

CAPÍTULO 3

OS IMPACTOS CAUSADOS PELA OBESIDADE NO AUMENTO DOS CASOS MUNDIAIS DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Amanda Castro Barroso Pinheiro;
Daniela Perri Siqueira;
Gabriela de Azevedo Kasper Martins;
Ivan Zardo;
Jael Andrea Rioja Gamboa;
Marcelo Monteiro Mota;
Roberta de Melo Coutinho Muniz Oliveira;
Thiago Librelon Pimenta

RESUMO

A obesidade se tornou um problema de saúde de importância crescente em todo o mundo. Sua prevalência tem aumentado tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 39% da população mundial com mais de 18 anos tem excesso de peso e destes, 13% são obesos. A obesidade está associada a risco cardiovascular, causado, por um lado, pela própria obesidade e, por outro, de comorbidades associadas, incluindo hipertensão, diabetes, resistência à insulina e síndrome da apneia do sono. O índice de massa corporal (IMC) é usado para medir a extensão da obesidade, mas não fornece informações sobre a distribuição de gordura, que é de grande importância no risco cardiovascular. Por isso, novas medidas clínicas, como a circunferência abdominal e cálculo da relação cintura/quadril foram introduzidas com o objetivo de caracterizar a obesidade central ou abdominal. Desde então, vários estudos demonstraram uma relação entre obesidade e doenças cardiovasculares, contribuindo com o aprimoramento diagnóstico e dos métodos de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade. Manejo da obesidade. Peso corporal. Índice de massa corporal. Doenças cardiovasculares.

1. A RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por cerca de 17,9 milhões de mortes/ano, sendo a maioria evitável por meio de ações

populacionais, gestão adequada e intervenções clínicas que previnam os fatores de risco associados ao excesso de peso e à obesidade¹. A OMS estima que cerca de 1,9 bilhão de adultos em todo o mundo – aproximadamente 39% da população mundial – estão com excesso de peso. Desse total, mais de 650 milhões vivem com obesidade, o que corresponde a quase 13% da população mundial².

Embora tradicionalmente esse problema seja associado à urbanização em países desenvolvidos, as pessoas que vivem com obesidade estão bem distribuídas pelo mundo, com prevalência aumentando nas zonas rurais e em desenvolvimento a uma taxa comparável à das grandes metrópoles³⁻⁵. Até 2025, a estimativa é que a prevalência global da obesidade em adultos atinja 18% nos homens e seja superior a 21% nas mulheres, embora a distribuição relativa por sexo varie em diferentes países³.

O acúmulo de excesso de gordura corporal (adiposidade), especialmente gordura central/abdominal, é um risco à saúde bem estabelecido. Embora o IMC, definido pelo peso (kg) dividido pela altura ao quadrado (m²), seja usado mais amplamente como um indicador de excesso de peso, a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-quadril (RCQ) são melhores preditores da distribuição de gordura e da obesidade central e têm uma associação mais próxima com a morbidade^{3,6}. A relação cintura/estatura também tem se mostrado útil na estratificação dos indivíduos de acordo com o risco cardiovascular (CV)⁷.

Indivíduos caucasianos com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e ≥30 kg/m² são geralmente definidos como tendo sobrepeso e obesidade, respectivamente. Uma CC medindo >102 cm em homens e >88 cm em mulheres está associada a um risco cardiovascular e de mortalidade elevados, mas existem complexidades e fatores como a idade e a trajetória do peso corporal ao longo da vida influenciam os níveis de risco. Diferentes recomendações de CC e IMC também refletem variações no risco relacionadas à etnia. Por exemplo, limites mais baixos de IMC foram sugeridos para populações asiáticas, com sobrepeso (risco aumentado) definido como ≥23 kg/m² e obesidade (alto risco) como ≥27,5 kg/m² e CC medindo >90 cm (homens) ou >80 cm (mulheres) representando um risco CV aumentado nestas populações^{2,8,9}.

As limitações do IMC como indicador de obesidade/adiposidade, portanto, são bem reconhecidas e várias medidas antropométricas têm sido exploradas no esforço de melhorar a avaliação e previsão do risco CV, incluindo CC, RCQ, relação cintura/altura, bioimpedância, digitalização 3D e absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA). Existe falta de clareza aos parâmetros mais apropriados para utilização na prática clínica e cada medida terá implicações diferentes ao risco CV e à mortalidade. Além disso, a desigualdade relativa aos recursos impede a utilização global de algumas metodologias mais recentes e de elevado custo em muitos locais. O custo e a melhor precisão da medição são provavelmente as razões pelas quais o IMC continua a ser amplamente utilizado¹⁰.

Embora os dados sobre a associação entre distribuição de gordura e mortalidade CV sejam limitados, existe uma associação não linear entre o IMC e o risco de mortalidade por todas as causas. Essa relação é semelhante em diferentes continentes e países, independentemente da idade ou sexo, com a possível exceção de África e do Sul da Ásia, onde existem dados limitados sobre o IMC e a mortalidade¹¹⁻¹³. Em média, nas populações estudadas – principalmente caucasianos de países de renda mais alta –, a obesidade de classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) reduz a expectativa de vida em aproximadamente 10 anos e a obesidade de classe I (IMC 30–34,9 kg/m²) reduz a duração da vida em cerca de 3 anos, relativamente ao peso normal, variando o número de anos perdidos de acordo com a idade, o sexo e a gravidade da obesidade^{14,15}.

