REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

INFLAMAÇÃO SISTÊMICA DE BAIXO GRAU E RESISTÊNCIA À INSULINA EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA: ASSOCIAÇÃO COM DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E RISCO CARDIOVASCULAR PRECOCE

LOW-GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: ASSOCIATIONS WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND EARLY CARDIOVASCULAR RISK

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 04/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793768925

Yu Andrea Matsumoto Shoji[1]

Victor Hugo Vasquez Alcaraz[2]

Oscar Andres Campo Arevalo[3]

Maholi Cristina Murillo Zambrano[4]

RESUMO

A síndrome metabólica associa alterações metabólicas e hemodinâmicas que elevam o risco de diabetes e doença cardiovascular. A inflamação sistêmica de baixo grau pode participar desse processo ao modificar o microambiente adiposo, a sinalização insulínica e a homeostase vascular. Objetivou-se analisar criticamente as relações entre inflamação persistente, resistência à insulina, disfunção endotelial e risco cardiovascular precoce em indivíduos com síndrome metabólica. Realizou-se revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa de estudos científicos e diretrizes, sem dados clínicos originais, metanálise ou triagem PRISMA formal. A análise discute adiposidade visceral, citocinas, estresse oxidativo, biodisponibilidade de óxido nítrico, biomarcadores inflamatórios, medidas vasculares não invasivas e estratificação cardiovascular-renal-metabólica. As fontes sustentam interações biologicamente plausíveis e evidências clínicas de risco cardiometabólico integrado, mas apresentam heterogeneidade quanto aos métodos, às populações e aos desfechos. Concentrações elevadas de marcadores inflamatórios ou índices indiretos de resistência insulínica não comprovam, isoladamente, lesão endotelial ou ocorrência futura de eventos. Conclui-se que a prevenção deve combinar avaliação clínica, manejo dos fatores modificáveis e uso criterioso de biomarcadores, cuja utilidade adicional exige validação prospectiva e contextualizada.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; Inflamação sistêmica de baixo grau; Resistência à insulina; Disfunção endotelial; Biomarcadores; Risco cardiovascular.

ABSTRACT

Metabolic syndrome encompasses metabolic and hemodynamic alterations associated with increased risks of diabetes and

cardiovascular disease. Low-grade systemic inflammation may contribute by altering adipose tissue biology, insulin signaling and vascular homeostasis. This article critically examines the relationships among persistent inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction and early cardiovascular risk in individuals with metabolic syndrome. A qualitative systematized review with narrative synthesis of peer-reviewed publications and clinical guidance was conducted, without original clinical data, meta-analysis or formal PRISMA screening. The discussion addresses visceral adiposity, cytokines, oxidative stress, nitric oxide bioavailability, inflammatory biomarkers, noninvasive vascular measurements and integrated cardiovascular-kidney-metabolic risk assessment. The available literature supports biologically plausible interactions and clinically relevant cardiometabolic associations, yet methods, populations and outcomes remain heterogeneous. Increased inflammatory markers or indirect indices of insulin resistance alone do not prove endothelial damage or predict individual cardiovascular events. Prevention should integrate clinical evaluation, management of modifiable risk factors and judicious use of biomarkers, whose added clinical utility requires prospective validation in relevant populations.

Keywords: Metabolic syndrome; Low-grade systemic inflammation; Insulin resistance; Endothelial dysfunction; Biomarkers; Cardiovascular risk.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica reúne alterações cardiometabólicas que frequentemente coexistem e se potencializam, incluindo adiposidade abdominal, elevação da pressão arterial, alterações da glicemia e dislipidemia aterogênica. O reconhecimento desse

agrupamento foi importante para abandonar a ideia de que cada fator de risco pode ser interpretado isoladamente, uma vez que a associação de anormalidades pode refletir disfunção de tecidos, órgãos e vias de sinalização comuns. Entretanto, o diagnóstico sindrômico não identifica uma causa única nem torna homogêneo o risco de todos os pacientes. Pessoas com o mesmo número de componentes podem diferir quanto à adiposidade visceral, resistência à insulina, função renal, exposição ao tabaco, sono, atividade física e história familiar. A revisão de Neeland et al. (2024) descreve a síndrome como condição multifatorial modificável, articulando tecido adiposo disfuncional, deposição ectópica de gordura, resistência insulínica e inflamação. Esse panorama exige que sua interpretação ultrapasse a soma de parâmetros antropométricos e laboratoriais e alcance processos fisiopatológicos que antecedem parte das manifestações cardiovasculares clinicamente reconhecíveis.

A inflamação sistêmica de baixo grau passou a ocupar posição central nesse debate. Diferentemente de uma resposta inflamatória aguda, caracterizada por sinais clínicos relativamente evidentes e evolução delimitada, a inflamação metabólica costuma manifestar-se como ativação persistente e heterogênea de mecanismos imunes, com participação de adipócitos, macrófagos, células endoteliais e outros componentes do microambiente. As mudanças não se distribuem de forma uniforme pelo organismo e não podem ser reduzidas a um único mediador plasmático. Hotamisligil (2017) descreve o entrelaçamento evolutivo entre vias imunológicas e metabólicas, mostrando que a defesa do organismo e o manejo de energia compartilham elementos regulatórios. Quando o equilíbrio se altera, processos inicialmente adaptativos podem sustentar resistência à insulina, estresse oxidativo e remodelamento vascular.

Essa interpretação, contudo, precisa preservar diferenças entre achados mecanísticos obtidos em modelos experimentais e associações verificadas em populações humanas, nas quais múltiplos determinantes agem simultaneamente.

A disfunção endotelial representa uma interface particularmente relevante entre o metabolismo e o sistema cardiovascular. O endotélio participa da regulação do tônus arterial, da permeabilidade, do tráfego leucocitário e do equilíbrio entre fatores pró-trombóticos e antitrombóticos. A sinalização fisiológica da insulina favorece, entre outros efeitos, a produção de óxido nítrico, associada à vasodilatação e ao recrutamento microvascular; em condições de resistência insulínica, esse processo pode ser prejudicado. Muniyappa, Iantorno e Quon (2008) propõem que glucotoxicidade, lipotoxicidade e inflamação interfiram em vias comuns à resposta metabólica e vascular. A consequência clínica potencial inclui prejuízo da vasorreatividade e condições favoráveis à progressão aterosclerótica. Ainda assim, medidas de função endotelial não equivalem a um diagnóstico estabelecido de aterosclerose, e a identificação de um mecanismo plausível não autoriza concluir que ele tenha determinado um evento cardiovascular específico em um paciente.

O interesse em risco cardiovascular precoce decorre da possibilidade de reconhecer trajetórias de agravamento antes de manifestações clínicas maiores. A American Heart Association propôs, em 2023, o conceito de saúde cardiovascular-renal-metabólica para integrar os efeitos da adiposidade disfuncional, dos fatores metabólicos, da doença renal crônica e das condições cardiovasculares ao longo da vida (Ndumele et al., 2023). A diretriz multissocietária de 2026 aprofundou essa perspectiva e reforçou a avaliação longitudinal, a

prevenção e a estratificação de risco proporcional ao estágio clínico (Ndumele et al., 2026). Nesse enquadramento, biomarcadores inflamatórios e estudos vasculares são importantes para a investigação de mecanismos e hipóteses prognósticas, mas não substituem automaticamente os elementos tradicionais de avaliação. A pergunta norteadora deste artigo é de que maneira a inflamação sistêmica persistente se associa à resistência à insulina e à disfunção endotelial na síndrome metabólica, e até que ponto essas relações ajudam a compreender o risco cardiovascular em fases iniciais. O objetivo consiste em realizar síntese crítica das evidências biológicas, clínicas e preventivas, distinguindo associação, causalidade e utilidade prática.

2. METODOLOGIA

O presente estudo adota delineamento de revisão sistematizada qualitativa com síntese narrativa, de caráter descritivo, analítico e integrador. Para sua preparação, foram consultados registros biomédicos do PubMed, páginas de periódicos científicos e documentos oficiais da American Heart Association, considerando literatura sobre síndrome metabólica, inflamação metabólica, resistência insulínica, função endotelial, aterosclerose e prevenção cardiovascular. Utilizaram-se combinações conceituais em inglês e português de expressões como metabolic syndrome, low-grade inflammation, insulin resistance, adipose tissue inflammation, endothelial dysfunction, nitric oxide, high-sensitivity C-reactive protein, cardiometabolic risk e cardiovascular-kidney-metabolic health. A seleção concentrou-se em publicações identificáveis cujos objetivos e métodos permitiam sustentar as afirmações desenvolvidas, incluindo revisões críticas, pesquisas experimentais de referência, ensaios clínicos e diretrizes. Não se realizou protocolo

prospectivo com busca exaustiva, dupla triagem independente, registro integral de exclusões ou avaliação padronizada do risco de viés de cada artigo primário; por esse motivo, não se reivindica a designação de revisão sistemática formal e não são apresentados números PRISMA inventados.

