12 meses:  $31,5 \pm 25,8$ ;
- e) após 18 meses:  $18,7 \pm 13,4$  com  $p < 0,05$  de 3 meses até 18 meses; 24 meses:  $35 \pm 23,9$  com valor de p não significativo nos 24 meses.

## 5.6 METANÁLISE

A síntese quantitativa foi realizada a partir da verificação de homogeneidade clínica e metodológica dos estudos individuais para o desfecho dieta e dieta + exercício. Foram incluídos aqueles que apresentaram homogeneidade em relação ao delineamento, às medidas de efeito e às características da amostra.

Para combinar os resultados contínuos dos estudos, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios de Mantel-Haenszel e a diferença de médias padronizadas como medida de efeito. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo teste de Higgins ( $I^2$ ). O viés de publicação não foi avaliado em razão da quantidade de estudos incluídos. Gerou-se gráficos de floresta para apresentar os resultados. Os procedimentos de metanálise foram realizados com o software Cochrane Review Manager (RevMan, versão 5.4.1). No Gráfico 4 encontra-se a análise de estudos relacionados ao impacto em diminuir a albuminúria em pacientes submetidos a dieta comparada com controle sem dieta.

Gráfico 4 – Metanálise para o desfecho de albuminúria em pacientes submetidos a dieta comparada com controle sem dieta



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

Foram selecionados dois estudos com desfechos relacionados à mudança no estilo de vida (dieta) como intervenção terapêutica na SM e que impactaram no controle da albuminúria. No estudo desenvolvido por Straznicky *et al.* (2011), comparou-se o uso de dieta DASH modificada com grupo sem dieta. Houve redução da albuminúria no grupo dieta DASH modificada quando comparado ao sem dieta. Esse achado foi associado à perda de peso e aumento na taxa de filtração glomerular (TFG).

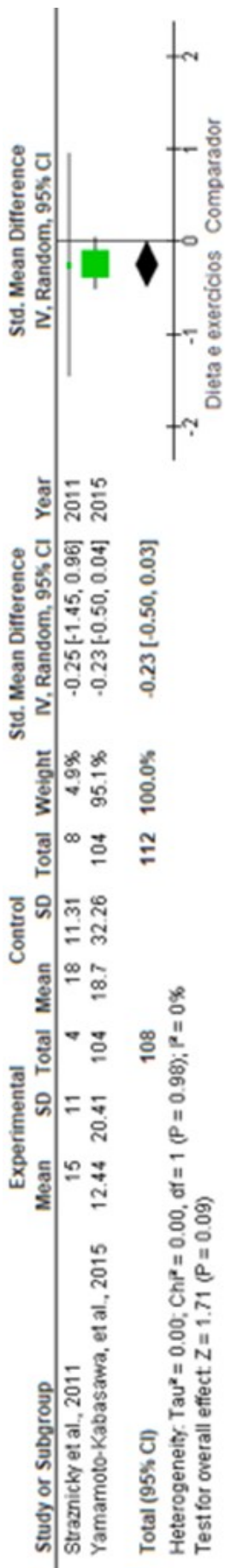
No estudo desenvolvido por Ezequiel *et al.* (2012), comparou-se o efeito da dieta hipocalórica (comparação pré – pós) acompanhado de perda de pelo menos 5% do peso inicial. Os autores observaram melhora significativa no controle da albuminúria, associado com melhora do perfil lipídico e aumento da TFG.

Na metanálise acima é possível observar moderada heterogeneidade ( $I^2$ : 52%), no entanto, pode existir heterogeneidade substancial, com  $p$  significativo. Demonstrando uma tendência para o grupo dieta.

No Gráfico 5 estão as análises referentes ao impacto da albuminúria relacionado a dieta associada a exercício físico. O gráfico demonstra baixa heterogeneidade e o valor de  $p$  não significativo. Foram selecionados dois estudos com desfechos semelhantes relacionados à mudança no estilo de vida (dieta associada a exercício físico) como intervenção terapêutica na SM e que impactaram no controle da albuminúria.



Gráfico 5 – Metanálise para o desfecho de albuminúria em pacientes submetidos à dieta e exercício comparado com controle sedentário sem dieta



Fonte: Elaborado pela autora (2021).

No estudo desenvolvido por Straznicky *et al.* (2011) observou-se redução da albuminúria no grupo dieta DASH modificada associada à exercício físico quando comparado ao grupo sem dieta. Esse achado foi associado à perda de peso, aumento na TFG, diminuição da pressão arterial, diminuição da proteína C reativa e ácido úrico, sem alteração na glicemia.

No estudo desenvolvido por Yamamoto-Kabasawa *et al.* (2015) comparou-se o uso de dieta associado a exercício com um grupo sedentário sem dieta. Houve redução da albuminúria no grupo dieta associada à exercício físico quando comparado ao sedentário sem dieta. Essa redução foi associada à perda de peso, sem alteração na TFG, redução da glicemia no grupo portador de DM e diminuição da pressão arterial no grupo portador de HAS.

#### 5.7 GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION (GRADE)

No Quadro 5 está descrito a avaliação do tipo GRADE de estudos e seus efeitos sobre a albuminúria. Na primeira avaliação foram comparados estudos que avaliaram dieta em comparação com controle sem dieta em pacientes com SM e seus efeitos sobre a albuminúria.

Quadro 6 – GRADE dos estudos analisados por metanálise

Nº do estudo	Avaliação de certeza							N		Efeito		Cereteza	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de vida	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Sem dieta	Dieta	Relativo IC: 95%	Absoluto IC: 95%			
	Albuminúria – seguimento: média 3 meses; avaliado com urina de 24 h (mg/24 h)												
02	-	não grave	grave <sup>a1</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	forte associação	29	22	-	média 0,69	⊕⊕⊕○ moderada	crítico	
	Microalbuminúria – seguimento: média 12 semanas; avaliado com urina 24 h												
02	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a2</sup>	nenhum	108	112	-	média 0,23 mg/24 h menos (0,5 menos para nos para 0,03 mais)	⊕○○○ muito baixa	crítico	

Notas: <sup>a1</sup> heterogeneidade moderada (I<sup>2</sup>:52%);

<sup>a2</sup> número dos estudos é pequeno;

<sup>b</sup> número da população é pequeno.

Legenda: IC: Intervalo de Confiança

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

A qualidade da evidência desses estudos foi considerada como “Qualidade moderada, Grau de recomendação: Grau B (Quadro 1) existindo a possibilidade de que pesquisas posteriores possam mudar a estimativa do efeito e a confiança nela.

Na segunda avaliação foram comparados estudos que avaliaram dieta associada à exercício quando comparada com sedentário sem dieta. A qualidade da evidência desses estudos foi considerada como “Qualidade muito baixa, Grau de recomendação: Grau D (Quadro 1), existindo a possibilidade de que pesquisas posteriores possam mudar a estimativa do efeito e a confiança nela como apresentado no Quadro 6.

