

CAPÍTULO 60

ARTIGO DE REVISÃO

DISFUNÇÃO ADIPOCITÁRIA E O RISCO CARDIOMETABÓLICO NA OBESIDADE

Autor Principal

Silvania Cristina Fernandes Rocha

Coautores

Carolina Casé Cardoso Matias Fontes

Leandro Bernardes Rocha Araujo

Ana Raquel Braga Mourão

Javier Jesús Armenteros Vilaú

Ritcheli Nayara Moraes de Carvalho

Resumo A obesidade transcende a mera questão estética, consolidando-se como um dos desafios sanitários mais críticos da atualidade, com repercussões que afetam tanto nações desenvolvidas quanto em desenvolvimento. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que aproximadamente 39% da população adulta global apresenta excesso de peso, sendo que 13% desse total preenchem critérios diagnósticos para obesidade. Esta condição atua como um fator fisiopatológico complexo, elevando significativamente o risco de doenças cardiovasculares por meio de vias diretas e indiretas, incluindo a promoção de hipertensão sistêmica, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono. No nível celular, o acúmulo excessivo de tecido adiposo desencadeia um estado inflamatório crônico de baixa intensidade, mediado pela ativação de vias moleculares como NF- κ B e pela secreção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, a exemplo do fator de necrose tumoral- α e das interleucinas 1β e 6 , que resultam em disfunção endotelial, estresse oxidativo e resistência à insulina. Embora o Índice de Massa Corporal (IMC) permaneça como a métrica diagnóstica predominante na prática clínica devido à sua praticidade e baixo custo, indicadores de adiposidade central e visceral, como a circunferência abdominal e a relação cintura-quadril, demonstram maior precisão na predição de eventos coronarianos agudos, insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas. O tratamento atual exige uma abordagem multidisciplinar e robusta que integra modificações profundas no estilo de vida, estratégias nutricionais como a dieta mediterrânea e intervenções farmacológicas avançadas com agonistas do receptor de GLP-1. Em quadros de maior gravidade, a cirurgia bariátrica consolidou-se como uma ferramenta eficaz, reduzindo drasticamente a incidência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Além disso, o fenômeno do paradoxo da obesidade sugere que, em certos contextos de doença estabelecida, indivíduos com sobrepeso podem apresentar prognósticos aparentemente superiores, embora tal observação seja frequentemente mitigada por fatores como a reserva metabólica e a capacidade cardiorrespiratória. O futuro do enfrentamento desta patologia reside

na implementação de políticas públicas globais e no desenvolvimento de terapias combinadas que visem a mitigação sistêmica dos danos estruturais ao coração.

Palavras-chave: Obesidade. Manejo da obesidade. Peso corporal. Índice de massa corporal. Doenças cardiovasculares.

1. ADIPOSIDADE E SAÚDE CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares permanecem como a principal causa de morte em escala global, sendo responsáveis por uma estimativa de 17,9 milhões de óbitos anualmente. Este volume alarmante de fatalidades não é apenas uma estatística epidemiológica, mas o reflexo de uma gestão clínica que muitas vezes negligencia a prevenção primária e o controle rigoroso dos fatores de risco metabólicos. A literatura científica estabelece com clareza que a vasta maioria desses eventos é evitável por meio de intervenções populacionais coordenadas e estratégias de manejo clínico que priorizem a mitigação do excesso de peso e da obesidade como metas terapêuticas centrais.

A magnitude do problema é evidenciada pelos números da Organização Mundial da Saúde (OMS), que apontam que cerca de 1,9 bilhão de adultos em todo o mundo — o que corresponde a aproximadamente 39% da população global — apresentam excesso de peso. Dentro deste contingente, mais de 650 milhões de indivíduos convivem com a obesidade propriamente dita, representando quase 13% dos habitantes do planeta. Estes dados revelam uma crise de saúde pública que não respeita fronteiras geográficas ou níveis de desenvolvimento econômico.

Embora historicamente a obesidade tenha sido associada ao processo de urbanização acelerada em países de alta renda, observa-se hoje uma distribuição homogênea dessa condição pelo globo. A prevalência da obesidade em zonas rurais e em nações em desenvolvimento tem avançado em taxas comparáveis, e por vezes superiores, às das grandes metrópoles, desafiando a percepção de que se trata de uma doença da abundância econômica.

2. MÉTRICAS DE AVALIAÇÃO E A RELEVÂNCIA DA DISTRIBUIÇÃO DE GORDURA

O acúmulo de gordura corporal, tecnicamente denominado adiposidade, não constitui um depósito inerte de energia, mas um tecido metabolicamente ativo com implicações diretas na homeostase cardiovascular. A gordura localizada na região central ou abdominal é particularmente perniciosa, atuando como um fator predisponente para diversas patologias cardiometabólicas. O diagnóstico preciso dessa distribuição é fundamental para a estratificação do risco de cada paciente.

O Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso e o quadrado da altura, continua sendo o indicador mais utilizado em larga escala devido à sua simplicidade técnica. No entanto, sua eficácia como preditor isolado de risco é limitada, pois o IMC não diferencia a massa magra da massa gorda e, crucialmente,

não fornece informações sobre a localização do tecido adiposo. Por outro lado, medidas como a circunferência da cintura e a relação cintura-quadril emergem como preditores superiores da obesidade central e apresentam uma associação estatística mais robusta com a morbidade cardiovascular.

A relação entre a cintura e a estatura também tem demonstrado utilidade clínica na estratificação de indivíduos de acordo com o risco cardiovascular, oferecendo uma visão mais personalizada da adiposidade. Em populações caucasianas, o sobrepeso é geralmente definido por um IMC entre 25 e 29,9 kg/m², enquanto a obesidade é caracterizada por valores iguais ou superiores a 30 kg/m². Todavia, a medição da circunferência da cintura superior a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres é um sinal de alerta para o aumento expressivo da mortalidade e de eventos cardíacos adversos.

É importante considerar que as trajetórias de peso ao longo da vida e a idade do paciente influenciam diretamente esses níveis de risco, adicionando camadas de complexidade ao diagnóstico clínico. Além disso, variações étnicas exigem o uso de critérios diferenciados para evitar o subdiagnóstico. Para populações asiáticas, por exemplo, o limite para sobrepeso é reduzido para um IMC de 23 kg/m² e a obesidade é considerada a partir de 27,5 kg/m², com limites de circunferência abdominal também mais baixos (90 cm para homens e 80 cm para mulheres) para refletir o risco cardiovascular aumentado nessas etnias. Abaixo, a Tabela 1 sintetiza os principais indicadores antropométricos utilizados na prática clínica, detalhando suas características e o nível de risco associado.

Tabela 1 – Comparativo de indicadores antropométricos e risco cardiovascular

Indicador	Método de Cálculo	Vantagens Clínicas	Limitações Técnicas	Risco Cardiovascular Associado
IMC	Peso (kg) / Altura ² (m ²)	Facilidade de aplicação e baixo custo.	Não distingue massa gorda de magra; ignora distribuição.	Risco aumentado se ≥ 25 kg/m ² ; alto risco se ≥ 30 kg/m ² .
Circunferência da Cintura (CC)	Medida horizontal na altura da crista ilíaca.	Excelente preditor de gordura visceral e central.	Exige técnica precisa de medição.	>102 cm (homens) e >88 cm (mulheres) elevam mortalidade.

Indicador	Método de Cálculo	Vantagens Clínicas	Limitações Técnicas	Risco Cardiovascular Associado
Relação Cintura-Quadril (RCQ)	Divisão da CC pela medida do quadril.	Forte associação com morbidade cardiovascular.	Pode ser influenciada pela estrutura óssea do paciente.	Indicador sensível para predição de eventos coronarianos.
Relação Cintura-Estatura	Divisão da CC pela altura do paciente.	Útil na estratificação de risco individualizada.	Menos utilizada em protocolos de triagem populacional.	Reflete o impacto da adiposidade proporcional à estatura.
DEXA / Bioimpedância	Imagem radiológica ou condução elétrica.	Alta precisão na análise da composição corporal.	Elevado custo e necessidade de equipamentos especializados.	Fornecer dados detalhados sobre gordura visceral.