A interpretação foi organizada em domínios que permanecem conceitualmente distintos, embora inter-relacionados: critérios diagnósticos da síndrome metabólica; adiposidade visceral e inflamação; sinalização da insulina; resposta endotelial; biomarcadores circulantes; evidências de lesão vascular subclínica; estratificação de risco; e estratégias preventivas. Para cada domínio, procurou-se diferenciar estudos que descrevem mecanismos em células ou animais, investigações observacionais com humanos, ensaios de intervenção e orientações normativas. A presença de correlação entre duas variáveis não foi tratada como prova de direção causal. Da mesma forma, mudanças em parâmetros laboratoriais substitutos não foram equiparadas à prevenção comprovada de infarto, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular. A inclusão de fontes históricas teve finalidade explicativa, especialmente para o desenvolvimento da hipótese imunometabólica, enquanto documentos mais recentes forneceram referência para classificação de risco e interpretação clínica. Esse critério favorece a contextualização da evolução do conhecimento sem apresentar literatura de períodos diversos como se descrevesse o mesmo desenho de pesquisa ou a mesma população.

As limitações da abordagem merecem explicitação porque afetam o alcance das conclusões. A ausência de metanálise impede estimar uma associação quantitativa agregada entre inflamação e eventos cardiovasculares especificamente em indivíduos com síndrome

metabólica; as diferenças de definição do quadro, de idade, de tratamento e de métodos de dosagem inviabilizam comparações simplistas. Além disso, a literatura sobre inflamação frequentemente inclui pessoas com obesidade, diabetes ou doença aterosclerótica já estabelecida, cujos resultados nem sempre podem ser extrapolados para portadores de síndrome metabólica sem eventos prévios. O termo precoce é empregado neste artigo para abordar alterações funcionais e estratificação anterior à doença cardiovascular clínica, não para sugerir que exista um teste molecular único capaz de prever individualmente a data de um evento. A revisão oferece análise científica destinada à formação e à pesquisa, sem propor diagnóstico particular, doses de medicamentos ou protocolos terapêuticos independentes de avaliação profissional.

3. DEFINIÇÃO CLÍNICA E HETEROGENEIDADE DA SÍNDROME METABÓLICA

A padronização proposta por Alberti et al. (2009) procurou harmonizar critérios internacionalmente empregados, incorporando circunferência abdominal, triglicerídeos, colesterol HDL, pressão arterial e glicemia, com consideração de pontos de corte apropriados para diferentes populações. Embora esse sistema seja útil à pesquisa e à prática, não transforma cada componente em manifestação de um mecanismo exclusivo. A resistência à insulina é frequente e biologicamente relevante, mas não integra necessariamente todos os conjuntos operacionais como teste laboratorial obrigatório. Um indivíduo pode atender aos critérios com alterações distintas de outro que recebe a mesma classificação; seus riscos, necessidades de intervenção e prioridades clínicas podem não coincidir. O foco contemporâneo desloca-se, assim, de uma compreensão rigidamente binária para a análise do continuum

de risco, valorizando duração das exposições, carga metabólica acumulada, distribuição de gordura e comprometimento de órgãos-alvo. A formulação clínica deve combinar critérios de reconhecimento com caracterização do contexto individual, evitando superestimar a capacidade de uma categoria nominal de prever todos os desfechos.

A distribuição corporal da adiposidade ajuda a compreender parte da heterogeneidade observada. A adiposidade visceral e o acúmulo ectópico de lipídios podem apresentar significado fisiopatológico diferente do tecido adiposo subcutâneo, inclusive quando o índice de massa corporal é semelhante. Powell-Wiley et al. (2021) destacam que a circunferência abdominal oferece informação cardiovascular relevante além daquela captada pelo peso corporal relativo à altura. Alterações na capacidade de expansão saudável do tecido adiposo contribuem para maior fluxo de ácidos graxos, estresse celular, recrutamento imune e mudanças na secreção de adipocinas. Entretanto, não há equivalência perfeita entre qualquer medida antropométrica e a quantidade de gordura visceral; exames de imagem, quando utilizados em pesquisa ou em situações clínicas justificadas, descrevem compartimentos de modo distinto. Uma interpretação científica cuidadosa também evita atribuir exclusivamente à adiposidade alterações que podem depender de idade, sono insuficiente, medicamentos, condições endócrinas, genética ou desigualdades sociais que restringem a possibilidade de escolhas saudáveis.

A síndrome metabólica frequentemente antecede, acompanha ou se associa ao diabetes tipo 2, à doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica e ao comprometimento renal, mas essas condições não devem ser confundidas. A perspectiva

cardiovascular-renal-metabólica reconhece interações multidirecionais: a doença renal pode ampliar a inflamação e a vulnerabilidade cardiovascular, enquanto hipertensão, hiperglicemia e resistência insulínica podem acelerar dano renal. Ndumele et al. (2023) propõem estágios que distinguem condições favoráveis à prevenção primordial, adiposidade disfuncional, fatores metabólicos estabelecidos e manifestações cardiovasculares subclínicas ou clínicas. A diretriz de 2026 formaliza estratégias de avaliação ao longo desse espectro, incluindo função renal e albuminúria quando indicadas (Ndumele et al., 2026). Esse enquadramento não elimina a utilidade do diagnóstico tradicional de síndrome metabólica; amplia seu alcance ao reconhecer que as consequências da alteração do metabolismo energético são sistêmicas, variam no tempo e exigem olhar integrado entre diferentes especialidades.

O caráter heterogêneo do diagnóstico tem consequências metodológicas diretas para estudos de risco precoce. Investigações que recrutam apenas pessoas com três componentes da síndrome podem reunir subgrupos com trajetórias distintas, criando médias pouco informativas. A análise de biomarcadores precisa considerar tabagismo, obesidade central, pressão arterial, tratamento hipolipemiante, uso de fármacos antidiabéticos e presença de doenças inflamatórias ou infecciosas, entre outras condições capazes de modificar os resultados. Também é relevante registrar sexo, faixa etária, status menopausal e fatores territoriais sem presumir efeitos iguais em populações diferentes. A qualidade de um estudo depende de explicitar o que foi medido, em qual momento e com qual comparação, porque a associação encontrada pode variar com a composição da amostra. Para a prática, a consequência mais consistente é que os critérios diagnósticos orientam o reconhecimento de uma condição de risco, mas a

intensidade do cuidado deve decorrer do perfil clínico completo e de estimativas prognósticas validadas para a população em questão.

4. INFLAMAÇÃO METABÓLICA E TECIDO ADIPOSO DISFUNCIONAL

O tecido adiposo participa ativamente da homeostase energética, do armazenamento lipídico e da comunicação endócrina e imune. Quando ocorre expansão acompanhada de hipóxia regional, estresse mecânico, dano celular e excesso de substratos, a composição do microambiente pode mudar. Pesquisas clássicas encontraram aumento relativo de macrófagos em tecido adiposo de modelos de obesidade e associação entre atividade inflamatória local e resistência à insulina (Weisberg et al., 2003; Xu et al., 2003). Essas contribuições foram decisivas para demonstrar que a obesidade não poderia ser descrita somente como acúmulo passivo de energia. Entretanto, as evidências experimentais de causalidade foram produzidas em sistemas particulares, e a tradução para seres humanos exige considerar diversidade dos depósitos adiposos, distribuição de células imunes, hábitos de vida e múltiplas exposições. A dimensão mais importante para este artigo é reconhecer que o tecido adiposo possui atividade biológica capaz de influenciar tecidos distantes, sem reduzir todos os fenótipos de síndrome metabólica a uma origem obrigatoriamente adipocitária.