## 6 DISCUSSÃO

Agregar evidências de pesquisa para guiar a prática clínica é uma das principais razões para desenvolver estudos que sintetizam a melhor evidência científica. Uma revisão sistemática bem arquitetada pode ajudar a trazer respostas para a prática profissional. Para isso precisa ser metódica e passível de reprodução. A prática baseada em evidências fortalece o pesquisador e dá segurança para que ele sustente suas recomendações. A atual revisão sistemática incluiu 20 estudos, que analisaram e compararam os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para SM que poderiam apresentar impacto sobre a albuminúria.

De acordo com a busca realizada na literatura, o presente estudo é a primeira RS que buscou identificar quais são as estratégias utilizadas para controle da SM que apresentem impacto em diminuir a albuminúria. Foram selecionados os estudos publicados a partir de 2009, visto que nesse ano foi proposta uma classificação mais universal e mundialmente aceita para SM, a partir da harmonização de algumas organizações de saúde (ALBERTI *et al.*, 2009).

Foram identificados os seguintes tratamentos na literatura revisada:

- a) tratamentos farmacológicos: bloqueadores dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona, Amlodipina, Ezetimibe, Pitavastatina, Colestimibe e Empaglifozina;
- b) além dos fármacos tradicionais citados acima, foram identificados os seguintes fitoterápicos: ervas chinesas, fórmula de Yiqi Huazhuo Gushen e goma de fibra solúvel guar;
- c) tratamentos não farmacológicos: dieta, exercício físico e dieta associada a exercício físico;
- d) tratamento cirúrgico: cirurgia bariátrica ou redução de estômago sobre a albuminúria em paciente com SM.

Em relação as mudanças no estilo de vida, foi evidenciado na presente RS que o exercício físico aeróbico de alta intensidade associado ou não a exercício de resistência se mostrou uma intervenção promissora na diminuição da albuminúria em um contexto de SM (BALDUCCI *et al.*, 2010). A albuminúria, PCR, VO<sub>2</sub> máx, HOMA-IR, HDLc, leptina, resistina e a IL-6 e CC melhoraram no grupo de exercício aeróbico de alta intensidade e no grupo aeróbico associado a exercício de resistência. A melhora da albuminúria foi acompanhada de melhora da HbA1C, diminuição de IL-1 $\beta$ ,

TNF $\alpha$  e IF- $\gamma$  e aumento das interleucinas anti-inflamatórias IL4 e IL10 apenas no grupo de exercício aeróbico associado à de resistência (BALDUCCI *et al.*, 2010).

As intervenções não farmacológicas de mudança no estilo de vida são atualmente uma recomendação bem estabelecida para pacientes com SM. Uma gama de artigos originais, destacando os *clinical trials*, tem investigado os impactos de uma alimentação mais saudável sobre os componentes da SM (SAYÓN-OREA *et al.*, 2019; WILKINSON *et al.*, 2020). Na atual RS a mudança de hábito alimentar também ganhou destaque em alguns estudos avaliados, sendo observadas as seguintes estratégias como alternativas no controle da SM com impacto sobre a albuminúria: dieta hipocalórica com perda de peso, dieta saudável (restrita em açúcar e carboidrato e rica em proteína, verduras e legumes) e dieta DASH caracterizada por basear-se em alimentos ricos em proteínas, fibras, potássio, magnésio e cálcio, como frutas e legumes, feijão, nozes, grãos integrais e de baixa gordura laticínios, limitando alimentos ricos em gordura saturada e açúcares (EZEQUIEL *et al.*, 2012; SELIGMAN *et al.*, 2011; STRAZNICKY *et al.*, 2011).

Apesar de descrita como uma ferramenta importante no controle da SM e em desfechos cardiovasculares, não foram encontrados estudos que avaliassem a dieta mediterrânea que prioriza o consumo de frutas, vegetais e grãos em pacientes com SM e seu impacto sobre a albuminúria (BAGETTA *et al.*, 2020; CASTRO-BARQUERO *et al.*, 2020; MARTINOTTI *et al.*, 2021).

De acordo com a presente revisão, a maioria (83,3%) dos estudos que avaliaram mudança no estilo de vida em pacientes com SM apresentaram resultados promissores em relação a diminuição da albuminúria tanto com dieta quanto com exercício físico, reforçando assim a orientação de que mudanças no estilo de vida constituem a base do tratamento para SM, não apenas para o controle de cada um dos seus componentes, como também na diminuição da albuminúria quando presente (LEMIEUX; DESPRÉS, 2020).

Apesar do resultado positivo apresentado pela maioria dos tipos de dieta da presente RS, não foi possível avaliar entre elas qual a mais eficaz em diminuir albuminúria nessa população, devido principalmente à elevada heterogeneidade entre os fatores comparadores, além de vários estudos avaliarem a dieta associada a exercício e não de forma isolada. Além disso, devido ao baixo número de indivíduos analisados em cada estudo, as amostras eram heterogêneas, fazendo com que a análise dos resultados fosse descrita por métricas não avaliadas estatisticamente por

meio de metanálise (mediana; intervalo interquartilico). Sendo assim, devido à elevada heterogeneidade clínica e metodológicas dos estudos encontrados que avaliaram diferentes tipos de dieta sobre a SM, tornou-se inviável metanalisar tais dados e comparar seus resultados sobre a albuminúria.

Foram realizadas duas metanálises que incluíram dois estudos cada. A primeira metanálise incluiu dois estudos e evidenciou que a intervenção composta por mudança no estilo de vida (dieta DASH modificada e hipocalórica) em pacientes com SM está associada à melhora do controle da albuminúria. Tal achado foi associado à perda de peso e aumento na TFG. Pontos fracos da metanálise: apenas dois estudos foram combinados para a metanálise e possuem um n pequeno. O papel dos fatores dietéticos na SM têm sido alvo de muitos estudos na última década, ganhando destaque a grande importância dessa abordagem para controle de cada um de seus fatores, além de prevenção da SM (KUNDURACI; OZBEK, 2020; LÓPEZ-CONTRERAS *et al.*, 2020). Como evidenciado na metanálise, tal abordagem também é promissora para controle de albuminúria e conseqüentemente evolução para DRC.

A segunda metanálise incluiu dois estudos com desfechos semelhantes relacionados à mudança no estilo de vida (dieta associada a exercício físico) em pacientes com SM para controle de albuminúria; evidenciando melhora da albuminúria tanto com a dieta DASH modificada associada a exercício físico quanto com a dieta hipocalórica associada ao exercício físico, ambas associadas à perda de peso. Apesar da diminuição da albuminúria com as duas abordagens, apenas a dieta DASH associada a exercício físico apresentou melhora na TFG. Pontos fracos da metanálise: Apenas dois estudos foram combinados para a metanálise e possuem um n pequeno com imprecisão grave entre os estudos avaliados. A prática de atividade física associada a uma alimentação saudável são o pilar de tratamento e prevenção da SM (GALLARDO-ALFARO *et al.*, 2020; SANLLORENTE *et al.*, 2021). Como mostrado nessa metanálise, tal abordagem pode ser, também, importante para conseqüências da SM como a albuminúria e devem ser enfatizadas em todos os pacientes que apresentem SM ou fatores de risco para tal.