Um IMC acima de 25 kg/m² está forte e positivamente associado a um maior risco de morte por DCV, particularmente doença coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico¹². Historicamente, considerava-se que a relação entre o aumento da adiposidade e a mortalidade por DCV era indiretamente impulsionada pelos fatores de risco e pelas doenças crônicas associadas a maus resultados na DCV, mas evidências crescentes sugerem que mecanismos diretos também ligam o excesso de peso/obesidade ao aumento da mortalidade por DCV. Associações indiretas são evidenciadas por estudos que mostram que diferentes indicadores de aumento da adiposidade (por exemplo, IMC, CC) elevam as chances de desenvolver ou agravar condições que acarretam alto risco de mortalidade CV, incluindo apneia do sono e doença tromboembólica e/ou doenças cardiometabólicas, como hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁶.

Foi demonstrado que essas associações são independentes de idade, sexo, status socioeconômico, consumo de álcool e histórico de tabagismo na população branca dos Estados Unidos¹⁶. A evidência de relações diretas entre obesidade e DCV foi aprimorada com a descoberta de mais de 140 regiões cromossômicas que predispõem ao aumento da adiposidade, muitas envolvendo genes altamente expressos no sistema nervoso central, indicando mecanismos neuronais no desenvolvimento da obesidade, como, por exemplo, desregulação do apetite/ saciedade^{17,18}.

Estudos randomizados usando dados dos estudos UK Biobank e HUNT (Trøndelag Health Study) também mostraram que um IMC mais elevado ao longo da vida – principalmente quando associado a uma elevada percentagem de gordura corporal – está causalmente relacionado ao aumento do risco de mortalidade por DCV, estenose da válvula aórtica, entre outras^{17,18}. Análises genéticas e de coorte de base populacional revelaram uma relação direta entre adiposidade e uma série de características cardiovasculares de alto risco, incluindo doenças aórticas, insuficiência cardíaca (IC), trombose venosa profunda, doença cardíaca hipertensiva, doenças arteriais periféricas e fibrilação atrial (FA)^{18,19}.

É importante reconhecer que a obesidade está frequentemente associada tanto à má qualidade da dieta – com o consumo elevado teor de gordura saturada e açúcar, alimentos ultraprocessados, ingestão inferior à ideal de fruta e vegetais frescos – como à redução da prática de exercícios físicos e/ou ao aumento do comportamento sedentário, que podem estar ligados a uma situação socioeconômica desfavorável. Cada um desses fatores, no entanto, aumenta de forma independente o risco de DCV²⁰. Mas, uma vez presente, a obesidade está causalmente relacionada a diversas condições cardiovasculares, embora em graus diferentes^{12,15-19}.

2. OBESIDADE, DOENÇAS CARDIOVASCULARES E COMORBIDADES

2.1 OBESIDADE E DIABETES

O acúmulo de lipídios intracelulares promove a expressão do receptor toll-like-4 (TLR4) em células de adipócitos e macrófagos residentes, favorecendo a ativação das vias NF-kB, p38 e MAPK, aumentando assim a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a secreção de citocinas inflamatórias²¹. No tecido adiposo inflamado, os linfócitos T expressam níveis aumentados de interferon- γ (IFN γ) que estimulam a produção de outras citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral- α (TNF- α), proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), interleucinas 1 β e 6 (IL-1 β e IL-6), que recrutam monócitos e macrófagos maduros em um círculo vicioso levando à hipóxia e morte celular^{22,23}.

O tecido adiposo desregulado produz diferentes adipocinas, incluindo leptina, resistina, lipocalina 2, adiponectina, apelina e fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF-21), que desempenham um papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina e de alterações metabólicas concomitantes em obesos. A resistência à insulina, por sua vez, promove o desenvolvimento e progressão da síndrome metabólica que por si só perpetua e agrava o estado de obesidade. Como consequência, o DM2 é uma condição associada frequente, responsável por 40% dos pacientes obesos²⁴.

O The Diabetes Prevention Study investigou os efeitos da modificação do estilo de vida sobre o risco de desenvolver diabetes e demonstrou que uma diminuição de 5% do peso corporal basal estava associada a uma redução de 60% no risco de diabetes recente em comparação com indivíduos que não atingiram uma perda de peso²⁵. No Diabetes Prevention Program, uma redução de 7% do peso corporal foi associada a um risco 58% menor de desenvolver diabetes no seguimento de 4 anos²⁶.

2.2 OBESIDADE E HIPERTENSÃO

A obesidade causa danos microvasculares correspondentes à redução do número de capilares e disfunção endotelial, contribuindo para a

secreção de ERO, liberação de ácidos graxos livres (AGL), aumento da resistência vascular e hipertensão²⁷. Em estudo realizado com 3.216 indivíduos foi observado que 44% dos hipertensos eram obesos, enquanto esse percentual era de apenas 11% entre os normotensos²⁸. Outros estudos estabeleceram uma relação linear entre o peso corporal e os níveis de pressão arterial (PA), correspondendo a um aumento de 20% a 30% no risco de hipertensão para cada aumento de 5% no peso corporal²⁹.