A produção de citocinas e quimiocinas, a alteração da proporção de populações imunes e a modulação de adipocinas podem contribuir para mudanças na resposta à insulina. O fator de necrose tumoral, a interleucina-6 e outras moléculas participam de redes de sinalização cujos efeitos dependem de concentração, origem celular, duração do estímulo e estado do tecido. A adiponectina, frequentemente

relacionada a perfis metabólicos mais favoráveis, também apresenta comportamento complexo em condições de doença. Não é cientificamente adequado converter essa rede em uma sequência fixa segundo a qual uma citocina isolada sempre produz um resultado unidirecional. Hotamisligil (2017) enfatiza a natureza integrada dos sistemas imune e metabólico, enquanto Soták et al. (2025) discutem a necessidade de compreender não apenas a ativação, mas também os mecanismos de resolução inflamatória na obesidade. Essa abordagem desloca a interpretação do objetivo simplista de suprimir toda inflamação para a investigação de sua persistência inadequada e de suas consequências funcionais.

No plano molecular, vias relacionadas a NF-κB, respostas a estresse celular e mediadores de sinalização insulinodependente constituem alvos frequentes da pesquisa. Em condições de sobrecarga metabólica, ácidos graxos, espécies reativas de oxigênio e alterações mitocondriais podem reforçar processos de sinalização inflamatória e modificar a atividade de proteínas reguladoras da captação de glicose. Também existe comunicação bidirecional: a resistência à insulina favorece modificações no metabolismo de lipídios que podem perpetuar alterações inflamatórias. A descrição desse circuito não deve ser tomada como prova de que a normalização de determinado marcador necessariamente reverterá todos os componentes da síndrome. Resultados obtidos com bloqueio de vias específicas em modelos animais representam experimentos mecanísticos, enquanto estudos clínicos precisam demonstrar benefícios relevantes e perfil de segurança compatível com a intervenção. Uma discussão robusta integra esses níveis e reconhece que a complexidade biológica limita a utilidade de explicações lineares e de promessas terapêuticas derivadas exclusivamente de marcadores laboratoriais.

A inflamação de baixo grau não se restringe ao tecido adiposo e pode interagir com fígado, músculo esquelético, intestino, vasos e rins. O fígado participa da produção de proteínas de fase aguda e da regulação do metabolismo lipídico; o músculo é responsável por parcela relevante da utilização de glicose estimulada por insulina; a vasculatura condiciona a distribuição de oxigênio e nutrientes. Essas relações favorecem interpretação sistêmica, mas exigem prudência na atribuição de origem: uma proteína plasmática pode refletir múltiplas fontes, e sua concentração pontual não revela automaticamente qual tecido iniciou a alteração. O aumento de PCR ultrassensível, por exemplo, pode coexistir com adiposidade visceral ou aterosclerose, mas também sofrer influência de processos infecciosos e inflamatórios não metabólicos. A hipótese de que sinais circulantes antecipam lesão vascular deve ser testada contra fatores de confusão, medidas repetidas e desfechos clínicos verificáveis, em vez de depender de uma associação transversal obtida em pacientes cuja trajetória já é conhecida.

5. RESISTÊNCIA À INSULINA: BASES MOLECULARES E EXPRESSÃO SISTÊMICA

A insulina regula processos essenciais no metabolismo de glicose, lipídios e proteínas, e seus efeitos variam conforme os tecidos. No músculo esquelético, a sinalização adequada facilita a utilização de glicose; no fígado, contribui para modular a produção endógena de glicose; no tecido adiposo, interfere na lipólise e na disponibilidade de ácidos graxos. A resistência insulínica descreve redução relativa da resposta a essas ações, sem implicar necessariamente ausência completa de secreção ou de efeito hormonal. Pode ocorrer hiperinsulinemia compensatória e manutenção temporária de glicemias próximas dos limites considerados normais, circunstância

que torna insuficiente avaliar apenas a glicemia de jejum para compreender toda a fisiopatologia. Neeland et al. (2024) situam resistência insulínica, gordura ectópica e disfunção adiposa em processos interdependentes da síndrome metabólica. A evolução clínica é variável: nem todo indivíduo com resistência à insulina desenvolverá diabetes no mesmo intervalo, e fatores genéticos, ambientais e terapêuticos podem modificar essa trajetória.

A hipótese imunometabólica propõe que sinais inflamatórios persistentes alterem a eficiência de diferentes etapas da resposta insulínica, inclusive em condições de excesso de ácidos graxos e estresse oxidativo. Contudo, o mecanismo é mais complexo do que uma relação de causa única. As vias envolvidas podem funcionar como sensores de nutrientes e de agressões celulares, produzindo respostas adaptativas em certas circunstâncias e disfunção quando a ativação se prolonga. Hotamisligil (2017) descreve esse acoplamento como característica dos sistemas metabólicos, e pesquisas em tecido adiposo contribuíram para relacionar alterações imunes locais e resposta à insulina (Xu et al., 2003). Para evitar extrapolação, a literatura deve ser lida levando em conta o método de avaliação: modificações de fosforilação de proteínas em células cultivadas não possuem o mesmo significado clínico que a medida da sensibilidade insulínica em humanos. Mesmo em humanos, índices indiretos respondem a componentes distintos e não podem ser apresentados como medidas universalmente intercambiáveis.

O HOMA-IR, frequentemente utilizado em pesquisas com insulina e glicemia em jejum, é um indicador indireto, cuja interpretação depende do ensaio laboratorial e da população examinada. Técnicas experimentais, como o clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico, investigam a sensibilidade à insulina em condições controladas, mas

sua complexidade limita a utilização rotineira. É relevante distinguir a adequação de um marcador para comparar grupos da capacidade de orientar decisões individuais. Um limiar adotado em determinado estudo não representa necessariamente ponto de corte universal para diagnóstico em todas as faixas etárias e contextos clínicos. A definição de diabetes e pré-diabetes segue critérios clínico-laboratoriais específicos, que não podem ser substituídos automaticamente pelo HOMA-IR. Para a pesquisa translacional, o valor do indicador cresce quando associado à composição corporal, ao histórico metabólico e à avaliação longitudinal, permitindo investigar se variações observadas precedem alterações vasculares ou apenas coexistem com elas.

A resistência à insulina também deve ser considerada em sua dimensão vascular. A capacidade da insulina de modular a microcirculação auxilia a conectar a disponibilidade de substratos energéticos à resposta dos tecidos periféricos. Quando há prejuízo na vasodilatação dependente do endotélio, a entrega de glicose e do próprio hormônio pode ser afetada, contribuindo para retroalimentação de alterações metabólicas. Muniyappa, Iantorno e Quon (2008) destacam que esse diálogo envolve equilíbrio entre vias de sinalização e não apenas o efeito glicêmico da insulina. Entretanto, resistência metabólica e disfunção endotelial nem sempre progridem no mesmo ritmo, tampouco uma permite inferir automaticamente a outra. Há indivíduos com risco metabólico importante e medidas vasculares relativamente preservadas, assim como doença vascular relacionada a tabagismo, idade ou hipertensão sem o conjunto completo de critérios da síndrome metabólica. A avaliação científica precisa reconhecer essas possibilidades para evitar explicações excessivamente deterministas.

6. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E ALTERAÇÕES PRECOCES DA HOMEOSTASE VASCULAR

O endotélio constitui uma camada celular metabolicamente ativa, cuja função depende da integração entre estímulos hemodinâmicos, sinais hormonais e mediadores locais. Sua integridade contribui para regular a vasodilatação, a resposta inflamatória e a interação de células circulantes com a parede vascular. Na saúde, a produção de óxido nítrico pela óxido nítrico sintase endotelial participa da manutenção de um ambiente antitrombótico e da adaptação do fluxo sanguíneo às necessidades teciduais. A redução da biodisponibilidade dessa molécula, frequentemente observada em contextos de estresse oxidativo, pode modificar a resposta vasomotora e favorecer maior expressão de sinais de adesão celular. Powell-Wiley et al. (2021) relacionam adiposidade excessiva, inflamação e alteração de óxido nítrico à fisiopatologia cardiovascular. Entretanto, o termo disfunção endotelial abrange fenômenos mensuráveis por métodos diferentes, e nenhum exame isolado descreve todas as suas funções. Por isso, a presença de uma resposta vasodilatadora menor deve ser interpretada segundo características do participante, padronização do ensaio e distribuição dos fatores de risco.

As vias de sinalização da insulina contribuem para essa ligação entre metabolismo e vasos. Em condições fisiológicas, a ativação da via PI3K-Akt favorece produção endotelial de óxido nítrico, enquanto outras rotas participam de respostas relacionadas ao crescimento celular e a mediadores vasoconstritores. Muniyappa, Iantorno e Quon (2008) descrevem que resistência insulínica pode prejudicar seletivamente parte dessa sinalização, criando desequilíbrio na relação entre efeitos vasodilatadores e vasoconstritores. A hipótese é

coerente com a coexistência de resistência à insulina, hipertensão e alterações microvasculares em indivíduos com síndrome metabólica. Ainda assim, diferentes tecidos apresentam sensibilidades próprias e a via observada em cultura celular não representa automaticamente a condição global de circulação de uma pessoa. É preciso investigar se mudanças moleculares se acompanham de alterações funcionais, como fluxo sanguíneo e reatividade vascular, e se sua identificação acrescenta valor prognóstico além das informações clínicas usuais.