Menciona-se, ainda, que o uso de metodologias avançadas como a digitalização 3D e a absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) são referências na avaliação da adiposidade, embora a desigualdade de recursos financeiros impeça sua adoção global. Diante dessa realidade, o IMC continua a ser a ferramenta predominante na prática clínica diária, apesar de suas falhas reconhecidas na predição de risco em nível individual.

3. A INFLUÊNCIA DA ADIPOSIDADE NA LONGEVIDADE E NOS DESFECHOS DE MORTALIDADE

A análise da sobrevivência em indivíduos com excesso de peso revela uma complexidade estatística que desafia interpretações superficiais. Embora os dados sobre a associação direta entre a distribuição regional da gordura e a mortalidade cardiovascular ainda apresentem certas lacunas, observa-se uma relação não linear inequívoca entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e o risco de óbito por todas as causas. Esta correlação mantém um padrão consistente em diferentes continentes e grupos populacionais, independentemente do sexo ou da faixa etária, com exceções pontuais em regiões da África e do Sul da Ásia, onde a escassez de

dados epidemiológicos robustos limita conclusões definitivas sobre essa dinâmica.

Em populações predominantemente caucasianas de países com economias consolidadas, o impacto da obesidade na expectativa de vida é severo e proporcional à gravidade da condição. Estimativas indicam que a obesidade de classe III, caracterizada por um IMC igual ou superior a 40 kg/m², pode reduzir a longevidade em aproximadamente 10 anos. Mesmo em estágios menos avançados, como na obesidade de classe I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), observa-se uma redução média de três anos na duração da vida em comparação a indivíduos com peso normal. É fundamental ressaltar que o número de anos perdidos varia conforme o sexo do paciente, a idade de início da condição e a trajetória ponderal ao longo das décadas.

Acima do limiar de 25 kg/m², cada incremento no IMC está positiva e fortemente associado a uma elevação no risco de óbito por doenças cardiovasculares, com ênfase particular na incidência de doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral isquêmico. Tradicionalmente, acreditava-se que essa mortalidade elevada era mediada exclusivamente de forma indireta por meio de comorbidades. Porém, evidências científicas sugerem que o excesso de peso exerce uma pressão direta sobre a integridade do sistema cardiovascular por meio de mecanismos biológicos específicos que serão detalhados adiante.

4. VIAS FISIOPATOLÓGICAS: A INTEGRAÇÃO ENTRE GENÉTICA E METABOLISMO

A compreensão da obesidade como um fator de risco cardiovascular evoluiu drasticamente. As associações indiretas são amplamente documentadas por estudos que demonstram como o aumento da adiposidade, medido tanto pelo IMC quanto pela circunferência abdominal, agrava condições clínicas críticas, incluindo a síndrome da apneia do sono, eventos tromboembólicos e desordens cardiometabólicas como a hipertensão arterial e a dislipidemia. Essas correlações permanecem significativas mesmo após o ajuste para variáveis como consumo de álcool, tabagismo e nível socioeconômico, reforçando a natureza independente da obesidade como agente patológico.

No plano genético, a descoberta de mais de 140 regiões cromossômicas predisponentes ao aumento da gordura corporal trouxe nova luz ao tema. Muitos desses genes apresentam elevada expressão no sistema nervoso central, o que aponta para falhas em mecanismos neuronais de controle de apetite e saciedade como vetores iniciais do quadro. Estudos de randomização mendeliana, utilizando bases de dados massivas como o *UK Biobank* e o *Trøndelag Health Study (HUNT)*, confirmaram que um IMC elevado de forma persistente ao longo da vida está causalmente ligado a um risco superior de estenose da válvula aórtica e mortalidade cardiovascular. A Tabela 2 organiza os principais mecanismos de dano cardiovascular, diferenciando as vias de atuação direta das indiretas, conforme as evidências moleculares e genéticas mais recentes.

Tabela 2 – Mecanismos de dano cardiovascular induzidos pela obesidade

Categoria de Ação	Descrição do Processo	Consequências Sistêmicas
Via Indireta	Mediação por comorbidades metabólicas.	Hipertensão, Dislipidemia e Diabetes Mellitus Tipo 2.
Via Direta (Genética)	Expressão de genes em regiões cromossômicas específicas.	Desregulação neuronal do apetite e da saciedade.
Via Direta (Causal)	Exposição prolongada à alta porcentagem de gordura.	Estenose aórtica e insuficiência cardíaca.
Via Comportamental	Associação com dieta hipercalórica e sedentarismo.	Inflamação sistêmica e estresse oxidativo.
Via Estrutural	Alterações morfológicas no miocárdio e vasos.	Fibrilação atrial e doença arterial periférica.

Adicionalmente, análises genéticas revelaram uma conexão direta entre a adiposidade e uma série de condições de alto risco, como doenças da aorta, trombose venosa profunda e cardiopatia hipertensiva. É vital reconhecer que a obesidade frequentemente coexiste com padrões dietéticos inadequados — marcados pelo alto consumo de alimentos ultraprocessados, açúcares e gorduras saturadas — e com o comportamento sedentário. Embora cada um desses fatores contribua de forma independente para o risco cardiovascular, a obesidade estabelecida atua como o principal eixo condutor de diversas falhas funcionais e estruturais do coração.

5. O EIXO INFLAMATÓRIO DA OBESIDADE E O DIABETES MELLITUS

A transição da obesidade para o diabetes mellitus tipo 2 ocorre por meio de uma cascata inflamatória sofisticada no tecido adiposo. O acúmulo excessivo de lipídios nas células promove a expressão do receptor toll-like-4 (TLR4) tanto em adipócitos quanto em macrófagos residentes. Essa sinalização favorece a ativação de vias moleculares complexas, como o NF- κ B, p38 e MAPK, que culminam em uma produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio e na secreção de citocinas inflamatórias.

No tecido adiposo inflamado, ocorre um recrutamento contínuo de linfócitos T, que passam a expressar níveis elevados de interferon-gama (IFN γ). Esse processo estimula a produção de outras substâncias deletérias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1) e as interleucinas 1 β e 6. O resultado é um círculo vicioso de recrutamento de monócitos que leva à hipóxia tecidual e morte celular.

Além da inflamação, o tecido adiposo disfuncional secreta adipocinas como a leptina, resistina e lipocalina 2, enquanto reduz a produção de substâncias protetoras como a adiponectina e o fator de crescimento de fibroblastos. Esse desequilíbrio hormonal é o motor principal para o desenvolvimento da resistência à insulina, que por sua vez agrava a síndrome metabólica e perpetua o estado de obesidade. Como consequência direta, o diabetes mellitus tipo 2 torna-se uma condição onipresente, afetando cerca de 40% dos pacientes com obesidade.

Estudos clínicos de grande porte reforçam a importância da intervenção precoce. O *The Diabetes Prevention Study* demonstrou que uma redução de apenas 5% no peso corporal basal foi capaz de reduzir em 60% o risco de desenvolvimento de novos casos de diabetes. De forma similar, o *Diabetes Prevention Program* revelou que a perda de 7% do peso corporal resultou em um risco 58% menor de evolução para o diabetes em um seguimento de quatro anos. Estes dados sublinham que pequenas mudanças ponderais podem gerar benefícios metabólicos desproporcionalmente positivos para a saúde sistêmica.

6. O IMPACTO DA OBESIDADE NA DINÂMICA PRESSÓRICA E RENAL

A elevação da pressão arterial em indivíduos obesos não constitui um evento isolado, mas o resultado de danos microvasculares profundos que envolvem a redução da densidade capilar e uma disfunção endotelial sistêmica. Esse cenário promove a secreção exacerbada de espécies reativas de oxigênio e a liberação de ácidos graxos livres na corrente sanguínea, fatores que, em conjunto, elevam a resistência vascular periférica. Evidências epidemiológicas demonstram que a prevalência de hipertensão é drasticamente superior nesta população; em um grupo de 3.216 indivíduos, observou-se que 44% dos pacientes hipertensos apresentavam obesidade, enquanto apenas 11% dos normotensos possuíam essa condição.