A força da recomendação dessa evidência foi moderada, pois os benefícios da dieta e dieta associada a exercício físico para diminuição da albuminúria em pacientes com SM foi comprovado e a qualidade da evidência desse estudo foi considerada como moderada (Grau 2), existindo a possibilidade de que pesquisas posteriores, preferencialmente estudos experimentais com melhor qualidade

metodológica, possam ter impacto importante na estimativa do efeito e a confiança nela.

Em relação à terapia farmacológica, o impacto positivo do uso de inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona, bloqueadores dos receptores de aldosterona e diuréticos inibidores de aldosterona para diminuição da albuminúria na população diabética é bem estabelecido na literatura (BAKRIS *et al.*, 2019; DELANAYE; SCHEEN, 2019; JERUMS; MACISAAC, 2002), o que foi também demonstrado na presente RS na população com SM (HALLER *et al.*, 2011; LOVISI *et al.*, 2011; MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 2011; SUZUKI *et al.*, 2012; TIAN-ZHAN *et al.*, 2019), sendo estes fármacos considerados o tratamento de primeira linha para controle de albuminúria na população geral. No entanto, estudos que possibilitassem a comparação entre intervenção farmacológica e não farmacológica em pacientes SM quanto aos impactos no controle da albuminúria não foram evidenciados.

Fármacos tradicionais como bloqueadores do canal de cálcio, Ezetimibe e Colestimibe apresentaram impacto positivo sobre a albuminúria nos pacientes portadores de SM, sendo os dois últimos associados a melhora do perfil lipídico nesta população (KATO *et al.*, 2011; MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 2011; YAGI *et al.*, 2010). Apesar de apresentarem resultados promissores, foram estudos isolados com um número de indivíduos pequeno, necessitando de mais ensaios clínicos para avaliar o real benefício dessas classes sobre a albuminúria na SM. Em adição, não foram encontrados artigos que abordassem o uso de metformina ou piglitazona e sua ação sobre a albuminúria em paciente SM (RASK LARSEN *et al.*, 2018).

A Empaglifozina, um inibidor da proteína de transporte de sódio-glicose 2 (SGLT-2) apresentou redução da mortalidade e progressão de DRC em pacientes com SM, associado a isso, observou-se uma diminuição da albuminúria, o que não ocorreu no grupo placebo, sendo essa classe farmacológica promissora para futuros estudos (FERREIRA *et al.*, 2020). A Empaglifozina uma nova classe medicamentosa caracterizada por inibir a proteína de transporte de sódio-glicose 2 (SGLT-2) vem se apresentando nos últimos grandes *clinical trials* como uma droga promissora no controle do dano renal, albuminúria e mortalidade CV em pacientes diabéticos (PIPERIDOU; LOUTRADIS; SARAFIDIS, 2021). O que foi possível observar na presente revisão é que, na população com SM como destacado em um dos ensaios clínicos incluídos na presente RS, tal fármaco foi capaz de reduzir vários componentes



da SM, incluindo a UAUC, apresentando impacto positivo no desfecho cardiorenal da população portadora de SM.

Alguns fitoterápicos se mostraram promissores no controle da albuminúria na população estudada como: ervas chinesas, fórmula de Yiqi Huazhuo Gushen e goma de fibra solúvel guar (DALL'ALBA *et al.*, 2013; TIAN-ZHAN *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2013), mas também com poucos estudos e grupos amostrais reduzidos, sendo necessários mais estudos clínicos para avaliar o real benefício.

Foi encontrado apenas um estudo em que avaliou a cirurgia bariátrica com consequente perda de peso e sua relação com a albuminúria (KOTA *et al.*, 2011). Tal estudo evidenciou uma tendência de declínio nos níveis pós-operatórios de albuminúria, o que parece ser real visto que, encontramos dois estudos que avaliaram diretamente a perda de peso por alteração no estilo de vida e obtiveram resultados semelhantes sobre a albuminúria (EZEQUIEL *et al.*, 2012; KOTA *et al.*, 2011).

*Limitações do estudo:* Os estudos incluídos apresentavam em sua maioria tamanho amostral pequenos, o que consideramos como fator limitante na avaliação dos efeitos das diferentes abordagens para SM sobre a albuminúria. Nem todos os estudos avaliados eram ensaios clínicos controlados e randomizados, o que também é uma limitação do presente estudo, foram selecionados inclusive estudos retrospectivos. A presente revisão sistemática teve como objetivo identificar tratamento farmacológico ou não para controle da albuminúria na síndrome metabólica. Desta forma, não foi estabelecido um tipo específico de tratamento, levando a uma elevada heterogeneidade relacionada ao tipo de tratamento, desfecho esperado, mas, principalmente fator comparador, dificultando análises quantitativas. Poucos estudos foram selecionados na busca, provavelmente relacionado ao fato de a classificação da síndrome metabólica ser definida pela presença de três ou mais componentes; portanto, os pacientes podem iniciar o tratamento quando apresentam apenas um ou mais fatores.

São necessários estudos mais robustos que avaliem o desempenho de abordagens farmacológicas e não farmacológicas sobre a albuminúria como, por exemplo, estudos multicêntricos com amostra maior da população portadora de SM para suportar os efeitos a que se propõe comprovar, e, assim, tentar reduzir as generalizações e melhorar a segurança dessas abordagens.

## 7 CONCLUSÃO

Foram incluídos 21 artigos, mostrando que mudança no estilo de vida, bloqueadores dos receptores de angiotensina, antagonistas da aldosterona, Amlodipina, Ezetimibe, Pitavastatina, Colestimibe, Empaglifozina, ervas chinesas, fórmula de Yiqi Huazhuo Gushen, goma de fibra solúvel guar e cirurgia bariátrica parecem reduzir a condição de albuminúria em pacientes com SM. A metanálise incluiu três estudos e evidenciou que dieta isolada ou associada a exercício físico são eficazes para reduzir a albuminúria em pacientes SM.

Não há estudos que possibilitem a comparação entre tratamentos farmacológicos e não farmacológicos no controle da albuminúria em pacientes SM. No mais, a dieta DASH, dieta hipocalórica e dieta associada a exercício físico apresenta impacto positivo para seu controle como evidenciado nas metanálises.