O estresse oxidativo pode reduzir a ação protetora do óxido nítrico por interação com espécies reativas, ao mesmo tempo em que vias inflamatórias favorecem expressão de moléculas de adesão e recrutamento de leucócitos. Esse fenômeno cria uma conexão possível entre disfunção metabólica e os estágios iniciais da aterogênese. Libby (2024) ressalta que a resposta inflamatória participa desde o início das lesões ateroscleróticas até as complicações trombóticas, inclusive por ativação endotelial e migração de monócitos. Não se deve, contudo, presumir que toda disfunção endotelial identificada em uma medida instrumental evoluirá inevitavelmente para placa aterosclerótica ou evento agudo. A história natural é modificada por fatores de risco, intervenções preventivas e processos compensatórios. Para estudar risco precoce, a relevância não está somente em demonstrar a existência de um mecanismo, mas em verificar sua capacidade de explicar trajetórias diferentes entre pacientes com perfil metabólico aparentemente semelhante.

A microcirculação merece atenção particular porque o músculo esquelético depende do recrutamento vascular para receber glicose e insulina. Alterações microvasculares podem dificultar o

acoplamento entre perfusão e metabolismo, enquanto hiperglicemia e lipotoxicidade contribuem para modificar a reatividade de vasos de pequeno calibre. Essa reciprocidade sustenta a interpretação de que resistência à insulina e disfunção endotelial podem reforçar-se, mas não permite identificar com certeza qual delas surgiu primeiro em uma população transversal. Em investigações longitudinais, seria relevante acompanhar a evolução do estado glicêmico, da pressão arterial, da vasorreatividade e dos medicamentos utilizados, observando ainda mudanças de peso e hábitos de vida. A utilização clínica de um exame vascular experimental precisa ser julgada por reprodutibilidade, custo, consequências de erros e capacidade de orientar decisões. Sem demonstração de utilidade adicional, a medida permanece valiosa à fisiopatologia e à pesquisa, não necessariamente uma exigência de rastreamento universal.

7. ESTRESSE OXIDATIVO, INFLAMASSOMA E COMUNICAÇÃO IMUNOVASCULAR

O estresse oxidativo resulta de desequilíbrio entre formação de espécies reativas e mecanismos de controle e reparação, mas essas espécies também participam de sinalização fisiológica. Assim, a interpretação não deve confundir presença de oxidantes com dano inevitável. Em condições de sobrecarga nutricional, alterações da função mitocondrial e inflamação persistente podem modificar a produção de espécies reativas e a capacidade antioxidante local. A parede vascular encontra-se particularmente exposta a estímulos metabólicos e hemodinâmicos, tornando-se um local de integração entre esses fatores. Alterações de óxido nítrico, lipoproteínas e vias inflamatórias podem contribuir para comportamento endotelial desfavorável, inclusive antes de sinais clínicos de doença

aterosclerótica. O caráter dinâmico desse processo exige considerar intensidade, duração e localização do estímulo. Um marcador sistêmico de oxidação não equivale necessariamente à quantificação direta do dano em uma artéria, e resultados de ensaios diferentes não devem ser somados como se mensurassem um mesmo objeto biológico.

Componentes da imunidade inata, incluindo plataformas intracelulares relacionadas a inflamassomas, vêm sendo estudados pela capacidade de conectar estresse metabólico à produção de mediadores inflamatórios. A ativação dessas vias pode ocorrer em diferentes tipos celulares e depender de sinais associados a alterações metabólicas, lesão e reconhecimento de perigos. Entretanto, a literatura é heterogênea quanto à importância relativa de cada componente em seres humanos com síndrome metabólica sem doenças estabelecidas. A revisão de Soták et al. (2025) reforça o interesse em compreender mecanismos de resolução inflamatória e os riscos de interferências inespecíficas na resposta imune. Em termos translacionais, o desafio não é apenas mostrar que determinada via está ativa, mas determinar se ela é necessária para a persistência do quadro, em quais subgrupos e com que segurança poderia ser modulada. A presença de uma assinatura inflamatória não é autorização para adotar, fora das indicações aprovadas, intervenções farmacológicas dirigidas àquela via.

A formação e progressão da aterosclerose envolvem, entre outros fenômenos, retenção de lipoproteínas, ativação endotelial, recrutamento celular e mudanças na composição da parede arterial. Soehnlein e Libby (2021) descrevem a passagem de hipóteses experimentais para estratégias clínicas que abordam processos inflamatórios da aterosclerose, evidenciando que a inflamação não é

mero acompanhante da doença. O achado, entretanto, precisa ser situado corretamente: demonstrações de benefício em pessoas com doença aterosclerótica conhecida não equivalem à comprovação de benefício de intervenções anti-inflamatórias em todo portador de síndrome metabólica. O risco basal, as comorbidades e os potenciais eventos adversos das terapias modificam a relação entre benefício e dano. A análise deve, portanto, evitar que conceitos como prevenção primária, prevenção secundária e reversão de marcador subclínico sejam utilizados como sinônimos. Sua distinção é essencial à comunicação científica e às prioridades da assistência.

A relação entre imunidade e metabolismo também envolve respostas protetoras. A resolução de um processo inflamatório requer mediadores ativos, comunicação intercelular e retorno relativo à homeostase; não se trata simplesmente do desaparecimento espontâneo de sinais. Ao interpretar estudos que apresentam valores elevados de interleucinas, é necessário considerar se a coleta foi realizada durante uma infecção intercorrente, após esforço físico intenso ou em condições laboratoriais que afetam a medida. As tendências temporais podem oferecer informação distinta de uma dosagem isolada, especialmente em processos crônicos sujeitos a oscilações. Para a construção de painéis moleculares, a utilidade dependerá de protocolos padronizados, identificação dos compartimentos analisados e demonstração de que o conjunto melhora a previsão de eventos relevantes. A sofisticação de um ensaio não supera limitações de desenho epidemiológico; às vezes, a ausência de informações básicas sobre pressão, tabagismo e função renal compromete mais a interpretação do que a disponibilidade de novos marcadores.

8. BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E METABÓLICOS: POTENCIAL E LIMITAÇÕES

A proteína C-reativa ultrassensível é um dos marcadores mais discutidos na interface entre inflamação e risco cardiovascular, em parte por sua disponibilidade e por associações identificadas em estudos epidemiológicos. Entretanto, ela representa resposta de fase aguda com múltiplos determinantes, não sendo específica de aterosclerose nem de resistência à insulina. A elevação de seu valor pode refletir adiposidade, doença inflamatória, infecção e outras condições; sua interpretação demanda contexto clínico, eventual repetição e consideração da persistência do estímulo. Evidências sobre risco inflamatório residual em pacientes cardiovasculares, como as discutidas por Ridker et al. (2024), destacam associação prognóstica importante, mas não autorizam usar uma dosagem isolada como diagnóstico de disfunção endotelial ou justificativa automática para intervenção medicamentosa. Além disso, a relação entre marcador e desfecho precisa ser diferenciada de prova de que reduzir o marcador por qualquer método causará benefício clínico.

Interleucina-6, TNF e outros mediadores podem acrescentar informação mecanística em investigações com amostras bem caracterizadas, mas enfrentam desafios de estabilidade, custos, ritmo circadiano e variação analítica. A concentração plasmática de determinada citocina não revela por si só qual órgão a produziu, qual receptor foi ativado ou como a resposta se distribuiu entre tipos celulares. Em estudos de síndrome metabólica, seria relevante examinar associações independentes após ajuste por circunferência abdominal, glicemia, pressão, idade e tabagismo, em vez de concluir que um biomarcador mais elevado identifica automaticamente maior risco de evento. Painéis múltiplos podem representar

diferentes dimensões, porém também aumentam o risco de resultados espúrios quando muitas comparações são feitas em amostras pequenas. A busca por assinaturas moleculares deve, portanto, ser acompanhada de hipóteses prévias, controle de qualidade, validação externa e informação transparente sobre desempenho prognóstico incremental.