A relação entre o peso corporal e os níveis de pressão arterial manifesta um padrão linear rigoroso. Estudos indicam que para cada aumento de 5% na massa corporal, o risco de desenvolvimento de hipertensão sofre um incremento de 20% a 30%. Entre os fundamentos fisiopatológicos que sustentam essa progressão, destacam-se a elevação dos níveis circulantes de angiotensina-II, leptina e ácidos graxos livres, que atuam como potentes mediadores da vasoconstrição e do desequilíbrio metabólico.

Adicionalmente, a obesidade impõe uma sobrecarga volêmica considerável ao sistema cardiovascular. O aumento da frequência cardíaca e a exacerbação da reabsorção tubular de sódio e água nos rins resultam em uma expansão do volume sanguíneo, o que eleva diretamente as pressões sistólica e diastólica. O estado inflamatório crônico, por sua vez, prejudica a produção de óxido nítrico e estimula a liberação de fatores angiogênicos e substâncias como o tromboxano A2 e o plasminogênio-1, contribuindo para o enrijecimento arterial. A Tabela 3 detalha as vias de regulação pressórica afetadas pela adiposidade excessiva, sintetizando os principais mecanismos envolvidos.

Tabela 3 – Vias de indução da hipertensão na obesidade

Mecanismo	Processo Fisiológico	Impacto Hemodinâmico	Consequência Estrutural
Renal	Aumento da reabsorção de sódio e água nos túbulos.	Sobrecarga de volume circulante.	Expansão do volume sistólico.
Endotelial	Redução da síntese de óxido nítrico (NO).	Diminuição da capacidade de vasodilatação.	Aumento da resistência periférica.
Hormonal	Elevação de Angiotensina-II e Leptina.	Ativação do sistema simpático.	Vasoconstrição persistente.
Microvascular	Redução do número de capilares ativos.	Elevação do estresse oxidativo local.	Rarefação capilar sistêmica.
Sistêmico	Aumento da rigidez arterial por inflamação.	Elevação da pressão de pulso.	Remodelamento ventricular.

Notavelmente, a hipertensão é reconhecida como o principal mediador das sequelas cardiovasculares da obesidade. Mas, a reversibilidade de alguns danos estruturais é possível. Demonstrou-se que a perda de apenas 8 kg de peso corporal está associada a uma redução mensurável na espessura da parede ventricular esquerda em pacientes com obesidade leve.

7. OBESIDADE E O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

A obesidade atua como um acelerador biológico da aterosclerose, fazendo com que o processo de formação de placas nas artérias se inicie mais precocemente e progrida com maior velocidade do que em indivíduos com peso saudável. A adiposidade visceral, especificamente, está ligada a uma maior vulnerabilidade dessas placas coronárias, aumentando o risco de eventos agudos como o infarto do miocárdio e a morte súbita cardíaca.

Uma meta-análise abrangendo 1.593 indivíduos com doença arterial coronariana estabelecida revelou que o risco de mortalidade está mais fortemente vinculado à obesidade visceral — mensurada pelo aumento da circunferência da cintura e da relação cintura-quadril — do que ao IMC isoladamente. Estudos de longa duração, como o *Health, Aging and Body Composition Study*, corroboram essa visão ao relacionar a gordura visceral a uma incidência elevada de infarto em mulheres idosas. Da mesma forma, o estudo CARDIA demonstrou uma relação estatisticamente significativa entre o tempo de exposição à adiposidade excessiva e a progressão de calcificações nas artérias coronárias.

A deposição de gordura ectópica em locais atípicos, como nos níveis pericárdico e epicárdico, exerce um papel deletério direto no desenvolvimento da aterosclerose coronariana. No *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*, a gordura pericárdica emergiu como um fator preditivo independente para eventos coronarianos, possuindo um efeito aditivo aos fatores de risco tradicionais.

O risco acumulado é expressivo: um aumento de apenas 10 kg no peso corporal correlaciona-se a um risco 12% superior de doença arterial coronariana, agravado pela coexistência de disfunções na microcirculação. Em uma análise de 300.000 indivíduos, registrou-se que eventos coronários agudos ocorrem com frequência significativamente maior entre pessoas obesas e com sobrepeso. Além do coração, o sistema cerebrovascular também é afetado; para cada unidade de IMC acima da faixa normal, o risco de acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico aumenta em 4% e 6%, respectivamente.

8. REMODELAMENTO MIOCÁRDICO E A PATOGÊNESE DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A obesidade atua como um agente modificador profundo da estrutura cardíaca, desencadeando processos de remodelamento atrial e ventricular que comprometem a integridade funcional do órgão. Esse processo de adaptação patológica manifesta-se inicialmente por meio de disfunções sistólicas e diastólicas subclínicas, frequentemente acompanhadas por uma elevação nas pressões de enchimento ventricular e nas pressões pulmonares. Essas alterações morfológicas representam o prelúdio para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca evidente, na qual o coração perde a capacidade de suprir as demandas metabólicas sistêmicas de forma adequada.

No cenário hemodinâmico do paciente com obesidade, observa-se uma tríade deletéria composta por taquicardia persistente, excesso de volume sanguíneo circulante e aumento da resistência vascular periférica. Esse estado de sobrecarga cardíaca crônica exige um esforço contrátil superior, o que resulta em hipertrofia e dilatação das câmaras cardíacas. Adicionalmente, a deposição de gordura epicárdica e a infiltração gordurosa no tecido miocárdico promovem o aumento da fibrose e a redução da velocidade de condução elétrica, estabelecendo um substrato pró-arrítmico que favorece a ocorrência de fibrilação atrial e outras taquiarritmias. A Tabela 4 sintetiza as principais alterações estruturais e os seus respectivos impactos funcionais no coração de indivíduos obesos, facilitando a compreensão da progressão para a falência miocárdica.

Tabela 4 – Alterações morfofuncionais do coração na obesidade

Categoria	Alteração Específica	Consequência Funcional	Impacto Clínico
Estrutural	Remodelamento atrial e ventricular.	Aumento das pressões de enchimento.	Dispneia e congestão sistêmica.
Tecidual	Infiltração gordurosa e fibrose.	Redução da velocidade de condução.	Propensão a arritmias complexas.
Hemodinâmica	Expansão do volume plasmático.	Sobrecarga de pressão e volume.	Hipertrofia excêntrica.
Eletrofisiológica	Alteração nos canais iônicos.	Redução das proteínas conexinas.	Irritabilidade elétrica e morte súbita.
Metabólica	Acúmulo de gordura epicárdica.	Secreção local de citocinas inflamatórias.	Disfunção diastólica progressiva.

9. DESEQUILÍBRIO NEURO-HORMONAL E A DEGRADAÇÃO DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Um aspecto central na fisiopatologia da insuficiência cardíaca associada à obesidade reside no desequilíbrio neuro-hormonal exacerbado. Observa-se uma hiperativação persistente tanto do sistema nervoso simpático quanto do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que contribui para a manutenção de níveis pressóricos elevados e para a progressão do dano tecidual. Esse fenômeno é potencializado pelo aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e por uma tempestade de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6, o fator de necrose tumoral-alfa e a proteína C-reativa. Simultaneamente, a síntese de adiponectina, uma molécula com propriedades reconhecidamente cardioprotetoras, encontra-se significativamente reduzida.

Outro mecanismo crítico envolve a dinâmica dos peptídeos natriuréticos, substâncias produzidas pelo coração para exercer funções diuréticas e antifibróticas em resposta à sobrecarga de volume. Em indivíduos com excesso de gordura visceral, ocorre uma degradação acelerada desses peptídeos, anulando suas ações protetoras contra o remodelamento cardíaco. A redução da eficácia dessas moléculas priva o organismo de um mecanismo natural de contrabalanço à hiperativação hormonal, acelerando o declínio da função cardíaca.

10. EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E O RISCO DE MORTE SÚBITA

O impacto cronológico da obesidade sobre a saúde cardiovascular é devastador. Indivíduos obesos tendem a desenvolver insuficiência cardíaca aproximadamente dez anos mais cedo do que aqueles com peso corporal normal. O risco de instalação dessa patologia eleva-se progressivamente com o passar do tempo: após duas décadas vivendo em condição de obesidade, o risco aumenta em 70%, atingindo a marca de 90% após trinta anos de exposição. Estudos mostram que em pacientes que manifestam insuficiência cardíaca antes dos 40 anos, a grande maioria (75%) apresenta sobrepeso ou obesidade.

A mortalidade cardiovascular também está intrinsecamente ligada à duração da condição de obesidade, com um aumento de 7% no risco para cada dois anos vividos com IMC elevado. Além da falência mecânica do coração, a morte súbita cardíaca representa uma ameaça latente, sendo sua incidência 40 vezes maior em indivíduos obesos. Esse risco extremo decorre de uma combinação de irritabilidade elétrica aumentada, remodelamento de canais iônicos e prejuízo no equilíbrio simpático-vagal, o que pode desencadear arritmias ventriculares complexas mesmo em pacientes que ainda não apresentam sinais evidentes de insuficiência cardíaca congestiva.

11. SINERGIA DELETÉRIA ENTRE ADIPOSIDADE E DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

A obesidade constitui um dos fatores de risco mais significativos e, fundamentalmente, reversíveis para o desenvolvimento da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). A relevância clínica dessa associação é demonstrada por dados que atribuem ao excesso de peso a responsabilidade por 41% do total de diagnósticos de SAOS e por 58% dos casos classificados como moderados a graves. Esta patologia é definida pela ocorrência de episódios repetitivos de obstrução, parcial ou total, das vias aéreas superiores durante o período de repouso. Tais eventos resultam em quadros de hipoxemia cíclica e pausas respiratórias intermitentes, que desencadeiam a dessaturação de oxigênio no sangue, microdespertares frequentes e uma sonolência diurna excessiva que compromete a qualidade de vida e a segurança do paciente.

A prevalência da SAOS manifesta-se três vezes superior entre indivíduos com obesidade em comparação àqueles com peso eutrófico. Esse incremento decorre de alterações anatômicas e mecânicas diretas, como o estreitamento do lúmen das vias aéreas provocado pelo acúmulo de tecido gorduroso nas paredes faríngeas. Adicionalmente, observa-se um aumento da carga mecânica sobre o sistema respiratório, o que reduz a complacência torácica e a capacidade residual funcional, dificultando a manutenção da patência das vias aéreas durante o sono. As consequências sistêmicas dessa interação são severas, uma vez que a SAOS atua como um catalisador para a hipertensão arterial, o acidente vascular cerebral, diversas doenças cardiovasculares e a morte súbita, exacerbando o risco inerente à obesidade. A Tabela 5 sistematiza os mecanismos fisiopatológicos que interligam a obesidade ao agravamento da função respiratória noturna.

Tabela 5 – Fisiopatologia da SAOS induzida pela adiposidade

Mecanismo de Ação	Descrição do Processo Biológico	Repercussão Clínica Direta	Impacto Cardiovascular
Obstrução Anatômica	Deposição de gordura perifaríngea e estreitamento do lúmen.	Aumento da resistência ao fluxo de ar.	Hipoxemia intermitente.
Carga Mecânica	Compressão torácica e abdominal pelo tecido adiposo.	Redução da capacidade residual funcional.	Estresse miocárdico.

Mecanismo de Ação	Descrição do Processo Biológico	Repercussão Clínica Direta	Impacto Cardiovascular
Desequilíbrio Químico	Episódios de hipóxia e hipercapnia repetidos.	Fragmentação do sono e microdespertares.	Ativação simpática exacerbada.
Inflamação Local	Estresse oxidativo nas vias aéreas superiores.	Edema e maior colapsabilidade tecidual.	Disfunção endotelial sistêmica.

12. DIÁTESE TROMBÓTICA E REMODELAMENTO VASCULAR PULMONAR

A condição de obesidade está intrinsecamente ligada a um risco elevado de tromboembolismo venoso (TEV), espectro que compreende tanto a trombose venosa profunda quanto a embolia pulmonar. Essa predisposição trombogênica é alimentada por múltiplos fatores, incluindo a elevação dos níveis circulantes de moléculas pró-trombóticas essenciais, como o fator VII, o fibrinogênio e o fator tecidual. Além disso, o tecido adiposo visceral expressa de forma aumentada o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), substância que prejudica a fibrinólise endógena e favorece a persistência de coágulos intravasculares. Fatores hemodinâmicos e comportamentais, como a redução do retorno venoso devido à pressão intra-abdominal elevada e a baixa atividade física, complementam esse ambiente pró-coagulante.

Pacientes com obesidade apresentam, ainda, uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar após episódios iniciais de embolia. Nesse processo, a inflamação sistêmica e local desempenha um papel determinante, mediada por níveis elevados de citocinas, fator de necrose tumoral-alfa, interleucinas e interferon-gama. A coexistência de resistência à insulina e estresse oxidativo exacerba o remodelamento vascular pulmonar, caracterizado pela proliferação celular e enrijecimento das artérias pulmonares, o que culmina em sobrecarga persistente do ventrículo direito.

13. A OBESIDADE COMO FATOR DE VULNERABILIDADE NA PANDEMIA DE COVID-19

A emergência da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, revelou uma conexão bidirecional e alarmante com a obesidade. Durante os períodos de restrição de mobilidade e confinamento, registrou-se um aumento na incidência de ganho de peso populacional, fenômeno que a literatura médica denominou "covibesidade". Simultaneamente, a obesidade consolidou-se como um dos principais

determinantes da gravidade clínica da infecção viral. Em análises retrospectivas de pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) devido a quadros graves de COVID-19, constatou-se que a vasta maioria — cerca de 75,8% — apresentava obesidade.

A adiposidade excessiva atua como um fator prognóstico fundamental, elevando o risco de hospitalização e evolução para doença crítica. Pacientes com idade inferior a 60 anos e IMC superior a 30 kg/m² demonstraram um risco duas vezes maior de internação em comparação a indivíduos com peso normal. Estudos de coorte prospectiva com grandes amostras populacionais evidenciaram uma relação linear entre o aumento do IMC e o risco de mortalidade e necessidade de suporte intensivo, especialmente em indivíduos com menos de 40 anos e em populações de etnia negra. O risco de admissão em UTI chega a ser quatro vezes superior em casos de obesidade grave, onde o IMC ultrapassa 35 kg/m². A Tabela 6 resume as correlações epidemiológicas entre o Índice de Massa Corporal e o agravamento do desfecho clínico na infecção por SARS-CoV-2.

Tabela 6 – Impacto da adiposidade nos desfechos da COVID-19

Faixa de IMC (kg/m²)	Classificação	Risco de Hospitalização	Necessidade de UTI	Observações Clínicas
< 23	Peso Eutrófico / Normal	Referência Basal	Referência Basal	Menor taxa de complicações.
> 23	Sobrepeso Inicial	Aumento Gradual	Risco em Ascensão	Pior prognóstico em jovens.
> 30	Obesidade (Geral)	2x maior (< 60 anos)	Risco Elevado	Fator determinante de gravidade.
> 35	Obesidade Grave	Risco Muito Alto	4x maior	Forte correlação com mortalidade.

Os mecanismos que explicam essa vulnerabilidade extrema incluem a secreção exacerbada de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, além de uma resposta imunitária qualitativamente deficiente no tecido adiposo. Observa-se uma redução significativa das células Th2 e Treg, que possuem funções reguladoras, em favor de um aumento de células T CD8⁺ e macrófagos do tipo M1, que perpetuam a inflamação e a lesão tecidual sistêmica. Esse ambiente imunológico hostil

predispõe o paciente obeso a tempestades de citocinas e complicações multiorgânicas durante a fase aguda da infecção viral.