## REFERÊNCIAS

- ABRASS, C. K.; SPICER, D.; RAUGI, G. J. Insulin induces a change in extracellular matrix glycoproteins synthesized by rat mesangial cells in culture. **Kidney International**, New York, v. 46, n. 3, p. 613–620, 1994. DOI: 10.1038/ki.1994.313.
- ABRASS, C. K.; SPICER, D.; RAUGI, G. J. Induction of nodular sclerosis by insulin in rat mesangial cells in vitro: studies of collagen. **Kidney International**, New York, v. 47, n. 1, p. 25–37, 1995. DOI: 10.1038/ki.1995.3.
- ABRASS, C. K. *et al.* Insulin and insulin-like growth factor i binding to cultured rat glomerular mesangial cells. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 123, n. 5, p. 2432–2439, 1988. DOI: 10.1210/endo-123-5-2432.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. **Lancet**, London, v. 366, n. 9491, p. 1059–1062, 2005. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- ALBERTI, K. G. M. M. *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**, Hagerstown, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- ARA *et al.* What Is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of using drugs in treating obese patients in primary care? A systematic review. **Health Technology Assessment**, Southampton, v. 16, n. 5, 2012. DOI: 10.3310/hta16050.
- AROMATARIS, E.; MUNN, Z. **JBI manual for evidence synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. DOI: 10.46658/JBIMES-20-01.
- ARTERBURN, D. E.; CRANE, P. K.; VEENSTRA, D. L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 164, n. 9, p. 994–1003, 2004. DOI: 10.1001/archinte.164.9.994.
- ASTOR, B. C. *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. **Kidney International**, New York, v. 79, n. 12, p. 1331–1340, 2011. DOI: 10.1038/ki.2010.550.
- BAGETTA, D. *et al.* Mediterranean products as promising source of multi-target agents in the treatment of metabolic syndrome. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Paris, v. 186, p. 111903, 2020. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111903.

BAKRIS, G. L. *et al.* Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? **Journal of Clinical Hypertension**, Greenwich, v. 3, n. 2, p. 99–102, 2001. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2001.00442.x.

BAKRIS, G. L. *et al.* Design and baseline characteristics of the finerenone in reducing kidney failure and disease progression in diabetic kidney disease trial. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 50, n. 5, p. 333–344, 2019. DOI: 10.1159/000503713.

BALDUCCI, S. *et al.* Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD**, Amsterdam, v. 20, n. 8, p. 608–617, 2010. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.015.

BARROSO, W. K. S. *et al.* Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 116, n. 3, p. 516–658, 2021.

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93–108, 2011. DOI: 10.1590/S0101-28002011000100013.

BEDDHU, S. *et al.* A randomized controlled trial of the effects of febuxostat therapy on adipokines and markers of kidney fibrosis in asymptomatic hyperuricemic patients with diabetic nephropathy. **Canadian Journal of Kidney Health and Disease**, London, v. 3, p. 2054358116675343, 2016. DOI: 10.1177/2054358116675343.

BOZKURT, B. *et al.* Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 134, n. 23, p. e535–e578, 2016. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000450.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grad\\_e.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grad_e.pdf). Acesso em: 7 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2019\\_vigilancia\\_fatores\\_risco.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf). Acesso em: 10 maio 2021.

BRAY, G. A. *et al.* Management of obesity. **Lancet**, London, v. 387, n. 10031, p. 1947–1956, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3.

CASTRO-BARQUERO, S. *et al.* Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 10, p. E2983, 2020. DOI: 10.3390/nu12102983.

CHAIYASOOT, K. *et al.* Evaluation of a 12-week lifestyle education intervention with or without partial meal replacement in thai adults with obesity and metabolic syndrome: a randomised trial. **Nutrition & Diabetes**, Houndmills, v. 8, n. 1, p. 23, 2018. DOI: 10.1038/s41387-018-0034-0.

CHEN, J. *et al.* The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. Adults. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 140, n. 3, p. 167–174, 2004. DOI: 10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al.* Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 639–649, 2010. DOI: 10.1590/s0034-89102010000400007.

CHOI, H. S.; RYU, S. H.; LEE, K.-B. The relationship of microalbuminuria with metabolic syndrome. **Nephron. Clinical Practice**, Basel, v. 104, n. 2, p. c85-93, 2006. DOI: 10.1159/000093995.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 319–324, 2004. DOI: 10.1590/S1517-86922004000400009.

CLAUSEN, T.; EVERTS, M. E. Regulation of the Na,K-Pump in skeletal muscle. **Kidney International**, New York, v. 35, n. 1, p. 1–13, 1989. DOI: 10.1038/ki.1989.1.

CUSUMANO, A. *et al.* End-stage renal disease and its treatment in Latin America in the twenty-first century. **Renal Failure**, London, v. 28, n. 8, p. 631–637, 2006. DOI: 10.1080/08860220600925693.

DALL'ALBA, V. *et al.* Improvement of the metabolic syndrome profile by soluble fibre - guar gum - in patients with type 2 diabetes: a randomised clinical trial. **The British Journal of Nutrition**, Wallingford, v. 110, n. 9, p. 1601–1610, 2013. DOI: 10.1017/S0007114513001025.

DEEDWANIA, P. *et al.* Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the treating to new targets study. **Lancet**, London, v. 368, n. 9539, p. 919–928, 2006. Disponível em: 10.1016/S0140-6736(06)69292-1.

DELANAYE, P.; SCHEEN, A. J. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, v. 20, n. 3, p. 277–294, 2019. Disponível em: 10.1080/14656566.2018.1551362.

DI DANIELE, N. *et al.* Impact of Mediterranean Diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. **Oncotarget**, Albany, v. 8, n. 5, p. 8947–8979, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.13553.

EBERLY, L. E. *et al.* Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 29, n. 1, p. 123–130, 2006. Disponível em: 10.2337/diacare.29.1.123.

ECKEL, R. H. Clinical practice: nonsurgical management of obesity in adults. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 18, p. 1941–1950, 2008. DOI: 10.1056/NEJMcp0801652.

ECKEL, R. H. The Metabolic syndrome. **Lancet**, London, v. 375, n. 9710, p. 181–183, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61794-3.

ESPOSITO, K. *et al.* Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. **JAMA**, Chicago, v. 292, n. 12, p. 1440–1446, 2004. DOI: 10.1001/jama.292.12.1440.

EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (ncep) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 2001. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.

EZEQUIEL, D. G. A. *et al.* Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 36–42, 2012.

FERREIRA, J. P. *et al.* Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the EMPA-REG OUTCOME Trial. **Cardiovascular Diabetology**, London, v. 19, n. 1, p. 200, 2020. DOI: 10.1186/s12933-020-01174-6.

GALLARDO-ALFARO, L. *et al.* Leisure-time physical activity, sedentary behaviour and diet quality are associated with metabolic syndrome severity: The PREDIMED-Plus Study. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 4, p. E1013, 2020. DOI: 10.3390/nu12041013.

GANSEVOORT, R. T. *et al.* Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. **Kidney International**, New York, v. 80, n. 1, p. 93–104, 2011. DOI: 10.1038/ki.2010.531.