Para a dimensão metabólica, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e lipídios fornecem informações clínicas distintas de medidas específicas de resistência à insulina. O HOMA-IR pode ser útil em pesquisa populacional, mas suas limitações técnicas e a ausência de ponto de corte único para todos os indivíduos restringem sua interpretação isolada. A comparação entre marcadores precisa considerar que um paciente com glicemia ainda não elevada pode apresentar resistência à insulina e, inversamente, que hiperglicemia pode decorrer também de alterações de secreção pancreática. A albuminúria e a taxa de filtração glomerular estimada acrescentam dimensão importante à avaliação de risco, especialmente no continuum cardiovascular-renal-metabólico. A diretriz de 2026 recomenda acompanhamento proporcional ao estágio e às condições associadas, sem transformar qualquer biomarcador experimental em exame universal (Ndumele et al., 2026). O princípio organizador é avaliar como cada medida contribui para decisões concretas, não acumular solicitações laboratoriais apenas porque uma via biológica foi descrita.

Marcadores solúveis de ativação endotelial, parâmetros de estresse oxidativo e perfis de adipocinas são alternativas investigadas, mas a distância entre associação estatística e implementação clínica pode ser extensa. Muitos estudos comparam grupos claramente doentes a controles de melhor saúde, situação em que a discriminação

aparente tende a ser superior àquela encontrada na população em que o teste seria realmente aplicado: pessoas com risco intermediário e características sobrepostas. Para ser clinicamente relevante, um biomarcador deve demonstrar reprodutibilidade e valor incremental sobre modelos básicos, além de potencial para modificar decisões com benefício líquido. Também são necessários estudos de custo, disponibilidade regional, padronização de ensaios e interpretação de falsos positivos. Sem essas etapas, o biomarcador continua podendo ser valioso para compreender a imunometabolismo, mas deve ser apresentado como candidato à pesquisa e não como método validado para prever individualmente eventos cardiovasculares precoces.

9. AVALIAÇÃO VASCULAR SUBCLÍNICA E MÉTODOS NÃO INVASIVOS

A dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, usualmente abreviada como FMD, tem sido utilizada para investigar função vascular dependente do endotélio. O método analisa a resposta do diâmetro arterial a estímulo de hiperemia sob condições definidas, mas é sensível a preparação do participante, técnica ultrassonográfica, posição de coleta e análise dos registros. Thijssen et al. (2019) produziram recomendações de consenso para aumentar a confiabilidade e a comparabilidade da FMD em humanos. A aplicação do método em pesquisas sobre síndrome metabólica é pertinente porque permite observar uma propriedade funcional que não se confunde com a concentração de mediadores plasmáticos. Entretanto, um valor individual depende de condições técnicas e fisiológicas, e sua adoção como rastreamento rotineiro precisa de justificativa clínica específica. A ausência de padronização pode

produzir diferenças que parecem biológicas, mas decorrem de procedimentos de medida não equivalentes.

A avaliação vascular subclínica inclui outras ferramentas com perguntas diagnósticas distintas. A espessura médio-intimal carotídea descreve aspectos da parede arterial, enquanto a identificação de placa carotídea e a quantificação de cálcio coronariano captam manifestações estruturais em territórios diferentes. A ultrassonografia e a tomografia não são simples alternativas intercambiáveis da FMD, pois uma examina reatividade e outras avaliam características anatômicas ou calcificação. Um exame de imagem pode fornecer informação prognóstica em cenários selecionados, mas sua indicação depende de idade, risco estimado, exposição à radiação, disponibilidade e possível impacto sobre decisões preventivas. A presença de alteração subclínica não significa evento inevitável, assim como um resultado normal não elimina todos os riscos. A pesquisa deve especificar se pretende investigar mecanismo endotelial, identificar aterosclerose, estimar risco absoluto ou avaliar evolução após intervenção.

A sensibilidade dos métodos à trajetória temporal cria oportunidades e dificuldades. Uma mudança da reatividade vascular após exercícios físicos pode ocorrer sem que exista alteração correspondente na placa aterosclerótica; uma modificação lipídica pode preceder mudanças anatômicas observáveis; e uma intervenção anti-inflamatória pode influenciar biomarcadores sem produzir melhora vascular mensurável no mesmo período. Estudos que pretendam integrar essas dimensões precisam estabelecer previamente desfechos primários e intervalos coerentes com o mecanismo esperado. A comparação entre exames deve também reconhecer o impacto de tratamentos concomitantes, sobretudo

anti-hipertensivos, hipolipemiantes e terapias metabólicas que podem afetar parâmetros por vias distintas. Relatórios que apresentam melhora de diversos desfechos sem hierarquia analítica clara podem gerar falsa impressão de convergência. A validade das conclusões depende da correspondência entre a pergunta, o método e a interpretação proporcional dos achados.

Na atenção clínica, o exame de menor custo e maior disponibilidade muitas vezes mantém valor decisivo: aferição adequada da pressão arterial, avaliação antropométrica, perfil lipídico, glicemia, função renal e história de exposição a fatores de risco. A utilidade de métodos mais sofisticados deve ser apreciada sobre essa base, avaliando a informação adicional e não apenas a elegância tecnológica da medida. A diretriz de 2026 para saúde cardiovascular-renal-metabólica reforça o rastreamento e o manejo coordenados de fatores modificáveis antes da ocorrência de doença manifesta (Ndumele et al., 2026). Em determinados pacientes, investigações complementares poderão refinar decisões; em outros, ampliar exames sem alterar a conduta pode aumentar custos ou gerar intervenções desnecessárias. O princípio científico e assistencial compartilhado é buscar proporcionalidade entre pergunta clínica, confiabilidade do teste, riscos de classificação equivocada e consequências da informação produzida.

10. RISCO CARDIOVASCULAR PRECOCE E ESTRATIFICAÇÃO INTEGRADA

O risco cardiovascular não pode ser expresso adequadamente por uma única concentração de citocina ou pela presença nominal de síndrome metabólica. Idade, sexo, tabagismo, pressão, lipídios, diabetes, função renal, história familiar e outras características

modificam a probabilidade de eventos ao longo do tempo. Equações de risco procuram integrar parte dessas dimensões, mas sua validade depende das populações em que foram desenvolvidas e calibradas. Khan et al. (2024) descreveram o desenvolvimento e a validação das equações PREVENT para adultos norte-americanos sem doença cardiovascular conhecida, incorporando também função renal à estimativa. A diretriz cardiovascular-renal-metabólica de 2026 recomenda sua utilização em contextos apropriados (Ndumele et al., 2026). Contudo, não se deve pressupor que valores obtidos com modelos produzidos nos Estados Unidos mantenham a mesma calibração em todas as populações latino-americanas. Estudos locais de validação e adaptação são particularmente importantes quando a decisão envolve limiares absolutos de tratamento.

O interesse em prevenção precoce inclui indivíduos que ainda não apresentam eventos cardíacos ou cerebrovasculares, mas acumulam exposições capazes de modificar o risco futuro. A ocorrência de hipertensão, resistência à insulina e adiposidade visceral durante anos pode produzir uma carga cumulativa não captada inteiramente por uma fotografia laboratorial. Essa temporalidade justifica acompanhamento longitudinal, mas não sustenta a previsão determinística de um evento apenas pela presença de inflamação de baixo grau. Também é essencial distinguir risco relativo de risco absoluto: uma associação proporcional importante pode corresponder a probabilidades absolutas diferentes em jovens e idosos. O benefício potencial de determinada intervenção deve ser analisado em conjunto com o risco basal, a segurança, as preferências e as condições de seguimento. A abordagem integrada evita tanto minimizar

alterações metabólicas precoces quanto classificá-las como doença vascular estabelecida sem demonstração clínica ou instrumental.

A síndrome metabólica pode coexistir com fatores que escapam às medidas tradicionalmente utilizadas, como apneia obstrutiva do sono, histórico gestacional, condições psicossociais e desigualdades de acesso à prevenção. A incorporação desses determinantes deve apoiar decisões mais contextualizadas e não estimular a multiplicação indefinida de variáveis em um escore sem validação. A abordagem cardiovascular-renal-metabólica reconhece o impacto dos determinantes sociais sobre a exposição, a progressão e o acesso ao tratamento (Ndumele et al., 2023). Para pacientes com dados conflitantes, reavaliar medidas, adesão e comorbidades pode ser mais útil do que buscar imediatamente um novo biomarcador. A transparência na comunicação é igualmente necessária: dizer que uma pessoa apresenta perfil metabólico desfavorável não equivale a afirmar que possui aterosclerose; e dizer que há suspeita de alteração endotelial não significa prever infarto. A prevenção responsável transforma informação probabilística em decisões proporcionais, passíveis de revisão conforme o risco se modifica.