Entre os mecanismos fisiopatológicos propostos, o aumento dos níveis de AGL circulantes, angiotensina-II e leptina demonstrou desempenhar um papel importante³⁰. A obesidade é de fato caracterizada por um aumento na frequência cardíaca e na reabsorção tubular de sódio e água, resultando em sobrecarga de volume e aumento dos níveis de PA³¹. Além disso, o estado inflamatório está associado à disfunção endotelial, redução da produção de óxido nítrico (NO) e aumento de fatores angiogênicos, como fator de crescimento endotelial, plasminogênio-1 e tromboxano A2, que contribuem para aumento da resistência vascular periférica, rigidez arterial e hipertensão³²⁻³⁴.

Estudos demonstraram que a hipertensão é o principal mediador das sequelas CV da obesidade³⁵, enquanto uma perda de peso de 8 kg foi associada a uma redução da espessura da parede ventricular esquerda em pacientes levemente obesos com hipertensão³⁶.

2.3 OBESIDADE E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

Várias evidências apoiam a associação entre obesidade e desenvolvimento de eventos cardiovasculares importantes, incluindo infarto do miocárdio (IM), IC e morte súbita cardíaca^{37,39}. Nos pacientes obesos, o desenvolvimento da aterosclerose começa mais cedo e tem uma progressão mais rápida do que em indivíduos com peso corporal normal. Estudos patológicos também demonstraram que a obesidade visceral está associada a uma maior vulnerabilidade das placas coronárias³⁹.

Dados de uma meta-análise de 6 estudos, que incluiu 1.593 indivíduos obesos com doença arterial coronariana documentada, foi registrado um aumento do risco de mortalidade associado ao excesso de obesidade visceral, obtido por meio do aumento da CC e da relação cintura-quadril, e não ao IMC⁴⁰. No Health, Aging and Body Composition Study, a obesidade visceral foi relacionada a uma maior incidência de IM em mulheres com idade entre 70 e 79 anos, em um seguimento de 4,6 anos⁴¹, enquanto o estudo Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) estabeleceu uma relação significativa entre o tempo de exposição à adiposidade visceral excessiva e a presença e progressão de calcificações coronárias⁴².

Outros estudos demonstraram que o acúmulo de gordura cardíaca ectópica nos níveis pericárdico e epicárdico pode estar envolvido no desenvolvimento de aterosclerose coronariana^{43,44}. No Multi-Ethnic Study of

Atherosclerosis, a gordura pericárdica emergiu como fator preditivo de eventos coronarianos com papel aditivo a outros fatores de risco tradicionais⁴⁵.

Um aumento de 10 kg no peso corporal está associado a um risco 12% maior de doença arterial coronariana, agravado pela coexistência frequente de disfunção microvascular³⁶. Na meta-análise realizada em 300.000 indivíduos – dentro de um total de 18.000 eventos coronários agudos registrados –, Bogers et al⁴⁶ verificaram que os eventos coronários agudos ocorreram significativamente com mais frequência entre indivíduos obesos e com sobrepeso. Além disso, para cada kg/m² de IMC acima da faixa normal, o risco de AVC isquêmico e hemorrágico aumenta em 4% e 6%, respectivamente³⁶.

2.4 OBESIDADE E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A obesidade contribui para o desenvolvimento de remodelação atrial e ventricular, disfunção sistólica e diastólica, assim como um aumento nas pressões de enchimento ventricular e nas pressões pulmonares que resultam em danos subclínicos aos órgãos e podem então progredir para IC evidente^{36,37,39}. Taquicardia, excesso de volume sanguíneo e aumento da resistência vascular e sobrecarga cardíaca são comuns em indivíduos obesos. Além disso, o aumento da fibrose, a redução da velocidade de condução, a gordura epicárdica e a infiltração gordurosa representam fatores prejudiciais às propriedades eletrofisiológicas atriais e ventriculares que podem promover um substrato pró-arritmico⁴⁷. Estas alterações morfológicas e funcionais levam frequentemente à fibrilação atrial, que representa outro mecanismo fisiopatológico da IC, bem como uma condição predisponente ao AVC³⁷.

Um papel fundamental na patogênese da IC é desempenhado pelo desequilíbrio neuro-hormonal, que consiste na hiperativação dos sistemas nervoso simpático e renina angiotensina aldosterona, pelo aumento da produção de ERO, mediadores inflamatórios incluindo IL-6, TNF- α , proteína C-reativa (PCR), leptina, resistina, visfatina e adiposina e pela síntese reduzida de adiponectina⁴⁸. O excesso de adiposidade visceral provoca aumento da degradação dos peptídeos natriuréticos (NPs) – produzidos pelo coração em condições de sobrecarga de volume e pressão –, que exercem diferentes funções protetoras na IC com natriuréticos, diuréticos, antifibróticos e anti-ações de remodelação que contrabalançam a hiperativação neuro-hormonal prejudicial. Os NPs também promovem a lipólise e a síntese de adiponectina⁴⁹.

Em indivíduos obesos, a IC se desenvolve cerca de 10 anos mais cedo do que em indivíduos com peso corporal normal. O risco de IC aumenta, respectivamente, em 70% após 20 anos e 90% após 30 anos vividos em condição de obesidade⁵⁰. Uma subanálise do estudo CHARM mostrou que 75% dos pacientes afetados por IC antes dos 40 anos eram obesos ou com

sobrepeso⁵¹. Entre os pacientes acometidos por IC, as proporções de indivíduos obesos e com sobrepeso variam entre 32% e 49% e 31% a 40%, respectivamente, e 10% dos casos de IC são diretamente relacionados à obesidade³⁶.

Além disso, a cada 2 anos vividos em condição de obesidade, o risco de mortalidade CV aumenta 7%⁵². Dados do Framingham Heart Study mostraram uma relação linear entre a duração da obesidade e a mortalidade, independentemente do IMC e dos fatores de risco concomitantes. A incidência de morte súbita cardíaca é 40 vezes maior em indivíduos obesos como consequência do aumento da irritabilidade elétrica, da remodelação dos canais iônicos, da redução das proteínas conexas e do equilíbrio simpático-vagal prejudicado e de arritmias ventriculares mais frequentes e complexas, mesmo na ausência de uma condição evidente de IC⁵³.

2.5 OBESIDADE E SÍNDROME APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A obesidade representa um dos mais importantes fatores de risco reversíveis para a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), sendo responsável por 41% e 58% do total e dos casos moderados a graves, respectivamente⁵⁴. A SAOS é caracterizada por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia repetitiva e pausas respiratórias intermitentes, causando dessaturação de oxigênio, despertar do sono e sonolência diurna excessiva⁵⁵.

A prevalência de SAOS é três vezes maior entre indivíduos obesos, devido ao estreitamento das vias aéreas devido ao acúmulo de gordura, aumento da carga mecânica do sistema respiratório e redução da capacidade residual funcional⁵⁶. Como consequência, a SAOS pode contribuir com o aumento do risco de hipertensão, AVC, DCV e morte súbita relacionados com a obesidade⁵⁷.

2.6 OBESIDADE, TROMBOEMBOLISMO VENOSO E HIPERTENSÃO PULMONAR

A obesidade tem sido associada a um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV), que consiste em embolia pulmonar e trombose venosa profunda⁵⁸. Diferentes fatores contribuem para o desenvolvimento de TEV em pacientes obesos, incluindo níveis elevados de moléculas pró-trombóticas, como fator VII, fibrinogênio e fator tecidual, uma expressão aumentada na gordura visceral do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), resultando em fibrinólise prejudicada, redução do retorno venoso e de atividade física^{59,60}. Pacientes obesos também são mais propensos a desenvolver hipertensão pulmonar após uma primeira embolia pulmonar. Nesse contexto, a inflamação sistêmica e local com níveis elevados de citocinas, TNF- α e interleucinas, IFN γ , resistência à insulina e

estresse oxidativo desempenham um papel na exacerbação do processo de remodelação vascular envolvido na hipertensão pulmonar⁶¹.

2.7 OBESIDADE E COVID-19

Entre as descobertas relacionadas à doença coronavírus 2019 (COVID-19) – causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) –, foi possível estabelecer ligação bidirecional entre obesidade e COVID-19. Devido às medidas de confinamento, foi observado um aumento significativo na incidência da obesidade, sendo este fenômeno descrito como “covibesidade”, ao mesmo tempo em que evidências mostram que a obesidade é um fator determinante para a gravidade da COVID-19⁶².

Dados de um estudo retrospectivo, realizado em 124 pacientes que foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) por COVID-19 grave, registraram que 75,8% eram obesos⁶³. Em outro estudo realizado com 3.615 pacientes, a obesidade foi um fator prognóstico fundamental para um curso grave de COVID-19. Pacientes com idade <60 anos e IMC >30 kg/m² apresentaram risco 2 vezes maior de serem hospitalizados e desenvolverem doença grave em comparação com aqueles com peso corporal normal⁶⁴.

Um estudo de coorte prospectivo que envolveu 7 milhões de indivíduos demonstrou que um IMC >23 kg/m² está associado a um pior prognóstico em pacientes afetados por COVID-19 grave, especialmente naqueles com idade <40 anos e negros. Foi detectada uma relação linear entre o aumento do IMC e o risco de hospitalizações, mortalidade e internação em UTI. O risco de internação em UTI foi 4 vezes maior em pacientes com obesidade grave (IMC >35 kg/m²)⁶⁵.

Os mecanismos fisiopatológicos hipotéticos dessa relação incluem a secreção de adipocinas, quimiocinas e citocinas, a resposta qualitativa e quantitativa prejudicada das células imunes no tecido adiposo, com redução significativa de células Th2 e Treg, de macrófagos M2 e aumento de T CD8+ pró-inflamatórios. e macrófagos M1⁶⁶.

3. DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO EM OBESIDADE

Considerando o aumento do risco cardiovascular e a tendência a arritmias observadas na obesidade, o diagnóstico cardiológico é importante mesmo no caso de pacientes obesos assintomáticos. O ECG de superfície de 12 derivações e a ecocardiografia de rotina estão disponíveis em quase todas as unidades ambulatoriais de cardiologia atualmente⁶⁶.

3.1 ECOCARDIOGRAFIA

Em meta-análise, Cuspidi et al⁶⁶ verificaram que a frequência de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) em pacientes obesos é de 56%, sendo o risco de desenvolvimento de HVE nessa população 4,19 vezes maior

em comparação a pessoas com peso normal. A hipertrofia excêntrica é mais frequente que a concêntrica (66% vs. 34%, respectivamente). Geralmente, a HVE é calculada pelo índice de massa ventricular esquerda (IMVE), sendo indexado à altura. Isso mostra uma boa correlação com a mortalidade cardiovascular. A indexação à área de superfície corporal, por sua vez, é usada com menos frequência⁶⁷.

Na obesidade, a prevalência de disfunção diastólica é superior a 50% e apresenta estreita correlação com a circunferência abdominal. Entre os fatores de risco cardiovascular, a idade, o sexo e a hipertensão aumentam a probabilidade de disfunção diastólica, o que é demonstrado pela razão I/F, em que as velocidades do fluxo mitral são medidas no início (I) e no final da diástole (F). O valor da relação é inferior a 1 no caso de disfunção diastólica, devido, principalmente, a um aumento na velocidade máxima no início da diástole⁶⁸.

O diagnóstico também requer o estabelecimento do chamado tempo de desaceleração, ou seja, o tempo decorrido entre o pico e o final da onda, enquanto as velocidades do movimento longitudinal do anel mitral, obtidas pela técnica de Doppler tecidual, correspondem a dados adicionais complementares e de especificação. O aumento do volume atrial esquerdo também está frequentemente associado à disfunção diastólica e pode, portanto, ser considerado um marcador. Ao mesmo tempo, a ecocardiografia convencional é por vezes inadequada para o diagnóstico precoce de disfunção sistólica ou diastólica, uma vez que os parâmetros mensuráveis podem ainda estar na faixa normal⁶⁸.

Na última década, novas técnicas ecocardiográficas tornaram-se disponíveis que possibilitam um diagnóstico ainda mais precoce das disfunções sistólica e diastólica⁶⁹. A imagem Doppler colorida detecta o movimento e a deformidade do miocárdio e, portanto, é capaz de mostrar alterações na contratilidade⁷⁰. A técnica conhecida como “retroespalhamento integrado” é capaz de detectar alterações na refletividade e no enfraquecimento do miocárdio, que são determinadas pelo conteúdo de colágeno miocárdico e também influenciadas pelo tamanho e microestrutura das células musculares cardíacas. Essa técnica fornece informações sobre rigidez miocárdica, contratilidade e extensão da fibrose, de forma não invasiva^{71,72}.

A imagem Doppler tecidual de ondas pulsáteis (PW-TDI) mede a velocidade de movimento do músculo cardíaco. Esses parâmetros são mais precisos e fáceis de reproduzir do que aqueles obtidos por meio de ecocardiografia modo 2D⁷³. A imagem 3D, por sua vez, o que torna mais precisa a determinação da fração de ejeção (FE) e do volume do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo. Uma comparação com imagens de ressonância magnética comprovou as vantagens da ecocardiografia 3D⁷⁴.

3.2 ELETROCARDIOGRAFIA

No caso de obesidade, o intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca (QTc) é prolongado e a dispersão QT (QTd) também aumenta^{75,76}. Essas diferenças eletrocardiográficas demonstram a correlação com uma maior predisposição para arritmia ventricular. Nas últimas décadas, novos marcadores de repolarização ventricular foram identificados, caracterizando a vulnerabilidade do músculo cardíaco na doença arterial coronariana, na cardiomiopatia hipertrófica e na síndrome do QT longo, por meio do intervalo T pico-fim (Tpe), dispersão T pico-fim, e relação Tpe/QT (índice arritmogênico)⁷⁷⁻⁷⁹. Em estudos realizados em pacientes obesos, no entanto, o prolongamento estatisticamente significativo em comparação aos valores controle foi observado apenas no caso do intervalo QT e QTc, não sendo não encontradas diferenças semelhantes no caso dos demais parâmetros eletrocardiográficos⁸⁰.

4. TRATAMENTOS PARA OBESIDADE E EFEITOS NO CORAÇÃO

A perda de peso afeta de forma benéfica os fatores de risco tradicionais de DCV, como hipertensão, dislipidemia aterogênica e DM2, mas a recaída é comum sem tratamento ou suporte a longo prazo^{81,82}. As intervenções atualmente recomendadas para controle de peso abrangem estilo de vida, comportamento, farmacoterapia e opções cirúrgicas⁸³. A redução de peso por meio de intervenções no estilo de vida reduz a progressão para DM2 e a incidência a longo prazo de mortalidade CV em populações com pré-diabetes⁸⁴. Os estudos também reforçam a importância das escolhas dietéticas/alimentares – a exemplo da dieta Mediterrânea – para a manutenção da saúde e prevenção primária das DCV⁸⁵.

O estudo Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), que examinou o impacto de intervenções intensivas para perda de peso baseadas no estilo de vida em 5.145 pessoas com DM2, não encontrou qualquer benefício para o desfecho primário, mas uma análise post-hoc secundária demonstrou que a incidência de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal, AVC não fatal ou internação hospitalar por angina foi 21% menor entre pessoas que perderam >10% do peso corporal durante o primeiro ano, indicando que é necessário atingir um limiar de peso antes que o benefício em termos de mortalidade seja alcançado⁸⁶.

A qualidade nutricional da dieta também é um fator importante, que deve ser considerado no aconselhamento sobre métodos de perda de peso. Dietas ricas em vegetais, frutas e fibras, com menores quantidades de carne vermelha, são normalmente consideradas melhores para a saúde cardiovascular⁸⁵. O estudo Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) revelou que o foco na qualidade da dieta, neste caso uma dieta Mediterrânea, estava associado a um risco reduzido de DCV⁸⁵.

Estudos de curto prazo constataram que alguma melhora pode ser observada em relação aos parâmetros cardiometabólicos com dietas que restringem carboidratos refinados ou totais, mas a eficácia a longo prazo ainda não foi demonstrada⁸⁷. Ainda existe muita controvérsia em torno das diferentes intervenções dietéticas – incluindo o uso de jejum intermitente e dietas de muito baixo teor energético – e o valor da maioria das abordagens permanece consistente, independentemente da estratégia escolhida^{88,89}.

Os tratamentos farmacológicos aprovados para redução de peso, por sua vez, oferecem níveis variáveis de eficácia e são limitados por questões de custo e segurança⁹⁰. A fentermina, por exemplo, é aprovada em combinação com topiramato para uso no controle de peso nos Estados Unidos e na América Latina, mas exige monitoramento da frequência cardíaca de todos os pacientes, especialmente aqueles com doença cardíaca ou cerebrovascular. Os níveis de creatinina também devem ser monitorados durante o tratamento^{91,92}. O agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA) – liraglutida (3,0 mg) – foi aprovado para controle crônico de peso em indivíduos com sobrepeso/obesidade. Embora não seja apoiado por ensaios clínicos dedicados a resultados cardiovasculares, a liraglutida 3,0 mg pode melhorar os fatores de risco CV e o risco de DM2⁹³.

Historicamente, os ensaios sobre medicamentos antiobesidade enfrentaram vários problemas relacionados ao desenho do estudo, ao término prematuro devido a questões de segurança ou à falha em demonstrar benefício CV⁹⁴. Estima-se que ensaios mais recentes e em curso forneçam informações úteis para a gestão futura do risco CV relacionado à obesidade. O programa de desenvolvimento de Fase 3 do medicamento semaglutida para AR GLP-1 (injeção subcutânea de 2,4 mg; ensaios STEP 1–4) mostrou perda de peso média de $\geq 15\%$ e melhorias associadas nos fatores de risco CV^{95,96}. A semaglutida foi aprovada para controle de peso nos Estados Unidos e no Reino Unido e está em avaliação para uso na Europa e em outros países⁹³.

Os SGLT2is demonstraram benefícios em pessoas com DM2 e DCV estabelecida ou fatores de risco para DCV, predominantemente na prevenção de IC. Nesse caso, a melhoria dos resultados de IC foi mais reduzida em termos absolutos em pessoas com IMC mais elevado⁹⁷. Alguns agentes SGLT2i foram recentemente aprovados como tratamentos para IC em pessoas sem DM2⁹⁸. Embora estes medicamentos causem perda de peso, parece provável que o seu efeito sobre a DCV possa ser por meio de múltiplos mecanismos – especialmente hemodinâmicos – e não são especificamente recomendados para o tratamento da obesidade, mesmo na presença de DCV^{97,99}. Devido às ligações bem estabelecidas entre DM2 e sobrepeso/obesidade, o monitoramento regular dos níveis de glicose no sangue poderia ajudar na detecção precoce de DM2 e fornecer uma oportunidade para intervenção imediata com tratamentos, como GLP-1 RAs ou SGLT2is, onde as evidências apoiam sua eficácia no retardo do DM2^{97,99}.

Dados observacionais sobre intervenções cirúrgicas, por sua vez, mostram que os procedimentos bariátricos melhoram a perda de peso, bem como a incidência de DM2 (reduzida em 78%), morte CV, infarto do miocárdio e AVC (reduzido em 33%) ao longo de um acompanhamento de 15 anos^{100,101}. Há também evidências de que a cirurgia bariátrica está associada a maiores reduções potenciais de complicações cardiorrenais (por exemplo, IC) do que os desfechos de DCVA em pacientes que vivem com DM2 e obesidade¹⁰².

5. O PARADOXO DA OBESIDADE

É bem sabido que o excesso de peso e a obesidade levam ao aumento do risco cardiovascular, à disfunção endotelial, inflamação e aterosclerose. A questão mais importante é qual pode ser a explicação para o melhor prognóstico estabelecido no caso de pacientes cardiovasculares com sobrepeso e obesidade em comparação com pacientes com peso normal. As análises mostram que, no caso de 2% dos pacientes magros, podem ser observadas comorbidades, principalmente câncer, insuficiência cardíaca, desnutrição ou disfunção de múltiplos órgãos. Além disso, esses pacientes eram muito mais velhos do que seus indivíduos com peso normal ou obesos¹⁰³.