GARGIULO, P. *et al.* The metabolic syndrome in heart failure: insights to specific mechanisms. **Heart Failure Reviews**, Norwell, v. 25, n. 1, p. 1–7, 2020. DOI: 10.1007/s10741-019-09838-6.

GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS *et al.* Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 377, n. 1, p. 13–27, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.

GLOY, V. L. *et al.* Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ**, London, v. 347, p. f5934, 2013. DOI: 10.1136/bmj.f5934.

GREEN, S. *et al.* Introduction. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Org.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Melbourne: The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acesso em: 7 mar. 2021.

GRUNDY, S. M. *et al.* Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Baltimore, v. 24, n. 2, p. e19-24, 2004. DOI: 10.1161/01.ATV.0000112379.88385.67.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, Hagerstown, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.

GUERRA, F. *et al.* Microalbuminuria and left ventricular mass in overweight and obese hypertensive patients: role of the metabolic syndrome. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, Auckland, v. 18, n. 4, p. 195–201, 2011. DOI: 10.2165/11593650-000000000-00000.

GUYATT, G. *et al.* GRADE Guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. **Journal of Clinical Epidemiology**, New York, v. 64, n. 4, p. 383–394, 2011. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

GUZMÁN, A. *et al.* Effectiveness of interventions for the reversal of a metabolic syndrome diagnosis: an update of a meta-analysis of mixed treatment comparison studies. **Biomedica**, Bogota, v. 39, n. 4, p. 647–662, 2019. DOI: 10.7705/biomedica.4684.

HALLER, H. *et al.* Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 10, p. 907–917, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994.

HILLEGE, H. L. *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. **Circulation**, Hagerstown, v. 106, n. 14, p. 1777–1782, 1 out. 2002. DOI: 10.1161/01.cir.0000031732.78052.81.

HIRODE, G.; WONG, R. J. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011-2016. **JAMA**, Chicago, v. 323, n. 24, p. 2526–2528, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4501.

HOLLANDER, P. A. *et al.* Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 21, n. 8, p. 1288–1294, 1998. DOI: 10.2337/diacare.21.8.1288.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**, Cambridge, v. 2, n. 5–6, p. 231–237, 2009. DOI: 10.1242/dmm.001180.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa\\_nacional\\_saude\\_2013\\_estado\\_saude\\_vida\\_doencas\\_cronicas.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_nacional_saude_2013_estado_saude_vida_doencas_cronicas.pdf). Acesso em: 5 abr. 2021.

ISOMAA, B. *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 24, n. 4, p. 683–689, 2001. DOI: 10.2337/diacare.24.4.683.

JAMES, P. T. *et al.* The worldwide obesity epidemic. **Obesity Research**, Silver Spring, v. 9, p. 228S-233S, 2001. Supplement 4. DOI: 10.1038/oby.2001.123.

JAMES, W. P. *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. **Lancet**, London, v. 356, n. 9248, p. 2119–2125, 2000. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)03491-7.

JERUMS, G.; MACISAAC, R. J. Treatment of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. **Treatments in Endocrinology**, Auckland, v. 1, n. 3, p. 163–173, 2002. DOI: 10.2165/00024677-200201030-00004.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Joanna Briggs Institute reviewers' manual**: 2008 edition. Adelaide: Joanna Briggs Institute, 2008.

JOINT COMMITTEE FOR DEVELOPING CHINESE GUIDELINES ON PREVENTION AND TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN ADULTS. Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults. **Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi**, Beijing, v. 35, n. 5, p. 390–419, 2007.

JULIBERT, A. *et al.* Metabolic syndrome features and excess weight were inversely associated with nut consumption after 1-year follow-up in the PREDIMED-plus study. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 150, n. 12, p. 3161–3170, 2020. DOI: 10.1093/jn/nxaa289.

KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, Basingstoke, v. 444, n. 7121, p. 840–846, 2006. DOI: 10.1038/nature05482.

KAMBHAM, N. *et al.* Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. **Kidney International**, New York, v. 59, n. 4, p. 1498–1509, 2001. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x.

KASTORINI, C.-M. *et al.* The effect of Mediterranean Diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 57, n. 11, p. 1299–1313, 2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.073.

KATO, T. *et al.* Comparison of efficacy of pitavastatin and colestimide in Japanese patients with diabetes mellitus complicated by hyperlipidemia and metabolic syndrome. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, Heidelberg, v. 119, n. 9, p. 554–558, 2011. DOI: 10.1055/s-0031-1273770.



KELLEY, D. E. *et al.* Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, n. 1, p. 33–40, 2004. DOI: 10.2337/diacare.27.1.33.

KHERA, R. *et al.* Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 22, p. 2424–2434, 2016. DOI: 10.1001/jama.2016.7602.

KNOWLER, W. C. *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 346, n. 6, p. 393–403, 2002. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.

KOTA, S. K. *et al.* Remission of type 2 diabetes mellitus by ileal interposition with sleeve gastrectomy. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, Tehran, v. 9, n. 3, p. 374–381, 2011. DOI: 10.5812/Kowsar.1726913X.2782.

KUNDURACI, Y. E.; OZBEK, H. Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? a randomized controlled trial. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 10, p. E3213, 2020. DOI: 10.3390/nu12103213.

KURELLA, M.; LO, J. C.; CHERTOW, G. M. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Washington, v. 16, n. 7, p. 2134–2140, 2005. DOI: 10.1681/ASN.2005010106.

LEE, I.-M. *et al.* Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**, London, v. 380, n. 9838, p. 219–229, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9.

LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J.-P. Metabolic syndrome: past, present and future. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 11, p. E3501, 2020. DOI: 10.3390/nu12113501.

LLOYD-JONES, D. M. *et al.* Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the coronary artery risk development in young adults study. **Circulation**, v. 115, n. 8, p. 1004–1011, 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648642.

LOCKWOOD, C.; SANTOS, K. B.; PAP, R. Practical guidance for knowledge synthesis: scoping review methods. **Asian Nursing Research**, Singapore, v. 13, n. 5, p. 287–294, 2019. DOI: 10.1016/j.anr.2019.11.002.

LÓPEZ-CONTRERAS, I. N. *et al.* Dietary habits and metabolic response improve in obese children whose mothers received an intervention to promote healthy eating: randomized clinical trial. **BMC Public Health**, London, v. 20, n. 1, p. 1240, 2020. DOI: 10.1186/s12889-020-09339-4.

LOVISI, J. C. M. *et al.* Espironolactone improves flow-mediated vasodilatation in subjects with the metabolic syndrome. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 463–466, 2011.

MALALA To The U.N.: “One Child, One Teacher, One Book And One Pen...” 1 vídeo (16 min. 54 s). United Nations, 12 jul. 2013. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=3rNhZu3ttIU>. Acesso em: 15 out. 2021.

MARCOS-DELGADO, A. *et al.* The effect of lifestyle intervention on health-related quality of life in adults with metabolic syndrome: a meta-analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 18, n. 3, p. 887, 2021. DOI: 10.3390/ijerph18030887.