A pesquisa sobre estratificação aprimorada deve perguntar explicitamente se a adição de biomarcadores inflamatórios melhora a discriminação, a calibração e a utilidade decisória, além dos preditores existentes. Uma associação independente em regressão estatística não é suficiente para provar benefício em rastreamento. É necessário considerar a reclassificação de pessoas entre categorias relevantes, a estabilidade do modelo em amostras externas e os custos e consequências das decisões alteradas pelo novo teste. Desenhos longitudinais podem investigar se a variação da PCR ultrassensível, por exemplo, antecipa eventos após tratamento dos

fatores de risco, mas a interpretação permanecerá sujeita a diferenças de população e às condições concorrentes que influenciam inflamação. A qualidade de uma proposta prognóstica é demonstrada menos por sua complexidade molecular e mais por sua capacidade de produzir decisões justificadas com resultados melhores e menores danos potenciais.

11. PREVENÇÃO E INTERVENÇÕES: EVIDÊNCIA CLÍNICA E CUIDADO INTEGRADO

A prevenção cardiovascular em pessoas com síndrome metabólica deve priorizar intervenções com benefícios clínicos demonstrados e adequação ao risco individual, e não perseguir exclusivamente a normalização de um biomarcador inflamatório. Atividade física regular, alimentação de qualidade, controle pressórico, manejo de lipídios, cessação do tabagismo e tratamento de diabetes ou doença renal quando presentes constituem dimensões complementares. A declaração científica de Swift et al. (2026) destaca que programas de atividade física podem beneficiar resistência à insulina, pressão arterial e perfil lipídico mesmo sem grande redução ponderal, embora a magnitude dos efeitos varie conforme adesão, intensidade, condição inicial e outras intervenções. A ênfase no conjunto de comportamentos e fatores de risco previne a ideia equivocada de que uma mudança laboratorial intermediária, por mais favorável, corresponda obrigatoriamente à redução comprovada de eventos cardiovasculares. Também é fundamental individualizar metas e estratégias segundo idade, limitações funcionais e contexto socioeconômico, preservando acompanhamento profissional quando necessário.

Padrões alimentares de qualidade têm interesse especial pela influência sobre a composição corporal e múltiplos componentes da síndrome metabólica. Estudos de intervenção vinculados ao PREDIMED-Plus investigam associação entre dieta mediterrânea com restrição energética, atividade física e resultados metabólicos em pessoas com excesso de peso ou obesidade. Uma análise de ensaio randomizado publicada em 2025 avaliou incidência de diabetes em participantes com síndrome metabólica, oferecendo evidência pertinente à prevenção metabólica, mas sem responder diretamente a todas as perguntas sobre disfunção endotelial e eventos cardiovasculares precoces (Ruiz-Canela et al., 2025). Outro estudo avaliou mudanças de composição corporal durante acompanhamento em adultos mais velhos com excesso de peso ou obesidade e síndrome metabólica, sugerindo que a intervenção pode modificar adiposidade visceral e outros parâmetros (Konieczna et al., 2023). A generalização deve considerar características dos participantes, recursos de implementação e padrões culturais de alimentação; não se justifica apresentar uma dieta padronizada como solução universal ou atribuir seus efeitos a um único mecanismo inflamatório.

O tratamento medicamentoso dos componentes cardiometabólicos exige distinguir fármacos com evidência de benefício clínico de intervenções propostas principalmente por plausibilidade biológica. Terapias de redução lipídica, controle de pressão e tratamento de diabetes ou doença renal devem ser consideradas segundo diretrizes, indicações, contraindicações e decisão compartilhada; não há razão científica para recomendar um agente anti-inflamatório apenas porque a PCR ultrassensível está aumentada em pessoa com síndrome metabólica. O ensaio CANTOS demonstrou que a modulação de uma via inflamatória específica pode reduzir eventos

em população selecionada com aterosclerose prévia, ao mesmo tempo em que exigiu consideração de riscos, inclusive infecciosos (Ridker et al., 2017). Essa evidência foi importante para a concepção causal da inflamação aterosclerótica, mas seu contexto é de prevenção secundária, não de tratamento inespecífico da síndrome metabólica. A diretriz multissocietária de 2026 favorece prevenção graduada conforme condições associadas e benefícios clínicos efetivamente documentados (Ndumele et al., 2026).

A integração multiprofissional pode melhorar a continuidade do cuidado quando os fatores de risco são acompanhados em serviços diferentes. Endocrinologia, cardiologia, nefrologia, enfermagem, nutrição, educação física e atenção primária podem contribuir de formas complementares, desde que exista clareza sobre responsabilidades, acompanhamento de resultados e comunicação entre profissionais. O paciente precisa compreender o significado de exames e fatores de risco sem receber mensagens contraditórias ou interpretações alarmistas de resultados isolados. A prevenção também exige reconhecer que mudanças sustentadas de hábitos dependem de ambiente, renda, segurança, deslocamento, disponibilidade de alimentos e tempo. Nesse aspecto, as propostas contemporâneas de saúde cardiovascular-renal-metabólica são relevantes por considerar tanto mecanismos biológicos quanto desigualdades que condicionam o acesso ao cuidado. A efetividade de uma recomendação não se mede apenas pela coerência teórica, mas pela possibilidade real de aplicação, adesão, acompanhamento e redução de desfechos significativos.

12. DESIGUALDADES, CICLO DE VIDA E DESAFIOS DE IMPLEMENTAÇÃO

A trajetória cardiometabólica inicia-se antes da manifestação clínica de diabetes ou aterosclerose e pode ser influenciada por exposições acumuladas durante infância, adolescência e vida adulta. Condições alimentares, oportunidades para atividade física, sono, ambiente urbano e acesso ao cuidado moldam tanto a ocorrência de fatores de risco quanto a capacidade de modificá-los. A perspectiva de curso de vida ajuda a compreender por que pessoas com características laboratoriais semelhantes podem ter história biológica diferente. Também evita interpretar comportamentos de saúde como decisões isoladas de contextos materiais. Ndumele et al. (2023) ressaltam que determinantes sociais afetam a distribuição de risco cardiovascular-renal-metabólico, o que exige estratégias de prevenção que não se limitem à consulta individual. Estudos locais precisam caracterizar territórios, condições de trabalho, escolaridade e disponibilidade de serviços para compreender diferenças de exposição e de adesão, sem converter correlações sociológicas em atribuições causais automáticas a indivíduos.

A pesquisa em populações latino-americanas enfrenta desafios específicos de representatividade. Grande parte das equações de risco e dos estudos de biomarcadores deriva de países com estruturas assistenciais, perfis demográficos e cobertura de exames diferentes daqueles encontrados em muitas regiões do Brasil e de países vizinhos. Reproduzir pontos de corte ou associações sem validação pode gerar classificações inadequadas e direcionamento ineficiente de recursos. A questão não se resolve simplesmente pela coleta de mais marcadores, mas pela construção de estudos de coorte com descrição adequada da população e dos desfechos, calibração externa e verificação da capacidade de modificar decisões. Também é necessário considerar desigualdade de gênero na avaliação de risco, mudanças metabólicas ligadas à menopausa e

diversidade de trajetórias ocupacionais e familiares. Essas dimensões justificam análise contextual, mas nenhuma delas dispensa o controle de confundidores e a documentação transparente dos métodos empregados.

Em serviços com recursos limitados, a estratificação de risco deve estabelecer prioridades clinicamente justificadas. A aferição periódica de pressão, a detecção de diabetes e dislipidemia, a avaliação renal conforme indicação e o seguimento de pessoas com risco acumulado podem oferecer benefícios mais diretamente implementáveis do que painéis moleculares complexos ainda não validados. A tecnologia laboratorial pode ampliar o conhecimento, mas não substitui capacidade assistencial de responder ao resultado. O valor de uma estratégia depende do percurso completo entre identificação de risco, interpretação, oferta de intervenção, acesso a medicamentos e continuidade do acompanhamento. A comunicação deve ainda evitar estigma relacionado ao peso e assegurar linguagem respeitosa, porque o cuidado cardiometabólico envolve condições de longa duração e mudanças potencialmente difíceis de manter. Uma agenda realista combina ciência mecanística, políticas de prevenção, formação profissional e avaliação de resultados em diferentes contextos sociais.