No caso de pacientes idosos e em condição geralmente fraca, os resultados clínicos após eventos coronários provaram ser piores, independentemente do sucesso da reperfusão¹⁰⁴. Idade avançada e fatores comórbidos geralmente resultam em perda de peso corporal¹⁰⁵. Na obesidade, o nível aumentado de lipoproteínas séricas pode neutralizar toxinas bacterianas e citocinas circulantes¹⁰⁶. O baixo nível de adiponectina e a resposta reduzida às catecolaminas também podem elevar as chances de sobrevivência¹⁰⁷. Além disso, no caso de pacientes obesos, as doenças cardiovasculares são geralmente diagnosticadas e tratadas mais cedo do que no caso de pacientes magros¹⁰⁸.

No caso de pacientes com sobrepeso e obesidade, a dose de medicação necessária no tratamento da doença cardiovascular é mais fácil de titular, considerando a hipertensão associada e os pacientes obesos também aderem melhor ao regime do que indivíduos com peso normal. Uma possível explicação do paradoxo da obesidade é que, em pacientes críticos, a gordura mobilizada do excesso de tecido adiposo fornece energia e evita a perda de tecido magro de forma mais eficiente do que os nutrientes exógenos¹⁰⁹.

Na IC ocorre uma remodelação metabólica cardíaca, a oxidação dos ácidos graxos é prejudicada e a captação de glicose e a glicólise aumentam. O desequilíbrio metabólico entre maior demanda energética e disponibilidade de substrato e menor capacidade oxidativa e disponibilidade de cofatores (carnitina e CoA) leva ao acúmulo de intermediários, que prejudicam a função cardíaca, e os substratos divergem para vias de

sinalização lipotóxicas¹¹⁰. Alterações na dinâmica mitocondrial, capacidade respiratória e síntese de ATP desempenham um papel importante no déficit crônico de energia cardíaca observado na IC¹¹¹. A utilização aprimorada de ácidos graxos por meio de modificação dietética melhora significativamente a fragmentação mitocondrial e a disfunção cardíaca¹¹².

De acordo com teorias que buscam explicar o paradoxo da obesidade, os pacientes obesos têm vasos sanguíneos maiores e no decorso da ICP, resultados piores são obtidos no caso de pacientes com vasos sanguíneos estreitados^{113,114}. A medicação antitrombótica é geralmente administrada em doses padrão, em vez de ajustada ao peso corporal, portanto a dose pode ser muito alta para pacientes com peso normal e magros, o que pode resultar em complicações hemorrágicas e isso, por sua vez, também pode contribuir para maior mortalidade¹¹⁵.

De acordo com outras opiniões, a maior força muscular associada a um IMC mais elevado tem um efeito favorável na chamada aptidão cardiorrespiratória^{116,117}. O consumo máximo de oxigênio (VO₂) é um preditor positivo de maior sobrevida entre pacientes com IC. Na análise multivariada usando VO₂, o papel protetor do IMC para a sobrevivência desaparece¹¹⁸. O paradoxo de sobrevivência do IMC também desaparece em pacientes diabéticos com IC¹¹⁹. Esses resultados apoiam o poder prognóstico superior do pico de consumo de oxigênio e diabetes em comparação à obesidade, o que atenua o fenômeno do paradoxo da obesidade¹²⁰.

Segundo a hipótese endotoxina-lipoproteína, pacientes obesos apresentam níveis mais elevados de colesterol e lipoproteínas, o que reduz a concentração de agentes inflamatórios, podendo assim ter efeito anti-inflamatório e provavelmente também protetor de arritmia. A observação de que o acúmulo de gordura no miocárdio aumenta a densidade dos receptores TNF- α I e II, facilitando assim o desenvolvimento de um ambiente antiarritmogênico, pode, ao mesmo tempo, servir como uma possível explicação para o desenvolvimento do paradoxo da obesidade¹²¹.

6. RECOMENDAÇÕES ATUAIS E DIREÇÕES FUTURAS

As diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) reforçam a importância do diagnóstico e tratamento eficazes da obesidade na prevenção de DCV na prática clínica, além de recomendarem uma avaliação abrangente para pessoas com sobrepeso/obesidade, visando examinar o risco de sequelas relacionadas à adiposidade, incluindo hipertensão, dislipidemia, resistência à insulina, inflamação sistêmica, declínio da função renal e desenvolvimento de DM2¹²².

Novas descobertas na gestão da adiposidade e do risco CV deverão resultar em terapias combinadas, que abrangem cirurgia, farmacoterapia e intervenções no estilo de vida. Programas estruturados abrangentes são considerados benéficos, recorrendo à experiência de equipes multidisciplinares, que incluem psicólogos, nutricionistas, clínicos

gerais/médicos de família, cardiologistas, especialistas em medicina da obesidade e cirurgões bariátricos¹²².