MÅRIN, P. *et al.* The effect of modified-release ketoconazole on insulin resistance in patients with severe metabolic syndrome. **Immunology Endocrine & Metabolic Agents - Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 12, p. 64–72, 2012. DOI: 10.2174/187152212799857600.

MARROQUIN, O. C. *et al.* Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the women’s ischemia syndrome evaluation. **Circulation**, Hagerstown, v. 109, n. 6, p. 714–721, 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115517.26897.A7.

MARTINEZ-MARTIN, F. J. *et al.* Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: The OLAS Study. **Journal of Human Hypertension**, London, v. 25, n. 6, p. 346–353, 2011. DOI: 10.1038/jhh.2010.104.

MARTINOTTI, S. *et al.* Mediterranean Diet polyphenols: anthocyanins and their implications for health. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, Hilversum, v. 21, n. 13, p. 1692–1700, 2021. DOI: 10.2174/1389557521999201230200813.

MATSUSHITA, K. *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. **Lancet**, London, v. 375, n. 9731, p. 2073–2081, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

MCCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 36, n. 1, p. 14–20, 2018. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.

MENDOZA-CAAMAL, E. C. *et al.* Metabolic syndrome in indigenous communities in Mexico: a descriptive and cross-sectional study. **BMC Public Health**, London, v. 20, p. 339, 2020. DOI: 10.1186/s12889-020-8378-5.

MOLITCH, M. E. *et al.* Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. S79-83, 2004. Supplement 1. DOI: 10.2337/diacare.27.2007.s79.

MOLLER, D. E.; FLIER, J. S. Insulin resistance: mechanisms, syndromes, and implications. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 325, n. 13, p. 938–948, 1991. DOI: 10.1056/NEJM199109263251307.

MOOLA, S. *et al.* Systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Org.). **JBI Manual for Evidence Synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. Chapter 7. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08>. Acesso em: 5 maio 2021.

MOZAFFARIAN, D. Foods, obesity, and diabetes-are all calories created equal? **Nutrition Reviews**, Oxford, v. 75, p. 19–31, 2017. Supplement 1. DOI: 10.1093/nutrit/nuw024.

MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Medical Research Methodology**, London, v. 18, n. 1, p. 143, 2018. DOI: 10.1186/s12874-018-0611-x.

NATHAN, D. M. *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 29, n. 8, p. 1963–1972, 2006. DOI: 10.2337/dc06-9912.

NEEDLEMAN, I. G. A guide to systematic reviews. **Journal of Clinical Periodontology**, Malden, v. 29, p. 6–9; discussion 37-38, 2002. Supplement 3. DOI: 10.1034/j.1600-051x.29.s3.15.x.

NEGRÃO, C. E. *et al.* Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 84, p. 3–28, 2005. Suplemento 1. DOI: 10.1590/S0066-782X2005000700001.

NINOMIYA, T.; KIYOHARA, Y. Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome. **Journal of the Cardiometabolic Syndrome**, Darien, v. 2, n. 2, p. 104–107, 2007. DOI: 10.1111/j.1559-4564.2007.05734.x.

NINOMIYA, T. *et al.* Metabolic syndrome and ckd in a general japanese population: The Hisayama Study. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 48, n. 3, p. 383–391, 2006. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.06.003.

NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M. Revisão sistemática e metanálise. In: NOBRE, M. R. C.; BERNARDO, W. M. (Org.). **Prática clínica baseada em evidência**. São Paulo: Elsevier, 2001. p. 145–156.

OLIVEIRA, L. V. A. *et al.* Prevalência da síndrome metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciencia & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 11, p. 4269–4280, 2020. DOI: 10.1590/1413-812320202511.31202020.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PARK, S. *et al.* Altered risk for cardiovascular events with changes in the metabolic syndrome status: a nationwide population-based study of approximately 10 million persons. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 171, n. 12, p. 875–884, 2019. DOI: 10.7326/M19-0563.

PEARSON, A.; JORDAN, Z.; MUNN, Z. Translational science and evidence-based healthcare: a clarification and reconceptualization of how knowledge is generated and used in healthcare. **Nursing Research and Practice**, Cairo, v. 2012, p. 792519, 2012. DOI: 10.1155/2012/792519.

- PETERS, M. *et al.* Guidance for the conduct of JBI scoping reviews. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Org.). **JBI manual for evidence synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. p. Chapter 11. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global/>. Acesso em: 5 maio 2021.
- PIERCY, K. L. *et al.* The physical activity guidelines for americans. **JAMA**, Chicago, v. 320, n. 19, p. 2020–2028, 2018. DOI: 10.1001/jama.2018.14854.
- PIPERIDOU, A.; LOUTRADIS, C.; SARAFIDIS, P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. **Journal of Human Hypertension**, London, v. 35, n. 1, p. 12–25, 2021. DOI: 10.1038/s41371-020-00393-4.
- RAPOSO, L. *et al.* The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: The PORMETS Study. **BMC Public Health**, London, v. 17, n. 1, p. 555, 2017. DOI: 10.1186/s12889-017-4471-9.
- RASHIDBEYGI, E. *et al.* Metabolic syndrome and its components are related to a higher risk for albuminuria and proteinuria: evidence from a meta-analysis on 10,603,067 subjects from 57 studies. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, Amsterdam, v. 13, n. 1, p. 830–843, 2019. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.12.006.
- RASK LARSEN, J. *et al.* The pharmacological management of metabolic syndrome. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, Abingdon, v. 11, n. 4, p. 397–410, 2018. DOI: 10.1080/17512433.2018.1429910.
- REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, Alexandria, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988. DOI: 10.2337/diab.37.12.1595.
- ROOMI, M. A.; MOHAMMADNEZHAD, M. Prevalence of metabolic syndrome among apparently healthy workforce. **Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC**, Abbottabad, v. 31, n. 2, p. 252–254, 2019.
- ROSENZWEIG, J. L. *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 93, n. 10, p. 3671–3689, 2008. DOI: 10.1210/jc.2008-0222.
- ROUSE, I. L. *et al.* Blood-pressure-lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. **Lancet**, London, v. 1, n. 8314–5, p. 5–10, 1983. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)91557-x.
- ROWE, J. W. *et al.* Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. **Diabetes**, New York, v. 30, n. 3, p. 219–225, 1981. DOI: 10.2337/diab.30.3.219.
- SACKS, F. M. *et al.* Rationale and design of the dietary approaches to stop hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 5, n. 2, p. 108–118, 1995. DOI: 10.1016/1047-2797(94)00055-x.

SAKLAYEN, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. **Current Hypertension Reports**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 12, 2018. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.

SANLLORENTE, A. *et al.* A lifestyle intervention with an energy-restricted mediterranean diet and physical activity enhances HDL function: a substudy of the predimed-plus randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Rockville, v. 114, n. 5, p. 1666–1674, 2021. DOI: 10.1093/ajcn/nqab246.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007. DOI: 10.1590/S0104-11692007000300023.