14. RASTREAMENTO PRECOCE EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS

A identificação precoce de alterações cardíacas em indivíduos obesos é uma necessidade clínica fundamental, mesmo diante da ausência de sintomas evidentes. A tendência aumentada ao desenvolvimento de arritmias e a elevação intrínseca do risco cardiovascular tornam o rastreamento diagnóstico uma etapa indispensável na gestão de pacientes com excesso de peso. Atualmente, o eletrocardiograma de superfície de 12 derivações e a ecocardiografia de rotina figuram como ferramentas amplamente acessíveis nas unidades ambulatoriais de cardiologia, permitindo uma triagem inicial eficaz das repercussões da adiposidade sobre o músculo cardíaco.

O diagnóstico precoce visa identificar danos subclínicos que antecedem a falência cardíaca manifesta. Em pacientes assintomáticos, a detecção de alterações geométricas iniciais ou de distúrbios sutis na repolarização ventricular pode orientar intervenções terapêuticas mais agressivas, prevenindo a progressão para quadros clínicos de difícil manejo.

15. REMODELAMENTO VENTRICULAR E HIPERTROFIA NA OBESIDADE

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é uma alteração morfológica presente na população obesa. Análises sistemáticas indicam que a frequência de HVE nesses pacientes atinge a marca de 56%, evidenciando que o risco de desenvolvimento desta condição é 4,19 vezes superior em comparação a indivíduos com peso normal. O padrão de hipertrofia mais comum é o excêntrico, observado em 66% dos casos, enquanto a hipertrofia concêntrica ocorre em 34% da amostra. Essa diferenciação geométrica é influenciada pela natureza da sobrecarga imposta ao coração: a obesidade promove predominantemente uma sobrecarga de volume, que favorece o crescimento das câmaras.

Na prática diagnóstica, a quantificação da HVE é realizada por meio do cálculo do índice de massa ventricular esquerda (IMVE), sendo que a indexação pela altura tem demonstrado uma correlação estatística superior com a mortalidade cardiovascular. Em contrapartida, a indexação pela área de superfície corporal é utilizada com menor frequência, pois pode subestimar a massa ventricular real em pacientes com grande volume corporal. A Tabela 7 sintetiza os dados epidemiológicos e técnicos referentes à hipertrofia ventricular esquerda no contexto da obesidade.

Tabela 7 – Perfil da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) na obesidade

Parâmetro Clínico	Dado Estatístico / Valor	Implicação Clínica
Prevalência de HVE	56% dos pacientes obesos.	Marcador de risco cardiovascular elevado.
Risco Relativo	4,19 vezes maior que eutróficos.	Necessidade de triagem ecocardiográfica.
Padrão Excêntrico	66% dos casos de HVE.	Relacionado à sobrecarga de volume crônica.
Padrão Concêntrico	34% dos casos de HVE.	Relacionado ao componente hipertensivo.
Indexação Preferencial	IMVE indexado à altura.	Melhor correlação com mortalidade.

16. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA E LIMITAÇÕES DA ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL

A disfunção diastólica, caracterizada pelo prejuízo no relaxamento ou no enchimento ventricular, apresenta uma prevalência superior a 50% em indivíduos com obesidade. Observa-se uma correlação estreita entre esse distúrbio e a circunferência abdominal, sugerindo que a gordura visceral exerce uma influência direta no enrijecimento do miocárdio. Fatores como a idade avançada, o sexo e a hipertensão arterial aumentam a probabilidade de detecção deste distúrbio.

Tecnicamente, a disfunção é avaliada pela razão entre as velocidades do fluxo mitral no início (I) e no final da diástole (F). Um valor da relação I/F inferior a 1 indica comprometimento diastólico, provocado principalmente por um incremento compensatório na velocidade máxima no início da diástole. O diagnóstico requer ainda a mensuração do tempo de desaceleração e a utilização da técnica de Doppler tecidual para avaliar o movimento longitudinal do anel mitral. O aumento do volume do átrio esquerdo também é um marcador indireto frequente desta condição.

Apesar de sua utilidade, a ecocardiografia convencional pode falhar no diagnóstico precoce, uma vez que muitos parâmetros mensuráveis podem permanecer dentro

da faixa de normalidade nos estágios iniciais da doença. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de novas técnicas de imagem mais sensíveis.

17. INOVAÇÕES NA IMAGEM CARDIOVASCULAR: DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA E AVALIAÇÃO 3D

Na última década, o arsenal diagnóstico foi enriquecido com tecnologias que permitem a detecção precoce de alterações na contratilidade miocárdica. A imagem Doppler colorida e as técnicas de *strain* e *strain rate* detectam de forma minuciosa o movimento e a deformidade das fibras musculares cardíacas. Outro avanço significativo é a técnica de "retroespalhamento integrado", capaz de avaliar a rigidez miocárdica e a extensão da fibrose de forma não invasiva, baseando-se na detecção de colágeno e alterações na microestrutura das células musculares.

A imagem Doppler tecidual de ondas pulsáteis (PW-TDI) oferece parâmetros mais precisos e reprodutíveis para a medição da velocidade de movimento do músculo cardíaco em comparação ao modo bidimensional tradicional. Adicionalmente, a ecocardiografia 3D consolidou-se como um método superior para a determinação da fração de ejeção e dos volumes atriais e ventriculares, apresentando vantagens comprovadas em estudos comparativos com a ressonância magnética nuclear.

18. ALTERAÇÕES DA REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR NO ELETROCARDIOGRAMA

A obesidade induz modificações mensuráveis na atividade elétrica do coração, predispondo à ocorrência de arritmias potencialmente fatais. Observa-se frequentemente o prolongamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) e um aumento na dispersão do QT (QTd). Essas alterações sinalizam uma vulnerabilidade elétrica do miocárdio, facilitando o surgimento de arritmias ventriculares complexas.

Embora novos marcadores de repolarização, como o intervalo T pico-fim (Tpe) e a relação Tpe/QT, tenham sido identificados como preditores de risco em outras cardiopatias, estudos em pacientes obesos demonstraram prolongamentos estatisticamente significativos apenas nos parâmetros QT e QTc. Esse achado reforça a especificidade do impacto da adiposidade sobre os canais iônicos responsáveis pela fase de repolarização do potencial de ação cardíaco. A Tabela 8 apresenta uma síntese das tecnologias avançadas e dos marcadores eletrofisiológicos discutidos nesta seção.

Tabela 8 – Tecnologias avançadas e marcadores eletrofisiológicos

Categoria	Método / Marcador	Aplicação Diagnóstica	Benefício Técnico
Imagem	Ecocardiografia 3D	Determinação da fração de ejeção (FE).	Maior precisão comparável à RM.
Tecidual	Retroespalhamento Integrado	Deteção de fibrose e rigidez miocárdica.	Avaliação não invasiva do colágeno.
Mecânica	PW-TDI	Velocidade de movimento miocárdico.	Superior ao modo 2D convencional.
Elétrica	Intervalo QTc	Avaliação da repolarização ventricular.	Principal marcador de risco arritmico.
Elétrica	Dispersão QT (QTd)	Heterogeneidade da repolarização.	Preditor de arritmia ventricular.

19. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS E A REVERSÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

A redução do peso corporal exerce uma influência profundamente benéfica sobre os fatores de risco tradicionais associados às doenças cardiovasculares. Ao mitigar a adiposidade, observa-se uma melhora sistêmica em condições críticas como a hipertensão arterial, a dislipidemia aterogênica e o diabetes mellitus tipo 2. No entanto, a gestão clínica desta condição enfrenta o desafio persistente da recidiva do peso, que é comum quando o tratamento não contempla um suporte estruturado de longo prazo. Atualmente, as diretrizes internacionais recomendam uma abordagem multifatorial para o controle ponderal, integrando modificações no estilo de vida, suporte comportamental, intervenção farmacológica e, em casos selecionados, opções cirúrgicas.

Intervenções focadas na mudança de hábitos demonstram uma capacidade notável de reduzir a progressão para o diabetes mellitus tipo 2 e de diminuir a incidência de mortalidade cardiovascular em populações que apresentam quadros de pré-diabetes. A eficácia dessas medidas reside na sua capacidade de restaurar a sensibilidade à insulina e de reduzir o estado inflamatório crônico que caracteriza a obesidade. A manutenção de um peso saudável, portanto, deixa de ser um objetivo meramente estético para se consolidar como uma ferramenta de preservação da integridade funcional do miocárdio e do sistema vascular.

20. O IMPACTO DA QUALIDADE NUTRICIONAL E A DIETA MEDITERRÂNEA

A literatura científica reforça continuamente que a composição qualitativa da dieta é tão determinante para a saúde cardiovascular quanto a restrição calórica isolada. O padrão alimentar mediterrâneo, por exemplo, consolidou-se como uma das estratégias mais eficazes na prevenção primária de eventos cardíacos. Este modelo nutricional prioriza o consumo elevado de vegetais, frutas, cereais integrais e fibras, limitando drasticamente a ingestão de carnes vermelhas e gorduras saturadas.

O estudo *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED) forneceu evidências robustas de que o foco na qualidade nutricional — especificamente a suplementação com azeite de oliva extravirgem ou nozes — está diretamente associado a uma redução expressiva no risco de doenças cardiovasculares. Essa proteção é atribuída à riqueza de compostos antioxidantes e ácidos graxos insaturados, que auxiliam na manutenção da função endotelial e na redução da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Assim, o aconselhamento dietético deve transcender a simples contagem de calorias, incentivando escolhas que promovam um ambiente metabólico anti-inflamatório. A Tabela 9 sintetiza os principais padrões dietéticos estudados e seus respectivos impactos nos marcadores de risco cardiovascular.

Tabela 9 – Comparativo de estratégias nutricionais e desfechos cardiovasculares

Padrão Alimentar	Componentes Principais	Impacto no Risco Cardiovascular
Dieta Mediterrânea	Azeite de oliva, nozes, vegetais e fibras.	Redução robusta em eventos de prevenção primária.
Restrição de Carboidratos	Redução de açúcares e carboidratos refinados.	Melhora aguda em parâmetros metabólicos; eficácia a longo prazo incerta.
Jejum Intermitente	Períodos alternados de ingestão e privação.	Resultados inconsistentes entre diferentes protocolos; controverso.
Dieta Plant-Based	Foco exclusivo ou majoritário em vegetais.	Associada a menores níveis de colesterol e pressão arterial.
Baixo Teor Energético	Restrição calórica severa e controlada.	Perda de peso rápida, mas com alta taxa de recidiva sem suporte.

21. EVIDÊNCIAS DOS GRANDES ENSAIOS CLÍNICOS: O ESTUDO LOOK AHEAD

Um dos marcos na investigação sobre o tratamento da obesidade e diabetes é o estudo *Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)*, que acompanhou 5.145 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 submetidos a intervenções intensivas de estilo de vida. Embora a análise primária inicial não tenha demonstrado um benefício estatístico imediato para o desfecho combinado de mortalidade, uma análise secundária *post-hoc* revelou dados fundamentais para a prática clínica.

Observou-se que a incidência de óbito cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e hospitalização por angina foi 21% menor entre aqueles que conseguiram atingir uma perda de peso superior a 10% no primeiro ano de acompanhamento. Este achado sugere a existência de um limiar crítico de redução ponderal necessário para que os benefícios em termos de mortalidade e proteção vascular se tornem clinicamente manifestos. Além disso, a melhora na aptidão física e a manutenção da massa magra surgiram como fatores contribuintes para o prognóstico favorável desses pacientes.

22. CONTROVÉRSIAS E LIMITAÇÕES DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS MODERNAS

Apesar do sucesso de padrões como o mediterrâneo, o campo da nutrição clínica permanece permeado por debates sobre estratégias alternativas. Abordagens que restringem severamente carboidratos totais ou refinados demonstram, em estudos de curto prazo, melhoras significativas em marcadores cardiometabólicos. No entanto, a sustentabilidade e a eficácia dessas dietas no longo prazo ainda carecem de comprovação definitiva, muitas vezes devido à baixa adesão dos pacientes a regimes altamente restritivos.

De forma semelhante, o uso de jejum intermitente e de dietas de muito baixo teor energético gera discussões intensas na comunidade médica. Embora possam auxiliar na indução rápida da perda de peso, o valor clínico da maioria dessas abordagens permanece consistente apenas quando inserido em um contexto de mudança global de comportamento e qualidade alimentar. A individualização da estratégia, respeitando as preferências e o contexto socioeconômico do paciente, continua sendo o caminho mais seguro para garantir resultados duradouros na redução do risco cardiovascular relacionado à adiposidade.

23. FARMACOTERAPIA APLICADA AO MANEJO DA OBESIDADE: EVOLUÇÃO E DESAFIOS CLÍNICOS

O tratamento farmacológico direcionado à redução do peso corporal representa um campo em rápida expansão, embora ainda enfrente obstáculos significativos relacionados à segurança biológica, ao custo elevado de acesso e à eficácia variável entre os pacientes. Historicamente, o desenvolvimento de medicamentos

antiobesidade foi marcado por desafios no desenho de estudos clínicos e por interrupções prematuras devido a efeitos adversos inesperados ou à incapacidade de demonstrar benefícios cardiovasculares claros. Atualmente, no entanto, uma nova geração de substâncias tem transformado a prática clínica, permitindo intervenções mais precisas nos mecanismos de regulação do balanço energético.

Entre as opções terapêuticas estabelecidas, a combinação de fentermina e topiramato de liberação prolongada destaca-se por sua aprovação em diversos países das Américas. Porém, o uso desta associação exige um rigoroso monitoramento médico, especialmente em relação à função cardiovascular. É fundamental que pacientes sob este regime tenham sua frequência cardíaca avaliada periodicamente, visto que a estimulação simpática pode ser prejudicial em indivíduos com histórico de doença coronariana ou cerebrovascular. Além disso, o controle da função renal por meio dos níveis de creatinina é uma recomendação padrão para garantir a segurança sistêmica durante o tratamento prolongado. A Tabela 10 sintetiza as principais características dos agentes farmacológicos utilizados no controle crônico de peso, enfatizando suas indicações e necessidades de vigilância clínica.

Tabela 10 – Agentes farmacológicos e monitoramento na obesidade

Medicamento	Mecanismo de Ação	Requisitos de Segurança	Benefícios Metabólicos
Fentermina / Topiramato	Supressão do apetite e aumento da saciedade.	Monitoramento rigoroso da frequência cardíaca e creatinina.	Redução ponderal significativa e melhora no perfil glicêmico.
Liraglutida (3,0 mg)	Agonista do receptor de GLP-1.	Avaliação de tolerância gastrointestinal e pancreática.	Melhora dos fatores de risco cardiovascular e redução do risco de DM2.
Semaglutida (2,4 mg)	Agonista do receptor de GLP-1 de longa duração.	Vigilância clínica contínua para eventos adversos graves.	Perda de peso média $\geq 15\%$ com redução de risco cardiovascular.
SGLT2is (Dapagliflozina)	Inibição do co-transportador de	Controle da volemia e função renal.	Prevenção robusta de insuficiência

Medicamento	Mecanismo de Ação	Requisitos de Segurança	Benefícios Metabólicos
	sódio-glicose tipo 2.		cardíaca e proteção renal.

24. AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1: UMA NOVA FRONTEIRA NA PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

A introdução dos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) alterou o cenário terapêutico da obesidade. A liraglutida na dose de 3,0 mg foi uma das primeiras substâncias desta classe aprovadas para o controle crônico de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Embora os dados iniciais não fossem provenientes de ensaios dedicados exclusivamente a desfechos cardiovasculares primários, evidências clínicas robustas demonstram que seu uso promove uma melhora nos fatores de risco metabólicos e diminui expressivamente a probabilidade de evolução para o diabetes mellitus tipo 2.

A evolução natural desta classe culminou no desenvolvimento da semaglutida subcutânea na dose semanal de 2,4 mg. O programa de ensaios clínicos STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People with obesity*) revelou resultados sem precedentes, com perdas de peso médias atingindo ou ultrapassando 15% da massa corporal total. Além da redução ponderal, observou-se uma melhora concomitante em diversos marcadores de saúde cardiovascular, o que fundamentou sua aprovação em mercados regulatórios exigentes como os Estados Unidos e o Reino Unido. A utilização desta medicação como adjuvante a terapias comportamentais intensivas reforça a necessidade de uma abordagem multidisciplinar para a obtenção de resultados sustentáveis.

25. Inibidores de SGLT2 e a Prevenção da Insuficiência Cardíaca

Os inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2is) emergem como ferramentas essenciais para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares estabelecidas ou múltiplos fatores de risco. A principal virtude clínica desta classe reside na prevenção eficaz da insuficiência cardíaca e na proteção da função renal. Embora promovam uma perda de peso modesta, os benefícios cardiovasculares parecem ser mediados por mecanismos hemodinâmicos e metabólicos múltiplos, transcendendo a simples redução da adiposidade.

Recentemente, medicamentos como a dapagliflozina foram aprovados para o tratamento da insuficiência cardíaca mesmo em indivíduos sem o diagnóstico de diabetes, o que amplia significativamente o espectro de atuação do cardiologista. Porém, é importante destacar que os SGLT2is não são especificamente

recomendados como tratamentos primários para a obesidade, embora sua eficácia no retardo do aparecimento do diabetes em populações de alto risco seja um fator clínico de extrema relevância.

26. INTERVENÇÕES METABÓLICAS DE ALTA EFICÁCIA: O PAPEL DA CIRURGIA BARIÁTRICA

Para casos de maior complexidade, a cirurgia bariátrica consolidou-se como a intervenção mais eficaz para a redução ponderal massiva e sustentada. Dados observacionais de longo prazo, abrangendo um seguimento de até 15 anos, mostram que os procedimentos cirúrgicos reduzem a incidência de diabetes mellitus tipo 2 em impressionantes 78%. Mais do que o controle glicêmico, o impacto na sobrevivência é notório: a ocorrência de óbitos cardiovasculares, infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais sofre uma redução de aproximadamente 33% nesse período.

Estudos sugerem que os benefícios da cirurgia gástrica são particularmente pronunciados na redução de complicações cardiorrenais, como a insuficiência cardíaca, superando até mesmo os ganhos obtidos na prevenção de eventos puramente ateroscleróticos em pacientes com diabetes e obesidade concomitantes. Esta modalidade terapêutica representa, portanto, uma alternativa vital para indivíduos que não obtiveram sucesso com estratégias menos invasivas e que apresentam um risco de vida imediato devido às complicações da adiposidade grave. A Tabela 11 detalha os desfechos clínicos associados à intervenção cirúrgica metabólica.

Tabela 11 – Desfechos clínicos da cirurgia bariátrica (seguimento de 15 anos)

Categoria de Desfecho	Magnitude da Redução	Significado Clínico
Diabetes Mellitus Tipo 2	78% de redução na incidência.	Remissão ou prevenção eficaz da doença.
Mortalidade Cardiovascular	33% de redução global.	Aumento significativo da sobrevida.
Eventos Coronarianos / AVC	33% de redução na incidência.	Proteção robusta contra eventos isquêmicos.

Categoria de Desfecho	Magnitude da Redução	Significado Clínico
Complicações Cardiorrenais	Redução superior aos benefícios ateroscleróticos isolados.	Impacto positivo na função renal e cardíaca.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) factsheet. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. World Health Organization. Obesity and overweight factsheet. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387:1377-1396.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627-2642.
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569:260-264.
6. Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, Mansournia MA, Azizi F, Hadaegh F. Association of body mass index with life expectancy with and without cardiovascular disease. *Int J Obes*. 2020;44:195-203.
7. Lechner K, Lechner B, Crispin A, Schwarz PEH, Bibra H von. Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance. *Sci Rep*. 2021;11:8224.
8. van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JM, Verschuren WM. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20 000 Dutch men and women aged 20–65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:729-734.
9. Fekri N, Khaloo P, Ramezankhani A, Mansournia MA, Azizi F, Hadaegh F. Association of body mass index with life expectancy with and without cardiovascular disease. *Int J Obes*. 2020;44:195-203.
10. Piqueras P, Ballester A, Durá-Gil JV, Martínez-Hervas S, Redón J, Real JT. Anthropometric indicators as a tool for diagnosis of obesity and other health risk factors: a literature review. *Front Psychol*. 2021;12:631179.

11. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;i2156.
12. Global BMI Mortality Collaboration, di Angelantonio E, Bhupathiraju S, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776-786.
13. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-1096.
14. Peto R, Whitlock G, Jha P. Effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med*. 2010;362:855–856.
15. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, Lowensteyn I. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3:114–122.
16. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lórinicz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.
17. Sun Y-Q, Burgess S, Staley JR, Wood AM, Bell S, Kaptoge SK, Guo Q, Bolton TR, Mason AM, Butterworth AS, Angelantonio E di, Vie GÅ, Bjørngaard JH, Kinge JM, Chen Y, Mai X- M. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK biobank studies: linear and non-linear Mendelian randomisation analyses. *BMJ*. 2019;364:l1042.
18. Larsson SC, Bäck M, Rees JMB, Mason AM, Burgess S. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK biobank: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J*. 2020;41:221-226.
19. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: pathway to precision medicine? *Gastroenterology*. 2017; 152:1695-1706.
20. Patel L, Alicandro G, la Vecchia C. Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and associated socio-economic inequalities in the UK. *Br J Nutr*. 2020;124:1076-1085.
21. Li B, Leung JCK, Chan LYY, Yiu WH, Tang SCW. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance. *Prog Lipid Res*. 2020;77:101020.
22. Kojta I, Chaciska M, Blachnio-Zabielska A. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients*. 2020;12(5):1305.
23. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358.

24. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(9):e12997.
25. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-1350.
26. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
27. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Sernè EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:252-260.
28. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension.* 2005;45:602-607.
29. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2001;358(9294):1682-1686.
30. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension.* 2005;45(1):9-14.
31. Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Mancia G, Redon J, Luft F, et al. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens.* 2015;33:1499-1508.
32. Aroor R, Jia G, Sowers JR. Cellular mechanisms underlying obesity-induced arterial stiffness. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2018;314:R387-398.
33. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33:386-393.
34. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017;122:1-7.
35. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-Risk Patient and European Association for the Study of Obesity: Part A: Mechanisms of obesity-induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens.* 2018;36(7):1427-1440.
36. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metab Clin Exp.* 2019;92:98-107.
37. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaz'mierczak I. Non-Systematic review of diet and nutritional risk factors of cardiovascular disease in obesity. *Nutrients.* 2020;12(3):814.

38. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després J-P, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.
39. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932.
40. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877-1886.
41. Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Kanaya AM, et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:741-749.
42. Reis JP, Loria CM, Lewis CE, Powell-Wiley TM, Wei GS, Carr JJ, et al. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in middle age. *JAMA*. 2013;310:280-288.
43. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation*. 2018;137:1391-1406.
44. Piché ME, Poirier P. Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13:213-221.
45. Shah RV, Anderson A, Ding J, Budoff M, Rider O, Petersen SE, et al. Pericardial, but not hepatic, fat by CT is associated with CV outcomes and structure: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):1016-1027.
46. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300,000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167:1720-1728.
47. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:90-100.
48. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):701-709.
49. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(7):419-425.
50. Neeland IJ, Winders BR, Ayers CR, Das SR, Chang AY, Berry JD, et al. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):752-760.

51. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, et al. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116(6):627-636.
52. Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, et al. Obesity as a risk factor for venous thromboembolism recurrence: a systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(9):1290.
53. Pathak RK, Mahajan R, Lau DH, Sanders P. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Can J Cardiol*. 2015;31:203-210.
54. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99:1592-1599.
55. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(5):417-431.
56. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2003;289(17):2230-2237.
57. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(3):e56-67.
58. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood*. 2013;122(20):3415-3422.
59. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(5):437-444.
60. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirshl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008;168:1678-1683.
61. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and pulmonary hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(12):99.
62. Khan MA, Moverley Smith JE. "Covibesity," a new pandemic. *Obes Med*. 2020;19:100282.
63. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020;28:1195-1199.
64. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020;71:896-897.
65. Gazzaruso C, Paolozzi E, Valenti C, Brocchetta M, Naldani D, Grignani C, et al. Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19: A possible link with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30:1914-1919.

66. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens*. 2014;32(1):16-25.
67. Rocha IEGM, Victor EG, Braga MC, Silva OB, Becker MMC. Echocardiography evaluation for asymptomatic patients with severe obesity. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(1):52-58.
68. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-133.
69. Di Bello V, Fabiani I, Conte L, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(5):881-892.
70. Tumuklu MR, Etikan I, Kisacik B, Kayikcioglu M. Effect of obesity on left ventricular structure and myocardial systolic function: assessment by tissue Doppler imaging and strain/strain rate imaging. *Echocardiography*. 2007;24(8):802-809.
71. Holland MR, Wallace KD, Miller JG. Potential relationships among myocardial stiffness, the measured level of myocardial backscatter ("image brightness"), and the magnitude of the systematic variation of backscatter (cyclic variation) over the heart cycle. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(11):1131-1137.
72. Wickline SA, Thomas LJ 3rd, Miller JG, Sobel BE, Perez JE. A relationship between ultrasonic integrated backscatter and myocardial contractile function. *J Clin Invest*. 1985;76(6):2151-2160.
73. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-56.
74. Lang RM, Badano LP, Tsang W, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(1):3-46.
75. el-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, et al. Effects of obesity on QT, RR, and QTc intervals. *Am J Cardiol*. 1995;75(14):956-959.
76. Mshui ME, Saikawa T, Ito K, Hara M, Sakata T. QT interval and QT dispersion before and after diet therapy in patients with simple obesity. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;220(3):133-138.
77. Lubinski A, Kornacewicz-Jach Z, Wnuk-Wojnar AM, et al. The terminal portion of the T wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23(11):1957-1959.
78. Shimizu M, Ino H, Okeie K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol*. 2002;25(7):335-339.

79. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(6):671-676.
80. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Francavilla G. Novel Electrocardiographic Parameters of Altered Repolarization in Uncomplicated Overweight and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;19(4):875-881.
81. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity. *Circulation*. 2012;125:1157-1170.
82. Purcell K, Sumithran P, Prendergast LA, Bouniu CJ, Delbridge E, Proietto J. The effect of rate of weight loss on long-term weight management: a randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:954-962.
83. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—a systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev*. 2019;20:1218-1230.
84. Li G, Zhang P, Wang J, Gong Q, Gregg EW, Yang W, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da qing diabetes prevention study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:474-480.
85. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.
86. Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:913-921.
87. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H, Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools: CENTRAL magnetic resonance imaging randomized controlled trial. *Circulation*. 2018;137:1143-1157.
88. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020:m696.
89. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, de Brún C, Waller G, Whittaker V, Sharp T, Lean M, Hankey C, Ells L. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018;16: 507-547.
90. Bessesen DH, van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:237-248.
91. VIVUS Inc. QSYMIA (phentermine and topiramate extended-release). Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022580Orig1s000LBL.pdf.

92. Shin JH, Gadde KM. Clinical utility of phentermine/topiramate (Qsymia™) combination for the treatment of obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:131-139.
93. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satyrganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020;43:1085-1093.
94. Wilding JPH, Jacob S. Cardiovascular outcome trials in obesity: a review. *Obes Rev.* 2021;22:e13112.
95. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity. *JAMA.* 2021;325:1403.
96. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity. *JAMA.* 2021;325:1414-1425.
97. Oyama K, Raz I, Cahn A, Kuder J, Murphy SA, Bhatt DL, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial. *Eur Heart J.* 2022;43:2958-2967.
98. European Medicines Agency. Summary of opinion — Forxiga (dapagliflozin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-forxiga-ws-1737_en.pdf
99. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: are they all the same? A narrative review of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Ther.* 2021;12:55-70.
100. Singh P, Subramanian A, Adderley N, Gokhale K, Singhal R, Bellary S, et al. Impact of bariatric surgery on cardiovascular outcomes and mortality: a population-based cohort study. *Br J Surg.* 2020;107:432-442.
101. Moussa O, Ardissino M, Heaton T, Tang A, Khan O, Ziprin P, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41:2660-2667.
102. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson A-M, Sattar N, Miftaraj M, Björck S, et al. Renal and cardiovascular outcomes after weight loss from gastric bypass surgery in type 2 diabetes: cardiorenal risk reductions exceed atherosclerotic benefits. *Diabetes Care.* 2020;43:1276-1284.
103. Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):578-584.
104. Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(2):412-419.

105. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-1105.
106. Lavie CJ, Ventura HO. Weighing in on obesity and the obesity paradox in heart failure. *J Card Fail.* 2011;17(5):381-383.
107. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;112(12):1756-1762.
108. O'Donovan G, Owen A, Kearney EM, et al. Cardiovascular disease risk factors in habitual exercisers, lean sedentary men and abdominally obese sedentary men. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1063-1069.
109. Goossens C, Marques MB, Derde S, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(1):89-101.
110. De Rosa M, Gambardella J, Shu J, Santulli G. Dietary fat is a key determinant in balancing mitochondrial dynamics in heart failure: a novel mechanism underlying the obesity paradox. *Cardiovasc Res.* 2018;114(7):925-927.
111. Gambardella J, Trimarco B, Iaccarino G, Santulli G. New insights in cardiac calcium handling and excitation-contraction coupling. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:373-385.
112. Guo Y, Wang Z, Qin X, et al. Enhancing fatty acid utilization ameliorates mitochondrial fragmentation and cardiac dysfunction via rebalancing optic atrophy 1 processing in the failing heart. *Cardiovasc Res.* 2018;114(7):979-991.
113. Schunkert H, Harrell L, Palacios IF. Implications of small reference vessel diameter in patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(1):40-48.
114. Foley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size on renarrowing process and late angiographic outcome after successful balloon angioplasty. *Circulation.* 1994;90(3):1239-1251.
115. Powell BD, Lennon RJ, Lerman A, et al. Association of body mass index with outcome after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2003;91(4):472-476.
116. Artero EG, Lee DC, Lavie CJ, et al. Effects of muscular strength on cardiovascular risk factors and prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2012;32(6):351-358.
117. Clark AL. Tipping the scales toward fitness as a key modifier of the obesity paradox in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):554-555.
118. Piepoli MF, Corrà U, Veglia F, et al. Exercise tolerance can explain the obesity paradox in patients with systolic heart failure: data from the MECKI Score Research Group. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(5):545-553.
119. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):851-858.

120. Piepoli MF. Obesity in heart failure: is it time to rethink the paradox? *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1736.
121. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007;80(19):1806-1815.
122. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Benetos A, et al, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *G Ital Cardiol.* 2022; 23:e3-e115.
123. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care—a systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obes Rev.* 2019;20:1218-1230.
124. World Health Organization. Ottawa Charter of Health Promotion. Disponível em: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/129532/Ottawa_Charter.
125. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Disponível em: <https://fctc.who.int/who-fctc/overview>.
126. Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, Kelli HM, Ferdinand KC, Echols MR, Weintraub H, Bostrom J, Johnson HM, Hoppe KK, Shapiro MD, German CA, Virani SS, Hussain A, Ballantyne CM, Agha AM, Toth PP. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. *Am J Prev Cardiol.* 2021;5:100149.
127. Packer M. Disease-treatment interactions in the management of patients with obesity and diabetes who have atrial fibrillation: the potential mediating influence of epicardial adipose tissue. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18:121.