Uma análise sistemática de 19 diretrizes internacionais baseadas em evidências concluiu que a adiposidade deve ser tratada como uma condição crônica. Programas abrangentes de estilo de vida são favorecidos, juntamente com terapias de apoio comportamental, e a cirurgia bariátrica deve ser oferecida a pessoas com IMC ≥ 35 kg/m² e fatores de risco CV adicionais que não conseguiram obter perda de peso significativa por meio de dieta, de atividade física e/ou da farmacoterapia¹²³.

Uma revisão científica recente da American Heart Association (AHA) recomendou o investimento em ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do estilo de vida e das intervenções dietéticas, assim como o desenvolvimento de estratégias eficazes para melhorar os resultados funcionais para pessoas com sobrepeso/obesidade por meio da prevenção primária, manutenção do peso e do tratamento³⁸. Os ensaios que avaliam a eficácia de várias farmacoterapias na redução de complicações cardiometabólicas ou cardiorrenais relacionadas com a obesidade também estão auxiliando a identificar potenciais mecanismos para a doença e a fornecer possíveis opções de tratamento⁹⁴.

Considera-se que para criar um ambiente que realmente apoie as pessoas com sobrepeso/obesidade na abordagem do seu risco cardiovascular é necessária uma mudança fundamental em relação às políticas públicas e à regulamentação de indústrias, como, por exemplo, o setor alimentar, fundamentais para impulsionar a epidemia global de obesidade. Em alinhamento com a Ottawa Charter of Health Promotion, a construção de políticas públicas saudáveis é um pilar importante para a prevenção primordial da obesidade¹²⁵. Recomenda-se também a criação de um tratado internacional, com seriedade semelhante a Framework Convention on Tobacco Control da OMS, para abordar um problema de saúde pública global que ameaça tanto os países desenvolvidos como os em desenvolvimento¹²⁶.

7. PLANO DE AÇÃO DA WORLD HEART FEDERATION (WHF) E WORLD OBESITY FEDERATION (WOF)

Esse plano de ação visa ajudar a identificar e reduzir o risco de DCV e mortalidade relacionadas com a obesidade. A WHF e a WOF reconhecem a diversidade dos sistemas de saúde em todo o mundo e a implementação destas recomendações deve ser adaptada de acordo com a disponibilidade de recursos e serviços locais^{38,94,126,127}.

1. Evidências sugerem que a obesidade é um dos principais contribuintes para as DCV por meio de mecanismos diretos e indiretos. Por isso, é necessário implementar estratégias eficazes para prevenir a obesidade em nível populacional e para apoiar as

- pessoas que vivem com sobrepeso/obesidade e risco de DCV ou DCV existente a perder peso e manter um peso mais saudável.
2. Dada a variedade de evidências que ligam a DCV à obesidade, a avaliação do risco CV e estratégias agressivas para a redução do risco entre aqueles que vivem com excesso de peso/obesidade devem ajudar a reduzir a carga de morbidade e mortalidade CV neste grupo.
 3. Embora as respostas individuais variem amplamente, as mudanças no estilo de vida, como, por exemplo, nutrição saudável, atividade física aeróbica e de resistência de rotina, geralmente proporcionam uma perda de peso modesta e (mesmo independente da perda de peso) benefícios CV a longo prazo. O encaminhamento para aconselhamento dietético ou nutricional e/ou de atividade física pode ser considerado para aqueles com sobrepeso/obesidade e risco cardiovascular ou DCV que estejam interessados ou receptivos ao tratamento.
 4. Os potenciais benefícios das opções de tratamento farmacológico (por exemplo, AR do GLP-1) podem ser discutidos juntamente com as mudanças do estilo de vida com os indivíduos apropriados, em linha com as evidências atuais e emergentes nesta área em rápida evolução. Em particular, as evidências de ensaios CV em andamento podem ser relevantes para informar futuras abordagens de prescrição e tratamento para pessoas com sobrepeso/obesidade e DCV.
 5. Foi demonstrado que a cirurgia bariátrica promove a perda de peso, reduz os fatores de risco CV e diminui o risco geral de DCV. Os profissionais de saúde devem discutir o encaminhamento para serviços de cirurgia bariátrica apropriados com pessoas com obesidade grave (em geral, pessoas com IMC >35 kg/m² com DCV estabelecida ou IMC >40 kg /m²).
 6. A avaliação da gordura corporal, RCQ ou CC é recomendada para pessoas em reabilitação cardíaca para identificar aquelas que têm excesso de adiposidade total ou visceral e são suscetíveis a se beneficiarem de uma investigação mais aprofundada relativa ao risco CV (por exemplo, avaliação de lípidos). Existem casos em que a adiposidade total e central não é detectada em indivíduos com IMC relativamente baixo.
 7. As futuras opções de tratamento para a obesidade têm o potencial de proporcionar uma perda de peso substancial e sustentada e proporcionar uma oportunidade para esclarecer o impacto da redução intencional de peso no risco CV e na mortalidade. Porém, os médicos devem diagnosticar a obesidade em pessoas com DCV ou em risco de DCV, para melhor permitir uma abordagem centrada no paciente e maximizar as hipóteses de atingir um peso corporal saudável e reduzir o risco de DCV.

8. 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, Lőrincz 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, Bäck 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.