SARAFIDIS, P. A.; NILSSON, P. M. The metabolic syndrome: a glance at its history. **Journal of Hypertension**, London, v. 24, n. 4, p. 621–626, 2006. DOI: 10.1097/01.hjh.0000217840.26971.b6.

SARAFIDIS, P. A.; RUILOPE, L. M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: mechanisms and implications. **American Journal of Nephrology**, Basel, v. 26, n. 3, p. 232–244, 2006. DOI: 10.1159/000093632.

SARAN, R. *et al.* US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, Philadelphia, v. 71, n. 3, p. A7, 2018. Supplement 1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002.

SATTELMAIR, J. *et al.* Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. **Circulation**, Hagerstown, v. 124, n. 7, p. 789–795, 2011. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710.

SAYÓN-OREA, C. *et al.* Effect of a nutritional and behavioral intervention on energy-reduced Mediterranean Diet adherence among patients with metabolic syndrome: interim analysis of the PREDIMED-plus randomized clinical trial. **JAMA**, Chicago, v. 322, n. 15, p. 1486–1499, 2019. DOI: 10.1001/jama.2019.14630.

SCHÜNEMANN, H. *et al.* **GRADE Handbook**. [S.l.]: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group, 2013. Disponível em: <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>. Acesso em: 7 maio 2021.

SCUTERI, A. *et al.* Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. **European Journal of Preventive Cardiology**, London, v. 22, n. 4, p. 486–491, 2015. DOI: 10.1177/2047487314525529.

SELIGMAN, B. G. S. *et al.* Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial. **Metabolism: Clinical and Experimental**, Philadelphia, v. 60, n. 12, p. 1736–1740, 2011. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.05.006.

SEQUI-DOMINGUEZ, I. *et al.* Effectiveness of mobile health interventions promoting physical activity and lifestyle interventions to reduce cardiovascular risk among individuals with metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. **Journal of Medical Internet Research**, Toronto, v. 22, n. 8, p. e17790, 2020. DOI: 10.2196/17790.

SHISHIDO, T. *et al.* Suppressive effects of valsartan on microalbuminuria and crp in patients with metabolic syndrome (Val-Mets). **Clinical and Experimental Hypertension**, New York, v. 33, n. 2, p. 117–123, 2011. DOI: 10.3109/10641963.2010.531837.

SJÖSTRÖM, C. D. *et al.* Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: The SOS Intervention Study. **Obesity Research**, Silver Spring, v. 7, n. 5, p. 477–484, 1999. DOI: 10.1002/j.1550-8528.1999.tb00436.x.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO *et al.* Diretrizes brasileiras sobre diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 84, p. 1–28, 2005. Supplement 1.

STRAZNICKY, N. E. *et al.* Exercise augments weight loss induced improvement in renal function in obese metabolic syndrome individuals. **Journal of Hypertension**, London, v. 29, n. 3, p. 553–564, 2011. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283418875.

SUZUKI, H. *et al.* Eplerenone, an aldosterone blocker, is more effective in reducing blood pressure in patients with, than without, metabolic syndrome. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, London, v. 6, n. 4, p. 141–147, 2012. DOI: 10.1177/1753944712452191.

SWARUP, S. *et al.* Metabolic syndrome. In: SWARUP, S. *et al.* **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>. Acesso em: 10 jul. 2021.

TANAKA, H. *et al.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. **Kidney International**, New York, v. 69, n. 2, p. 369–374, 2006. DOI: 10.1038/sj.ki.5000050.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **JBIGrades of recommendation**. Adelaide, out. 2013. Disponível em: [https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-grades-of-recommendation\\_2014.pdf](https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-grades-of-recommendation_2014.pdf). Acesso em: 5 mar. 2021.

THE JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Joanna Briggs Institute Reviewer's manual: 2014 edition**. Adelaide: JBI, 2014. Disponível em: <https://nursing.lsuhs.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/ReviewersManual.pdf>. Acesso em: 7 mar. 2021.

THOMPSON, P. D. *et al.* Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). **Circulation**, Hagerstown, v. 107, n. 24, p. 3109–3116, 2003. DOI: 10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77.

- TIAN-ZHAN, W. *et al.* Synergistic effects of yiqi huazhuo gushen herbal formula and valsartan on metabolic syndrome complicated with microalbuminuria. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, Benin City, v. 18, n. 1, p. 101, 2019. DOI: 10.4314/tjpr.v18i1.15.
- TRESSERRA-RIMBAU, A. *et al.* Associations between dietary polyphenols and type 2 diabetes in a cross-sectional analysis of the PREDIMED-Plus trial: role of body mass index and sex. **Antioxidants**, Basel, v. 8, n. 11, p. E537, 2019. Disponível em: 10.3390/antiox8110537.
- TUFANARU, C. *et al.* Systematic reviews of effectiveness. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Org.). **JBİ manual for evidence synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. p. Chapter 3. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global/>. Acesso em: 5 maio 2021.
- UNIVERSITY OF YORK. Centre for Reviews and Dissemination. **Systematic reviews**: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, 2009. Disponível em: [https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic\\_Reviews.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf). Acesso em: 5 mar. 2021.
- VAHID, H. *et al.* Effect of Capparis spinosa extract on metabolic parameters in patients with type-2 diabetes: a randomized controlled trial. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, Sharjah, v. 19, n. 1, p. 100–107, 2019. DOI: 10.2174/1871530318666180821131201.
- VAN DER VELDE, M. *et al.* Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. **Kidney International**, New York, v. 79, n. 12, p. 1341–1352, 2011. DOI: 10.1038/ki.2010.536.
- VIBERTI, G. C. *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, London, v. 1, n. 8287, p. 1430–1432, 1982. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)92450-3.
- VIDIGAL, F. C. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, London, v. 13, p. 1198, 2013. DOI: 10.1186/1471-2458-13-1198.
- VIEIRA, E. C.; PEIXOTO, M. R. G.; SILVEIRA, E. A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in elderly users of the Unified Health System. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 805–817, 2014. DOI: 10.1590/1809-4503201400040001.
- WANG, T. *et al.* Effects of chinese herbal medicine yiqi huaju qingli formula in metabolic syndrome patients with microalbuminuria: a randomized placebo-controlled trial. **Journal of Integrative Medicine**, Amsterdam, v. 11, n. 3, p. 175–183, 2013. DOI: 10.3736/jintegrmed2013032.
- WILKINSON, M. J. *et al.* Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. **Cell Metabolism**, Cambridge, v. 31, n. 1, p. 92–104.e5, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.004.

WILSON, P. W. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, Hagerstown, v. 97, n. 18, p. 1837–1847, 1998. DOI: 10.1161/01.cir.97.18.1837.

WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 11, p. 2792–2800, 2004. DOI: 10.1097/01.ASN.0000141966.69934.21.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications**: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 7 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global recommendations on physical activity for health**. Geneva: WHO, 2010. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979\\_eng.pdf;jsessionid=201C85F44F13C80F48818FA442FCD015?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=201C85F44F13C80F48818FA442FCD015?sequence=1). Acesso em: 20 nov. 2021.

WU, L. T. *et al.* Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi Province, China. **BMC Public Health**, London, v. 20, n. 1, p. 133, 2020. DOI: 10.1186/s12889-020-8207-x.

YAGI, S. *et al.* Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 17, n. 2, p. 173–180, 2010. DOI: 10.5551/jat.2378.

YAMAMOTO-KABASAWA, K. *et al.* Benefits of a 12-week lifestyle modification program including diet and combined aerobic and resistance exercise on albuminuria in diabetic and non-diabetic Japanese populations. **Clinical and Experimental Nephrology**, Tokyo, v. 19, n. 6, p. 1079–1089, 2015. DOI: 10.1007/s10157-015-1103-5.

ZHANG, L. *et al.* Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 82, n. 7, p. 822–827, 2007. DOI: 10.4065/82.7.822.



## APÊNDICE A – Quadro da estratégia de busca

Medline by PubMed on 17/08/2021		
1	"Albuminuria"[All Fields] OR "Albuminuria"[MeSH Terms]	20.931
2	"proteinuria"[MeSH Terms] OR "proteinuria"[All Fields] OR "proteinurias"[All Fields]	63.669
3	"microalbuminuria"[All Fields]	9.192
4	"Albuminuria"[MeSH Terms] OR "Albuminuria"[All Fields] OR "Albuminuria"[MeSH Terms] OR "Proteinuria"[MeSH Terms] OR "Proteinuria"[MeSH Terms] OR "Proteinuria"[MeSH Terms] OR "Proteinuria"[All Fields] OR "proteinurias"[All Fields] OR "microalbuminuria"[All Fields]	70.965
5	"Metabolic Syndrome"[All Fields] OR "Metabolic Syndrome"[MeSH Terms]	59.200
6	"Therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms]	9.069.612
7	("Albuminuria"[MeSH Terms] OR "Albuminuria"[All Fields] OR "Albuminuria"[MeSH Terms] OR "Proteinuria"[MeSH Terms] OR ("Proteinuria"[MeSH Terms] OR ("Proteinuria"[MeSH Terms] OR "Proteinuria"[All Fields] OR "proteinurias"[All Fields])) OR "microalbuminuria"[All Fields]) AND ("Metabolic Syndrome"[All Fields] OR "Metabolic Syndrome"[MeSH Terms]) AND ("Therapeutics"[MeSH Terms] OR ("therapy"[MeSH Subheading] OR "Treatment Outcome"[MeSH Terms]))	320
8	(((((albuminuria) OR ("Albuminuria"[Mesh])) OR ("Proteinuria"[Mesh])) OR (("Proteinuria"[Mesh] OR (proteinuria))) OR (microalbuminuria)) AND ((("Metabolic Syndrome") OR ("Metabolic Syndrome"[Mesh]))) AND ((("Therapeutics"[Mesh]) OR (("therapy" [Subheading]) OR "Treatment Outcome"[Mesh])) Filters: Humans, from 2010 - 2020	273
Cochrane		17/08/2021
#1	Albuminuria OR Proteinuria OR Microalbuminura	7.160
#2	"Metabolic syndrome" OR mets	9.020
#3	therapeutic OR therapy OR treatment outcome	374.420
#4	(albuminuria OR proteinuria OR microalbuminuria) AND ("metabolic syndrome" OR mets)	10.171
#5	(((((microalbuminuria) OR (proteinuria)) OR (albuminuria)) AND ((mets) OR ("Metabolic Syndrome")))) AND (((Therapeutics)) OR (therapy)) OR ("treatment outcome")) in Title Abstract Keyword	194
#6	(((((microalbuminuria) OR (proteinuria)) OR (albuminuria)) AND ((mets) OR ("Metabolic Syndrome")))) AND (((Therapeutics)) OR (therapy)) OR	147 Trials

	("treatment outcome") in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched) - Limit of date 01/01/2010 to 01/01/2021	6 Revisões
<b>SCOPUS via periódicos CAPES</b>		<b>17/08/2021</b>
#1	TITLE-ABS-KEY ("Metabolic syndrome" OR Mets)	88.361
#2	TITLE-ABS-KEY (albuminuria OR proteinuria OR microalbuminuria)	107.432
#3	TITLE-ABS-KEY ("treatment outcome" OR therapy OR therapeutics)	5.646.716
#4	(TITLE-ABS-KEY ("Metabolic syndrome" OR mets) AND TITLE-ABS-KEY (("treatment outcome" OR (therapy) OR (therapeutics)) AND TITLE-ABS-KEY ((albuminuria) OR (proteinuria) OR (microalbuminuria))) AND (LIMIT-TO (2010-2021) LIMIT-TO "Humans"))	557
#5	(TITLE-ABS-KEY ("Metabolic syndrome" OR mets) AND TITLE-ABS-KEY (("treatment outcome" OR (therapy) OR (therapeutics)) AND TITLE-ABS-KEY ((albuminuria) OR (proteinuria) OR (microalbuminuria))) AND (LIMIT-TO (2010-2021) LIMIT-TO "Humans"))	286
<b>Embase via periódicos Capes</b>		<b>17/08/2021</b>
#1	('metabolic syndrome' AND albuminuria OR proteinuria OR microalbuminuria) AND therapy	57.278
#2	('metabolic syndrome' AND albuminuria OR proteinuria OR microalbuminuria) AND therapy AND humans	31.551
#3	#2 AND 2010-2021	30.517
#4	#3 AND [pubmed-not-medline]	45

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

## ANEXO A – JBI Critical Appraisal Checklists

### JBI critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses

Reviewer \_\_\_\_\_ date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	N/A
1. Is the review question clearly and explicitly stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the inclusion criteria appropriate for the review question?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the search strategy appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the sources and resources used to search for studies adequate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were the criteria for appraising studies appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were there methods to minimize errors in data extraction?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the methods used to combine studies appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the likelihood of publication bias assessed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were recommendations for policy and/or practice supported by the reported data?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were the specific directives for new research appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:                      Include                       Exclude                       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**JBI critical appraisal checklist for cohort studies**

Reviewer \_\_\_\_\_ date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. To both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:                      Include                       Exclude                       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



**JBI critical appraisal checklist for quasi-experimental studies**

Reviewer \_\_\_\_\_ date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e., there is no confusion about which variable comes first)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:                      Include                       Exclude                       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**JBI critical appraisal checklist for case control studies**

Reviewer \_\_\_\_\_ date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:                      Include                       Exclude                       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**JBI critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies**

Reviewer \_\_\_\_\_ date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the study subjects and the setting described in detail?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:                      Include                       Exclude                       Seek further info

Comments (Including reason for exclusion) \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