13. RESULTADOS DA SÍNTESE E DISCUSSÃO CRÍTICA

A síntese das fontes revela convergência na existência de interações entre adiposidade disfuncional, resposta imunoinflamatória, resistência à insulina e alterações do endotélio, mas o grau de evidência varia conforme o elo considerado. Estudos clássicos de tecido adiposo identificaram modificações inflamatórias e forneceram mecanismos plausíveis (Weisberg et al., 2003; Xu et al.,

2003). Revisões de sinalização vascular descreveram vias pelas quais a resistência à insulina pode afetar a produção de óxido nítrico (Muniyappa; Iantorno; Quon, 2008). Documentos clínicos recentes reforçam que risco metabólico, renal e cardiovascular deve ser interpretado de forma integrada (Neeland et al., 2024; Ndumele et al., 2026). Entretanto, a passagem entre essas categorias exige cautela: mecanismos demonstrados em modelos não se convertem automaticamente em efeitos clínicos medidos em pacientes, e associações populacionais não esclarecem por si mesmas a contribuição causal de cada via para um evento individual. A principal contribuição da revisão consiste, portanto, em reunir os níveis de evidência sem apagar suas fronteiras.

Um ponto de aparente divergência envolve o lugar dos marcadores inflamatórios na tomada de decisão. Pesquisas em aterosclerose estabelecida apresentam evidências de que a inflamação possui relevância prognóstica e, em cenários selecionados, pode ser alvo terapêutico (Ridker et al., 2017; Ridker et al., 2024). Em contrapartida, a prática de prevenção em indivíduos com síndrome metabólica sem evento prévio não dispõe de justificativa universal para rastreamento extensivo de citocinas ou tratamento dirigido a qualquer marcador elevado. Essas afirmações não são contraditórias, pois se referem a populações, desfechos e intervenções distintos. Um fator pode participar da fisiopatologia e, ainda assim, não constituir alvo adequado de intervenção ampla; pode também acrescentar informação estatística em uma coorte sem alterar decisões em atenção primária. A prioridade científica deve ser demonstrar quando e para quem a informação molecular produz benefício adicional, considerando custos, danos e alternativas disponíveis.

Outra dificuldade está na multiplicidade de definições de disfunção endotelial. A FMD, a concentração de moléculas solúveis, exames de imagem anatômica e medidas de rigidez arterial exploram propriedades diferentes e não possuem equivalência automática. A padronização proposta por Thijssen et al. (2019) fortalece a pesquisa da reatividade vascular, mas não elimina toda variabilidade biológica nem estabelece que seu uso rotineiro melhore desfechos. Estudos que apresentam correlações de marcadores inflamatórios com índices vasculares precisam declarar a técnica, a janela temporal, a medicação utilizada e os fatores de confusão avaliados. Da mesma forma, a expressão risco cardiovascular precoce deve referir-se a uma dimensão definida: presença de alterações funcionais antes de manifestação clínica, identificação de fatores de risco em idade mais jovem ou estimativa prognóstica longitudinal. O uso indistinto dessas acepções favorece conclusões imprecisas e dificulta comparação entre publicações.

A integração crítica aponta uma direção metodológica clara para a pesquisa futura: coortes com indivíduos bem caracterizados, mensuração repetida de marcadores selecionados, descrição explícita de medicamentos e desfechos clínicos predefinidos. A hipótese de que inflamação de baixo grau ajuda a antecipar risco deve ser testada pela informação adicional sobre modelos clínicos adequados, não apenas pela significância estatística de uma correlação. A análise de calibração, erros de classificação e possibilidade de generalização para serviços diversos é tão importante quanto a associação biológica. Também é necessária maior inclusão de populações com acesso desigual à saúde para evitar modelos que apresentem bom desempenho apenas em centros especializados. A discussão não sustenta que todos os casos de síndrome metabólica compartilhem a mesma sequência causal;

sustenta, com maior segurança, que as relações entre inflamação, metabolismo e endotélio são relevantes para investigação e devem ser traduzidas para o cuidado segundo a robustez das evidências disponíveis.

14. PERSPECTIVAS DE PESQUISA TRANSLACIONAL

Uma agenda translacional pertinente deve estudar o tempo e o contexto em que surgem mudanças inflamatórias e vasculares. A coleta apenas após estabelecimento de diabetes, doença renal ou aterosclerose dificulta separar fatores antecedentes de consequências da doença. Coortes que acompanhem adultos em diferentes estágios de risco permitiriam analisar trajetórias, especialmente se registrarem medidas de adiposidade central, metabolismo glicêmico, pressão, lipídios, função renal e exposição a medicamentos. Um subconjunto com avaliação padronizada da função endotelial poderia ajudar a compreender mediações fisiológicas, desde que o desenho não force interpretação causal de correlações. O estudo de biomarcadores precisa ser orientado por hipóteses, com controle de infecção aguda e da variabilidade analítica, para que mudanças transitórias não sejam classificadas como estado inflamatório persistente. O objetivo final não deve ser ampliar indefinidamente o número de mediadores examinados, mas identificar mecanismos e informações prognósticas que possam modificar decisões com segurança.

A comparação de intervenções exige cautela especial porque dieta, exercício, medicamentos e perda de peso influenciam múltiplos sistemas simultaneamente. Uma redução de PCR ultrassensível após determinada estratégia não demonstra, sozinha, que a melhora cardiovascular decorreu especificamente da redução inflamatória;

outras vias podem estar envolvidas. Ensaios controlados com desfechos clínicos e seguimento adequado oferecem evidência diferente daquela produzida por estudos que analisam apenas alterações laboratoriais precoces. O caso das terapias anti-inflamatórias em aterosclerose ajuda a mostrar a importância de identificar população, benefício absoluto e eventos adversos, sem generalizar automaticamente o achado para prevenção primária em pessoas com síndrome metabólica. Paralelamente, intervenções comportamentais merecem avaliação de implementação, adesão e sustentabilidade, porque sua efetividade na prática depende tanto de mecanismos biológicos quanto das condições para manter mudanças ao longo de anos.

Pesquisas no Brasil e em outros países latino-americanos podem agregar valor ao considerar diversidade territorial, acesso desigual a exames e diferenças de composição populacional. Estudos multicêntricos com procedimentos harmonizados ajudariam a verificar a transportabilidade de associações e escores desenvolvidos em outros contextos. É recomendável que os protocolos definam previamente se a questão principal se refere ao desenvolvimento de diabetes, à identificação de aterosclerose subclínica, ao aparecimento de eventos cardiovasculares ou ao desempenho incremental de um biomarcador. A transparência quanto a dados ausentes, perdas de acompanhamento e possíveis conflitos de interesse contribui para a credibilidade. Também devem ser avaliados custos de testagem e consequências de falsos positivos ou negativos. A contribuição esperada é aproximar observações moleculares de escolhas assistenciais concretas, sem transformar linguagem sofisticada em substituto da demonstração empírica de utilidade.

15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise desenvolvida permite concluir que a síndrome metabólica deve ser compreendida como um conjunto heterogêneo de alterações interdependentes, no qual a resistência à insulina e a inflamação de baixo grau frequentemente participam de uma rede de disfunções metabólicas e vasculares. Os critérios diagnósticos são úteis para identificar agrupamentos de risco, mas não descrevem por completo a distribuição de adiposidade, o estado inflamatório, a função dos órgãos ou a história de exposição de cada indivíduo. Por isso, não se sustenta uma interpretação em que o reconhecimento da síndrome determine, sozinho, a existência ou o grau de disfunção endotelial. O desenvolvimento do conhecimento científico exige integrar características clínicas e mecanismos sem reduzir a diversidade biológica a uma sequência universal. Essa conclusão responde à questão norteadora ao indicar que as associações analisadas possuem fundamento consistente, mas sua tradução prognóstica depende da população, do método e do desfecho utilizado. O valor do diagnóstico está em orientar avaliação mais abrangente e prevenção proporcional ao risco, e não em substituir essa avaliação por uma categoria fixa.

Os estudos de inflamação do tecido adiposo demonstraram a importância de considerar a obesidade e a adiposidade disfuncional como estados biologicamente ativos, capazes de modificar a comunicação entre células imunes e tecidos metabólicos. A presença de macrófagos e a produção de mediadores inflamatórios oferecem explicação plausível para alterações da sinalização insulínica, mas a passagem de resultados experimentais para conclusões clínicas exige análise de diferentes níveis de evidência. Em seres humanos, uma citocina circulante pode refletir múltiplos

tecidos e condições concorrentes, não sendo possível identificar uma cadeia causal completa apenas pela sua concentração. A persistência inadequada de inflamação pode representar componente relevante da trajetória cardiometabólica, sem que toda ativação imune seja necessariamente prejudicial. Essa distinção favorece hipóteses mais precisas e afasta propostas simplistas de supressão indiscriminada de mediadores, especialmente quando faltam demonstrações de segurança e benefícios clínicos em pacientes com síndrome metabólica sem doença cardiovascular estabelecida.

A relação entre resistência à insulina e disfunção endotelial apresenta coerência fisiológica pela participação de vias de sinalização que integram vasodilatação e utilização de glicose. O comprometimento da produção ou biodisponibilidade de óxido nítrico pode afetar o ambiente vascular, enquanto mudanças de perfusão podem interferir no funcionamento de tecidos metabolicamente ativos. Entretanto, essa reciprocidade não autoriza estabelecer uma ordem temporal obrigatória entre alterações metabólicas e vasculares. Os pacientes podem apresentar trajetórias diversas, influenciadas por pressão arterial, tabagismo, idade, exposição ambiental, função renal e tratamento. A investigação da disfunção endotelial é promissora para compreender estágios iniciais de dano vascular, desde que métodos como a dilatação mediada pelo fluxo sejam aplicados e interpretados com rigor. O resultado de um exame funcional isolado não equivale ao diagnóstico de aterosclerose, tampouco prevê de forma determinística um evento cardiovascular futuro. A linguagem científica deve conservar essas diferenças para orientar expectativas adequadas.

Quanto aos biomarcadores, a PCR ultrassensível e outros mediadores inflamatórios podem acrescentar informação em pesquisas e em circunstâncias clínicas selecionadas, mas apresentam limitações de especificidade, variabilidade e interpretação causal. Valores alterados não representam automaticamente sinal de lesão endotelial nem autorizam prever o momento de um evento cardiovascular. O HOMA-IR, por sua vez, pertence à dimensão metabólica e não deve ser confundido com avaliação direta da função vascular. A distinção entre marcadores de risco, exames estruturais e medidas funcionais impede inferências que ultrapassem o objeto de cada método. A utilidade clínica de novos painéis depende de reprodutibilidade, calibração e benefício adicional sobre fatores de risco amplamente reconhecidos. Antes de propor rastreamento em larga escala, são necessários estudos que demonstrem como o novo resultado modifica decisões, quais erros de classificação produz e quais consequências concretas recaem sobre os pacientes. A precisão da mensuração não substitui a necessidade de validar a decisão que dela decorre.

A prevenção cardiovascular precoce deve privilegiar estratégias com respaldo clínico e capacidade de implementação ao longo do tempo. Intervenções sobre alimentação, atividade física, tabagismo, pressão arterial, lipídios, controle glicêmico e condições renais representam dimensões articuladas da assistência, conforme o estágio e as características de cada indivíduo. O conhecimento sobre a importância biológica da inflamação não deve estimular tratamento farmacológico inespecífico com base em um biomarcador isolado. Resultados de ensaios que investigaram terapias anti-inflamatórias em pessoas com doença aterosclerótica comprovada não podem ser transferidos automaticamente para prevenção primária em pacientes com síndrome metabólica. O

equilíbrio entre benefícios, riscos, custos e preferências requer avaliação clínica contextualizada. A abordagem cardiovascular-renal-metabólica expressa avanço conceitual por integrar fatores frequentemente tratados em especialidades separadas, mas a efetividade dessa integração depende de comunicação entre equipes, continuidade do cuidado e acesso real às intervenções propostas.

As limitações desta revisão também fazem parte de suas conclusões. A síntese narrativa permite relacionar contribuições científicas de naturezas distintas e identificar convergências e lacunas, mas não estima efeitos combinados ou probabilidades individuais de risco. O trabalho não realizou triagem exaustiva nem avaliou formalmente o risco de viés de todos os estudos primários; suas interpretações devem, portanto, ser compreendidas como fundamentação crítica e proposta para pesquisa, não como evidência quantitativa original. Grande parte da literatura utiliza populações com obesidade, diabetes ou aterosclerose já estabelecida, o que restringe a transferência de resultados para todos os indivíduos com síndrome metabólica sem evento cardiovascular. Essa limitação reforça a necessidade de coortes prospectivas bem caracterizadas, com controle de fatores de confusão e acompanhamento dos desfechos relevantes. A publicação de resultados negativos e a explicitação de limitações metodológicas são igualmente importantes para evitar que a literatura amplifique apenas associações aparentemente favoráveis.

Por fim, a investigação futura deve priorizar a conexão entre mecanismos celulares e consequências clínicas, com atenção às diferenças entre populações e sistemas de saúde. A pesquisa latino-americana possui oportunidade de estudar a associação entre

inflamação metabólica, resistência à insulina e função endotelial em cenários pouco representados nos grandes modelos internacionais de risco. Para isso, será necessário harmonizar métodos, verificar a reprodutibilidade das medidas, acompanhar alterações ao longo do tempo e avaliar a possibilidade de aplicação nos serviços. A inovação clinicamente relevante não consiste apenas em identificar uma nova molécula associada à síndrome metabólica, mas em demonstrar quando essa informação permite prevenir melhor um desfecho, reconhecer pessoas antes negligenciadas ou reduzir intervenções inadequadas. A compreensão integrada do imunometabolismo e da biologia vascular oferece base promissora, desde que permaneça subordinada à consistência das evidências, à ética do cuidado e à necessidade de respostas proporcionais às condições concretas dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement. Circulation, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature, v. 542, p. 177–185, 2017. DOI: 10.1038/nature21363.

KHAN, Sadiya S. et al. Development and validation of the American Heart Association's PREVENT equations. Circulation, v. 149, n. 6, p. 430–449, 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.

KONIECZNA, Jadwiga et al. An energy-reduced Mediterranean diet, physical activity, and body composition: an interim subgroup analysis of the PREDIMED-Plus randomized clinical trial. JAMA

Network Open, v. 6, n. 10, e2337994, 2023. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37994.

LIBBY, Peter. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. Vascular Pharmacology, artigo 107255, 2024. DOI: 10.1016/j.vph.2023.107255.

MUNIYAPPA, Ranganath; IANTORNO, Micaela; QUON, Michael J. An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, v. 37, n. 3, p. 685–711, 2008. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.06.001.

NDUMELE, Chiadi E. et al. 2026 AHA/ACC/ADA/ASN guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome. Circulation, v. 154, n. 4, p. e50–e158, 2026. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001453.

NDUMELE, Chiadi E. et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. Circulation, v. 148, n. 20, p. 1606–1635, 2023. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001184.

NEELAND, Ian J. et al. Metabolic syndrome. Nature Reviews Disease Primers, v. 10, artigo 77, 2024. DOI: 10.1038/s41572-024-00563-5.

POWELL-WILEY, Tiffany M. et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, v. 143, n. 21, p. e984–e1010, 2021. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.

RIDKER, Paul M. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. New England Journal of Medicine, v. 377,

n. 12, p. 1119–1131, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.

RIDKER, Paul M. et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among 13 970 contemporary high-risk patients with statin intolerance. Circulation, v. 149, n. 1, p. 28–35, 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213.

RUIZ-CANELA, Miguel et al. Comparison of an energy-reduced Mediterranean diet and physical activity versus an ad libitum Mediterranean diet in the prevention of type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Annals of Internal Medicine, v. 178, n. 10, p. 1378–1389, 2025. DOI: 10.7326/ANNALS-25-00388.

SOEHNLEIN, Oliver; LIBBY, Peter. Targeting inflammation in atherosclerosis: from experimental insights to the clinic. Nature Reviews Drug Discovery, v. 20, p. 589–610, 2021. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1.

SOTÁK, Matúš et al. Inflammation and resolution in obesity. Nature Reviews Endocrinology, v. 21, p. 45–61, 2025. DOI: 10.1038/s41574-024-01047-y.

SWIFT, Damon L. et al. Role of physical activity in obesity treatment and cardiometabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, v. 154, n. 1, p. e1–e16, 2026. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001441.

THIJSSEN, Dick H. J. et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. European Heart Journal, v. 40, n. 30, p. 2534–2547, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz350.

WEISBERG, Stuart P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. Journal of Clinical Investigation, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003. DOI: 10.1172/JCI19246.

XU, Haiyan et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. Journal of Clinical Investigation, v. 112, n. 12, p. 1821–1830, 2003. DOI: 10.1172/JCI19451.

---

[1] Medicina — Universidad Católica Boliviana San Pablo. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[2] Medicina — Universidade de Aquino Bolívia (UDABOL). E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[3] Médico general — Institución Universitaria Visión de las Américas. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.

[4] Médica General — Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail.