



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

ALICE PEREIRA DUQUE

AVALIAÇÃO DO PERFIL AUTONÔMICO EM OBESOS METABOLICAMENTE
SAUDÁVEIS

RIO DE JANEIRO

2021

ALICE PEREIRA DUQUE

**AVALIAÇÃO DO PERFIL AUTONÔMICO EM OBESOS METABOLICAMENTE
SAUDÁVEIS**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como pré-
requisito à obtenção do título de Mestre
em Ciências Cardiovasculares

Orientadores: Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior
Profa. Dra. Andrea Rocha De Lorenzo

RIO DE JANEIRO

2021

D946a Duque, Alice Pereira.

Avaliação do perfil autonômico em obesos metabolicamente saudáveis / Alice Pereira Duque - Rio de Janeiro, 2021.

161 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia - INC

1. Obesidade metabolicamente saudável. 2. Obesidade metabolicamente benigna. 3. Sistema nervoso autônomo 4. Avaliação Autonômica 5. Variabilidade da frequência cardíaca I. Título.

ALICE PEREIRA DUQUE

**AVALIAÇÃO DO PERFIL AUTÔNOMICO EM OBESOS METABOLICAMENTE
SAUDÁVEIS**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Cardiovasculares, do Instituto
Nacional de Cardiologia, como pré-
requisito à obtenção do título de Mestre
em Ciências Cardiovasculares

Aprovada em: 18/05/2021

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior (Orientador)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a Andrea Rocha De Lorenzo (Co-orientadora)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano (Membro interno)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Renato Cerceau (Membro interno)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Mario Castro Alvarez Perez (Membro externo)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Daniel Arthur Barata Kasal (Membro interno suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof.^a Dr.^a Luciana Moisés Camilo (Membro externo suplente)
Instituto Federal de Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro

A minha mãe Rosangela Duque, a pessoa mais forte que eu conheço

A todos os alunos que tiveram suas vidas transformadas por professores

A todos os professores que conseguem transmitir seu conhecimento com brilho nos olhos

A todos os voluntários que participaram de pesquisas científicas, sobretudo, aos que participaram do ESAT e, dia após dia, faziam com que eu percebesse que estava no caminho certo

AGRADECIMENTOS

Todos nós possuímos um caminho a ser percorrido e que, invariavelmente, apenas consegue ser construído com o auxílio e coparticipação de outras pessoas. É exatamente a todas essas pessoas - que estiveram junto comigo ao longo de toda essa trajetória do mestrado - que eu gostaria de agradecer.

Acima de tudo, a Deus e a todos os santos, anjos e seres de luz: muito obrigada pela ajuda, proteção e intuição que vocês me dão diariamente. Muito obrigada por já terem me salvado inúmeras vezes e por cuidarem tão bem de mim e de toda a minha família. Muito obrigada por estarem junto comigo em todas essas inúmeras conquistas e por me permitirem seguir em frente. A minha vida, a vida de toda a minha família e tudo o que eu tenho eu devo a vocês!

A toda a minha família, sinônimo de superação, perseverança, luta e amor. A minha mãe Rosangela Duque, meu pai Antonio Duque, meu irmão Alan Murilo e minha avó Arethuza Pereira. Agradeço por terem me ensinado a acreditar em Deus e por serem meu maior tesouro. Vocês sempre serão a minha base, o meu esteio, e as pessoas que eu realmente posso chamar de lar. Em especial, à minha mãe, Rosangela Duque, pelo enorme incentivo durante a medicina, durante todo o mestrado e principalmente nessa reta final da dissertação, sem você eu com certeza não conseguiria chegar até aqui. Obrigada por ser meu apoio e a pessoa mais importante na minha vida. Ao meu pai, por ter me ensinado conhecimentos valiosíssimos de vida e de medicina ao longo desses últimos anos. Ao meu irmão, por ter me ensinado muito também, principalmente sobre perseverança e convívio familiar. E a minha voinha, por ser a melhor vó do mundo, dona das minhas principais boas lembranças da infância. Vocês serão sempre meu maior tesouro/riqueza aqui na Terra, amo muito vocês.

À Vera e Paulo, nossos pais de coração, por tudo o que sempre fizeram por toda a nossa família. Obrigada por cada oração, apoio, e por sempre nos socorrerem e protegerem nas dificuldades.

As minhas amigas Carol Correa, Daiana Faltz e Letícia Campelo, amigas de Rio das Ostras que cresceram comigo e que continuam me apoiando e me incentivando a ir adiante. Tenho um orgulho imenso de quem vocês são e de tudo que estão alcançando e ainda irão conquistar. Vocês tem um futuro lindo pela frente, tenham certeza disso! Amo vocês!

As minhas amigas Jessica Honorato e Michelle Gomes, biomédicas e pesquisadoras brilhantes. Sempre terei um orgulho imenso em dizer quem vocês são e que me formei ao lado de vocês. Ao mesmo tempo em que vocês são um porto seguro pra mim, sempre serão um dos meus maiores incentivos (de vida!). Obrigada pelo apoio e pela amizade eterna de vocês! À Isabela Gomes, nossa médica, pelo incentivo gigantesco em inúmeros aspectos da medicina. Muito obrigada por me repassar a experiência da sua trajetória e por continuar sempre me apoiando. Tenho muito orgulho de você. Para completar os “puros”, Elis Regina, Bruno Duarte e Maiara Guedes, muito obrigada pela amizade de vocês e por todo apoio há tantos anos. Vocês são fundamentais para mim.

Ao Lucas Nunes, por me ensinar tanto sobre vida, inteligência, perseverança e por ser uma das melhores pessoas do mundo! Muito obrigada pelo seu incentivo, desde 2017, para que eu conseguisse realizar todas essas conquistas que atualmente estão no meu caminho. Tenho um orgulho gigantesco de quem você é e de todas as conquistas que você ainda fará! Muito obrigada pelo seu apoio, por ser uma inspiração gigantesca pra mim e pela sua eterna amizade!

A minha querida família de coração, chamada “família clínica médica/filhos do Mario Neruda”. Antes de entrar na medicina, pedia a Deus que me ajudasse a encontrar boas pessoas pelo caminho, de bom coração e que ajudassem a tornar a jornada acadêmica da medicina – que por vezes é dura e cheia de percalços – mais leve. Mesmo no auge desses pedidos, jamais poderia imaginar que receberia vocês de presente. Muito obrigada por terem me dado um apoio fundamental durante todo o período do mestrado. Todos vocês, Anna Carolina Tinga (mãos frias), Ana Bia Garcez (bebê), Carollyne Lira (nossa musa tecnológica), Camila Luquini (nossa Camilinha), Luciano Constante (mediante), Gabriela Furman (Gaúcho também pode), Michelle Ferreira (Ma Belle), Viller Santos (Richard Pitty), Thiago Braz (eterno Thi), Lis Braz (nossa grande princesa) e Mario Castro (Mario Neruda) são parte fundamental dessa conquista. Vocês são a família de coração que eu pretendo levar comigo pro resto da vida.

Ao nosso querido pai, Mario Castro, que permitiu com que todo esse elo acontecesse. Muito obrigada por mudar completamente a trajetória desses dez (atualmente onze) filhos acadêmicos. Obrigada por ser mestre, tutor, mentor, professor, educador, pai, amigo, conselheiro e companheiro. Obrigada por nos apresentar à medicina e por

transformar as nossas vidas. Você sempre será meu grande exemplo. Tenha certeza que o que aprendemos com você está muito além e acima dos conteúdos dos maiores livros de clínica médica. Nunca esquecerei seus ensinamentos, o amor com que transmite o conteúdo e o carinho gigantesco com que trata todos os pacientes. Seus olhos brilham quando você está fazendo tudo isso, é notório, acredite. Muito obrigada por ser exatamente quem você é e por nos contagiar com esse jeito!

À Amanda Cristina, Rafaela Nascimento e Anne Mohamad, profissionais incríveis, e que dão suporte para tudo o que é desenvolvido e organizado dentro do setor de ensino e pesquisa do INC. Parabéns pela organização, pelo trabalho de vocês e muito obrigada, de coração, pelo apoio em inúmeros momentos durante todos esses anos!

A todos os discentes da turma do mestrado: Maylin Lopes, Carlos Cleverson, Gláucia Costa, Gustavo Medeiros, Leonardo Paiva, Abisai Santana, Gabrielle Manso, Jennifer Abreu, Paulo Falcão, Renata Medina e Roberta Stochero. Obrigada pela parceria de vocês durante todo esse enorme aprendizado que é o mestrado. Vocês são profissionais excelentes e uma grande inspiração para mim!

Ao Dr. Sérgio Gonçalves, cardiopediatra e ecocardiografista, que eu tive a honra de conhecer durante o rodízio da pediatria, já nessa trajetória final do mestrado. Dia após dia você me mostrou o quão lindo é associar a pesquisa à prática clínica e fazer todo o nosso aprendizado e dedicação retornarem em forma de melhorias pro paciente. Obrigada por me mostrar uma luz no fim do túnel, por aumentar ainda mais a minha vontade de ser professora – vendo você explicar incrivelmente bem todos os seus conhecimentos para os alunos – por me acolher e por transformar a minha vida. Tenha certeza que, a cada vez que estou com você, seja no ambulatório ou no eco, minha vida se transforma para melhor: no aprendizado, na forma de olhar os ecgs, na forma de olhar as imagens do eco, e acima de tudo, na forma de olhar os pacientes, a medicina e a vida. Muito obrigada por tudo! Espero que ainda possamos trabalhar juntos (quem sabe com a cardiopediatria?) e celebrar os futuros artigos que iremos escrever!

Ao Prof. Dr. Mauro Mediano, muito obrigada pelos inúmeros ensinamentos durante o mestrado, principalmente sobre a escrita dos artigos científicos e sobre as análises estatísticas. Suas correções são sempre muito valiosas, não apenas para o paper mas principalmente para o meu crescimento. Obrigada por vencer o desafio gigantesco de

categorizar os nossos perfis antropométrico-metabólicos no Stata e por me ensinar isso! Serei eternamente grata!

Ao Prof. Dr. Renato Cerceau, muito obrigada pela oportunidade de concorrer à bolsa da FAPERJ e por já nos abrir inúmeras portas para continuarmos avançando dentro da pesquisa científica. Obrigada por nos trazer excelentes oportunidades para que eu permaneça vinculada ao INC, trabalhando em conjunto com você e com professores que eu admiro tanto.

À Profa. Dra. Andrea De Lorenzo, muito obrigada por ter sido minha co-orientadora e por abrir essa imensa porta que foi o mestrado. Nunca me esquecerei que, ainda em agosto/2018, você permitiu com que eu me inscrevesse na sua disciplina de Pesquisa Clínica em Cardiologia como ouvinte. E assim tudo começou. Muito obrigada pelo incentivo para que eu fizesse a prova de seleção do mestrado, mesmo com o risco associado de não conseguir cumprir todas as atividades por causa da medicina. Muito obrigada por acreditar em mim e por trazer inúmeras oportunidades de crescimento. Obrigada pela grande oportunidade de escrevermos em conjunto a revisão sobre obesidade metabolicamente saudável, a revisão sobre neuropatia autonômica cardiovascular e por me recomendar para o *Emerging Leaders Programme* da *World Heart Federation* em conjunto com o Prof. Dr. Luiz Fernando e com o Prof. Dr. Mario Fritsch. Sei que ainda falta muito para conseguir alcançar o perfil necessário para uma oportunidade como essa, mas só de você cogitar me recomendar, já me sinto imensamente honrada. Muito obrigada por todos os ensinamentos, pela ajuda com os eletros e com os participantes que precisavam de uma maior atenção médica.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior, o melhor orientador que eu poderia ter durante a minha trajetória acadêmica. Muito obrigada pelas incansáveis vezes que você foi muito mais do que orientador. Obrigada por me ouvir, por me aconselhar, por me tratar sempre da melhor forma possível, por me permitir crescer como profissional, por aceitar minhas ideias e, principalmente, por me incentivar – ainda em 2017, quando estava ávida pelo mestrado – a não desistir do meu maior sonho. Aprendi com você que dar dois passos pra trás é a atitude mais sábia que podemos ter em alguns momentos, e que, esse recuo momentâneo/transitório nos permite ir muito mais longe posteriormente. Aprendi também que a gente só não consegue realizar nossas conquistas se esbarrarmos nos muros que construímos dentro de nós mesmos. Esses, sem dúvidas, serão alguns dos ensinamentos mais bonitos que você já me deu

na vida. Obrigada por acreditar na minha capacidade, que eu mesma duvidei em tantos momentos, de fazer o mestrado em conjunto com a medicina e por me defender inúmeras vezes sobre isso. Obrigada por me ensinar dia após dia, desde 2014, a ser uma pesquisadora. Há 4 anos, nos agradecimentos da monografia, disse que esperava te agradecer de forma semelhante no mestrado e no doutorado. Hoje consigo cumprir o sonho de te agradecer na dissertação do mestrado e espero que, em poucos anos, eu possa te agradecer novamente na tese de doutorado também.

Ao Edson Torquato, muito obrigada pelo carinho e por me ajudar inúmeras vezes com os agendamentos dos exames de sangue dos voluntários. Obrigada pelo apoio e pelo incentivo durante o período do mestrado. O andamento do projeto também ocorreu graças a você!

À equipe do ESAT: Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior (idealizador da grande ideia que é o projeto), Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano, Profa. Dra. Grazielle Villas Bôas Huguenin e Profa. Dra. Andrea De Lorenzo. Muito obrigada pelos ensinamentos e por me permitirem crescer ao lado de vocês, professores e pesquisadores tão brilhantes!

As mestrandas Christiane Araújo e Ilana Scheiner, que vieram antes de mim, e que foram essenciais para que o ESAT desse certo. Obrigada pela parceria e pelo aprendizado durante todo o período do mestrado. Aprendi, dentro do ESAT, a como trabalhar sempre em equipe. Afinal, se um de nós erra, todos erram juntos. Com vocês aprendi a me tornar ainda mais profissional e multidisciplinar. Se hoje, eu tenho ainda mais conhecimento e entendimento sobre o quão vasta é a nutrição e a educação física, é graças a vocês. Chris, um obrigado em especial principalmente pela confiança e parceria em 2019, por termos caminhado juntas e por termos nos ajudado, mutuamente.

A todos os alunos que acompanharam a Chris e a Ilana e que também me acompanharam durante o ESAT: Cátia, Juliana, Thaís, Thainá, Milena e Nelson. Juliana Mello, parabéns pela organização primordial com todos os D1 e por ter cuidado do RedCap durante tanto tempo. Agradeço especialmente também ao Nelson Andrade e à Cátia Moraes que me apoiaram muito nos D1 e D2. Obrigada pela dedicação de vocês com o projeto, o empenho, o carinho e a pró-atividade de vocês são motivos de muito orgulho! Parabéns! Desejo todo sucesso do mundo!

Aos alunos/profissionais que me acompanharam na avaliação autonômica dos voluntários: Isadora Motta, Fernando Jesus e Alessandra Lins. Não tenho nem palavras para agradecer a diferença que vocês fizeram, não só no ESAT, mas na minha vida. Obrigada por estarem comigo inúmeros dias a fio, fazendo os exames, se desdobrando entre um voluntário e outro, entre as análises e entre todas as situações que passamos juntos. Obrigada por darem vida ao ESAT e a tudo o que nasceu dele. Me sinto extremamente honrada em ter participado da formação de vocês e espero contribuir muito ainda nisso. Vocês são profissionais incríveis, tenho muito orgulho de vocês e certeza do futuro lindo que existe pela frente para continuarem trilhando!

Muito obrigada a todos os voluntários que participaram do ESAT. Sempre adorei trabalhar com pessoas e, conhecer a cada um de vocês, foi um privilégio maravilhoso durante o mestrado. Obrigada por todas as vezes que vocês mesmos me ajudaram com questões burocráticas dentro do hospital, pelos elogios, pelos agradecimentos e por contribuírem tanto com a nossa pesquisa. Obrigada por nos ajudarem a melhorar, não apenas como pesquisadores, mas sobretudo, como pessoas. Obrigada por me fazerem perceber a importância fundamental de cada funcionário e de cada setor para a correto funcionamento e gestão hospitalar e por demonstrarem, inúmeras vezes, esse sentimento de amor com o hospital.

A todos os demais professores que não estão citados explicitamente aqui, mas que participaram da minha formação para que eu chegasse até o presente momento. Obrigada por me incentivarem e por serem responsáveis por nascer em mim essa grande vontade de me tornar professora. Me lembrarei sempre com muito orgulho de vocês!

Muito obrigado também a todos os motoristas (taxistas e motoristas de aplicativos) que me salvaram durante o período do mestrado, principalmente em 2019, quando precisava conciliar as aulas/atividades da medicina, as aulas do mestrado e os inúmeros D1 e D2 com os participantes do projeto. Não raramente os percursos entre o HUPE/UERJ e INC foram feitos em um tempo milagroso, e eu devo muito isso a vocês. Obrigada por me tratarem tão bem, por terem me salvado tantas vezes com o tempo e o trânsito, e por me contarem histórias incríveis que eu levarei pro resto da vida.

Por fim, muito obrigada a todos os demais familiares, professores, amigos e colegas que não foram citados aqui, mas que contribuíram - mesmo que indiretamente - para

que essa conquista imensa esteja se realizando. Obrigada a todos os que se dedicam ao ensino e à pesquisa científica, e ajudam a transformar o mundo. Que nossos trabalhos sejam sempre dedicados as vidas que não puderam esperar o tempo da ciência.

Então eu repito:

Os guerreiros da luz se reconhecem pelo olhar. Estão no mundo, fazem parte do mundo e ao mundo foram enviados sem alforje e sem sandálias. Muitas vezes são covardes. Nem sempre agem certo.

Os guerreiros da luz sofrem por bobagens, se preocupam com coisas mesquinhas, se julgam incapazes de crescer. Os guerreiros da luz de vez em quando se acreditam indignos de qualquer bênção ou milagre.

Os guerreiros da luz com frequência perguntam o que estão fazendo aqui. Muitas vezes acham que suas vidas não têm sentido. Por isso são guerreiros da luz. Porque erram. Porque perguntam. Porque continuam a procurar um sentido. E terminarão encontrando.

Texto extraído do livro *Manual do Guerreiro da Luz*, de Paulo Coelho.

RESUMO

Introdução: A obesidade é reconhecida, desde 1997, como um dos principais problemas de saúde pública e como uma epidemia global pela Organização Mundial da Saúde. Apesar da obesidade ser um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares, na década de 1980, vários estudos começaram a discutir sobre um fenótipo benigno da obesidade, denominado Obesidade Metabolicamente Saudável (ObMS). Ainda não existe consenso na literatura se esse perfil, que representa a obesidade segregada dos critérios da síndrome metabólica, está associado à menor risco cardiovascular ou se representa apenas um estágio de transição para a obesidade metabolicamente não saudável (ObMNS). Nesse contexto, avaliar a função autonômica nesses indivíduos pode contribuir para identificar alterações precoces que podem predispor à disfunção autonômica e maior risco cardiovascular nesses indivíduos. **Objetivo:** Demonstrar que a ObMS predispõe a alterações autonômicas. **Métodos:** Estudo transversal no qual foram recrutados 241 funcionários de um hospital público terciário na cidade do Rio de Janeiro. A coleta de sangue foi realizada com 12h de jejum para dosagem de glicemia, lipidograma e proteína C-reativa (PCR). Os perfis antropométrico-metabólicos dos voluntários foram aferidos de acordo com o Índice de Massa Corporal e com os critérios de síndrome metabólica da Federação Internacional de Diabetes. A função autonômica foi avaliada em repouso por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), de parâmetros eletrocardiográficos (derivação DII), do teste ortostático e do teste de hipotensão ortostática. A análise estatística de comparação de médias foi feita a partir do One-way ANOVA com pós-teste Sidak (distribuição normal), e a partir do Kruskal Wallis com pós-teste de Dunns (distribuição não normal). As variáveis bioquímicas e da avaliação autonômica também foram analisadas com regressão linear ajustada por sexo e idade. **Resultados:** Dentre os 241 recrutados, foram identificados 23 eutróficos metabolicamente saudáveis (EMS), 14 ObMS e 61 ObMNS, com média de idade de 44 anos. A prevalência de ObMS dentre os participantes incluídos no estudo foi de 7%. Os ObMS apresentaram maiores níveis de colesterol de baixa densidade ($140,6 \pm 40,8$ mg/dL vs. $116,8 \pm 31,9$ mg/dL; $P=0,0175$) e de PCR ($0,3 \pm 0,2$ mg/dL vs. $0,2 \pm 0,4$ mg/dL; $P=0,0321$) em comparação aos EMS. Os indivíduos ObMS, em comparação aos EMS, apresentaram maiores níveis nos índices da VFC: componente

de muita baixa frequência (VLF) ($1628,9 \pm 905,5 \text{ ms}^2$ vs. $952,5 \pm 584,1 \text{ ms}^2$; $P=0,0165$) e componente de alta frequência ($1899,7 \pm 2648,7 \text{ ms}^2$ vs. $1534,4 \pm 1606,2 \text{ ms}^2$; $P=0,0122$); além de elevação da pressão arterial sistólica após ortostase ($126,7 \pm 10,6 \text{ mmHg}$ vs. $116,2 \pm 9,3 \text{ mmHg}$, $P=0,0135$) e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma ($421,4 \pm 23,9$ vs. $402,7 \pm 28,6$; $P=0,0230$). Na regressão linear, o colesterol HDL ($\beta= -10,70$; $P=0,009$) e as variáveis VLF (ms^2) ($\beta= +677,12$; $P=0,018$), componente de baixa frequência (ms^2) ($\beta= +771,99$; $P=0,028$), *total power* ($\beta= +2067,23$; $P=0,023$) e SD2 ($\beta= +19,08$; $P=0,037$) estão associadas independentemente ao perfil ObMS. **Conclusão:** A presença dessas alterações indicam que a ObMS, mesmo na ausência de síndrome metabólica, está associada à ocorrência de disfunção autonômica e, conseqüentemente, à maior risco cardiovascular.

Palavras-chave: Obesidade Metabolicamente Saudável; Obesidade Metabolicamente Benigna; Sistema Nervoso Autônomo; Avaliação Autonômica; Variabilidade da Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: Obesity has been referred, since 1997, as a global epidemic and a major public health problem according to the World Health Organization. Although obesity is a major risk factor for cardiovascular diseases, in the 1980's decade, some studies started to describe a "benign" obesity phenotype, called Metabolically Healthy Obesity (MHO). However, there is no consensus whether MHO, which represents obesity without the metabolic syndrome criteria, is associated with reduced cardiovascular risk or if it represents only a transition stage to metabolically unhealthy obesity (MUO). Therefore, the autonomic function evaluation of MHO individuals can contribute to identifying early alterations that may predispose to autonomic dysfunction and greater cardiovascular risk in these individuals. **Objective:** Evaluate whether MHO predisposes to autonomic alterations. **Methods:** A cross-sectional study was conducted with 241 employees recruited at a public tertiary hospital in Rio de Janeiro. Blood samples were obtained after a 12-hour fast to measure blood glucose, lipidogram, and C-reactive protein (CRP). The anthropometric-metabolic profiles of the volunteers were measured based on the Body Mass Index and the metabolic syndrome criteria by International Diabetes Federation. Autonomic function was assessed at rest using heart rate variability (HRV), electrocardiographic parameters (DII derivation), orthostatic test, and orthostatic hypotension test. Statistical analysis was performed by One-way ANOVA with Sidak post-test (normally distributed data) and Kruskal Wallis with Dunns post-test (non normally distributed data). Biochemical and autonomic variables were also evaluated with linear regression adjusted for gender and age. **Results:** Among the 241 volunteers recruited, 23 metabolically healthy normal weight (MHNW), 14 MHO and 61 MUO individuals were identified, with a mean age of 44 years. The prevalence of MHO was 7% among the participants included in the study. MHO had higher levels of low-density lipoprotein cholesterol (140.6 ± 40.8 mg/dL vs. 116.8 ± 31.9 mg/dL; $P=0.0175$) and CRP (0.3 ± 0.2 mg/dL vs. 0.2 ± 0.4 mg/dL; $P=0.0321$) than MHNW. Among the parameters of autonomic evaluation, MHO individuals, compared to MHNW, showed an increase in HRV indices: very low frequency (VLF) (1628.9 ± 905.5 ms² vs. 952.5 ± 584.1 ms²; $P=0.0165$) and high frequency (1899.7 ± 2648.7 ms² vs. 1534.4 ± 1606.2 ms²; $P=0.0122$); increased systolic blood pressure after orthostasis (126.7 ± 10.6 mmHg vs.

116.2 ± 9.3 mmHg; P=0.0135) and increased QT interval on the electrocardiogram (421.4 ± 23.9 vs. 402.7 ± 28.6; P=0.0230). In the linear regression, HDL cholesterol (β = -10.70; P=0.009), VLF (ms^2) (β = +677.12; P=0.018), low frequency (ms^2) (β = +771.99; P=0.028), total power (β = +2067.23; P=0.023) and SD2 (β = +19.08; P=0.037) are independently associated to the MHO profile. **Conclusion:** The presence of these alterations indicates that, even in the absence of metabolic syndrome, MHO predisposes patients to autonomic dysfunction and, therefore, enhances cardiovascular risk.

Keywords: Metabolically Healthy Obesity; Metabolically Benign Obesity; Autonomic Nervous System; Autonomic Evaluation; Heart Rate Variability

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1 Figura 1. Classificação do índice de massa corporal (IMC) associado ao risco cardiometabólico	31
2 Figura 2. Obesidade, risco cardiometabólico e desfechos cardiovasculares	34
3 Figura 3. Características diferenciais entre os fenótipos obeso metabolicamente saudável e obeso metabolicamente não saudável.....	43
4 Figura 4. Sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático).....	46
5 Figura 5. Efeitos decorrentes da ativação do sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático	47
6 Figura 6. Propagação dos estímulos elétricos pelas estruturas cardíacas e seus respectivos potenciais de ação.....	53
7 Figura 7. Representação esquemática da Variabilidade da Frequência Cardíaca	55
8 Figura 8. Protocolo para avaliação autonômica utilizado no Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT)	65
9 Figura 9. Esquema representativo da aferição da razão 30:15	66
10 Figura 10. Esquema representativo da aferição do THO.....	67
11 Figura 11. Fluxograma do Estudo	71
12 Figura 12. Prevalência dos perfis antropométrico-metabólicos na amostra de 200 voluntários recrutados no Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT)	72
13 Figura 13. Prevalência de alteração nos testes autonômicos.....	75
14 Figura 14. Comparação do duplo produto entre os três diferentes perfis antropométrico-metabólicos: EMS, ObMS e ObMNS	76
15 Figura 15. Variação da pressão arterial durante o protocolo	77
16 Figura 16. Parâmetros do domínio da frequência da VFC	79
17 Quadro 1. Definições de síndrome metabólica.....	36

18 Quadro 2. Características de diferentes critérios utilizados para definição de obesos metabolicamente saudáveis.	40
19 Quadro 3. Harmonização dos critérios de definição da obesidade metabolicamente saudável.....	42
20 Quadro 4. Interpretação dos índices do domínio do tempo, domínio da frequência e índices geométricos mais comumente utilizados na análise da VFC	57
21 Quadro 5. Caracterização metodológica do estudo “Avaliação do Perfil Autonômico em Obesos Metabolicamente Saudáveis”, projeto associado ao Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT)	60
22 Quadro 6. Lembrete de recomendações para a realização dos exames no D2 do Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT)	61
23 Quadro 7. Quadro descritivo dos perfis antropométrico-metabólicos estratificados no presente estudo	64

LISTA DE TABELAS

1 Tabela 1. Dados descritivos dos voluntários do estudo	73
2 Tabela 2. Comparação dos parâmetros bioquímicos entre os grupos EMS, ObMS e ObMNS	73
3 Tabela 3. Comparação dos parâmetros eletrocardiográficos entre os perfis EMS, ObMS E ObMNS	74
4 Tabela 4. Comparação dos parâmetros da VFC entre os perfis EMS, ObMS e ObMNS	78
5 Tabela 5. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis bioquímicas utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente	80
6 Tabela 6. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis dos testes autonômicos e do duplo produto utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente	80
7 Tabela 7. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis eletrocardiográficas utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente	81
8 Tabela 8. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis da VFC utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	Associação Americana do Coração
ACC	Colégio Americano de Cardiologia
ATP III	Painel de Tratamento de Adultos III
BAT	Tecido adiposo marrom
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
EMS	Eutrófico Metabolicamente Saudável
EMNS	Eutrófico Metabolicamente Não Saudável
ESAT	Estudo da Saúde do Trabalhador
HDL	Colesterol de Alta Densidade
HF	Componente de alta frequência
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
INTERMAP	<i>International Population Study on Macro/Micronutrients and Blood Pressure</i>
IOTF	Força Tarefa Internacional de Obesidade
LDL	Colesterol de Baixa Densidade
LF	Componente de baixa frequência
LF/HF	Índice simpatovagal
MNN	Média dos intervalos RR
NAC	Neuropatia Autonômica Cardiovascular
NCEP	Programa Nacional de Educação sobre Colesterol
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Surveys</i>

NN50	Número de intervalos RR sucessivos que possuem diferença de duração maior que 50ms
ObMNS	Obesidade Metabolicamente Não Saudável
ObMS	Obesidade Metabolicamente Saudável
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCR	Proteína C-Reativa
pNN50	Porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem mais do que 50ms
QTc	Intervalo QT corrigido
Reaction	<i>Risk Evaluation of Cancers in Chinese Diabetic Individuals: a longitudinal study</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado da diferença entre intervalos RR normais consecutivos
SbMS	Sobrepeso Metabolicamente Saudável
SbMNS	Sobrepeso Metabolicamente Não Saudável
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo
SD1	Desvio-padrão do semi-eixo menor do Plot de Poincaré
SD2	Desvio-padrão do semi-eixo maior do Plot de Poincaré
SD1/SD2	Razão SD1/SD2
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
STROBE	Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
THO	Teste de Hipotensão Ortostática
TINN	Interpolação triangular dos intervalos RR

TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TO	Teste Ortostático
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLDL	Colesterol de muita baixa densidade
VLF	Componente de muita baixa frequência
WAT	Tecido adiposo branco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	26
2. REFERENCIAL TEÓRICO	28
2.1 Obesidade	28
2.2 Obesidade e Risco Cardiovascular	30
2.3 Síndrome Metabólica.....	35
2.4 Obesidade Metabolicamente Saudável	38
2.5 Sistema Nervoso Autônomo e a Fisiopatologia da Obesidade	44
2.5.1 Métodos de avaliação do SNA	48
2.5.2 Teste de Hipotensão Ortostática	49
2.5.3 Teste Ortostático.....	50
2.5.4 Parâmetros Eletrocardiográficos	51
2.5.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca	54
3. OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo Geral	59
3.2 Objetivos Específicos	59
4. METODOLOGIA	60
4.1 Delineamento do Estudo	60
4.2 Avaliação do perfil lipídico, glicêmico e inflamatório	62
4.3 Avaliação Antropométrica.....	62
4.4 Estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos.....	63
4.5 Avaliação Autonômica	64
4.5.1 Registro e Avaliação Eletrocardiográfica.....	65
4.5.2 Teste Ortostático.....	66
4.5.3 Teste de Hipotensão Ortostática	66
4.5.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca	68
4.6 Cegamento.....	68
4.7 Tabulação de Dados	69
4.8 Aprovação Ética	69
4.9 Análise Estatística	69
5. RESULTADOS	70
5.1 Recrutamento.....	70
5.2 Prevalência de Obesidade	72
5.3 Dados Descritivos	72
5.4 Parâmetros Bioquímicos.....	73
5.5 Parâmetros Eletrocardiográficos	74
5.6 Teste Ortostático e Teste de Hipotensão Ortostática.....	75
5.7 Duplo Produto e Variação Pressórica.....	76

5.8 Parâmetros da VFC.....	77
5.9 Associação das variáveis autonômicas com os perfis antropométrico-metabólicos	79
6. DISCUSSÃO	83
7. CONCLUSÃO.....	92
8. LIMITAÇÕES.....	92
9. REFERÊNCIAS	93
9. APÊNDICE 1	106
10. ANEXO 1 - Apresentação de Temas Livres	155
11. ANEXO 2 – Prêmios	156
12. ANEXO 3 – Artigo 1	157
13. ANEXO 4 – Artigo 2	158
14. ANEXO 5 – Artigo 3	159
15. ANEXO 6 – Artigo 4	160
16. ANEXO 7 – Artigo 5	161

1. INTRODUÇÃO

Atualmente considerada como epidemia global, a obesidade é uma doença crônica, complexa, multifatorial e prevenível (1, 2). A prevalência mundial de obesidade dobrou desde 1980, passando de 5% em homens e 8,9% em mulheres para 10,1% e 14,8%, respectivamente, em 2015 (3). Considera-se que, dentre a população mundial em 2016, 13% possuía obesidade, representando 650 milhões de pessoas (4). Caso a tendência a aumento de prevalência se mantenha, estima-se que, em 2030, 57,8% da população terá sobrepeso ou obesidade (3).

Conceitualmente, a obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que pode representar risco à saúde, cujo diagnóstico é realizado a partir do Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30Kg/m² (4). Esse relevante problema de saúde pública aumenta o risco de desenvolvimento de diversas comorbidades, e.g., hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólica, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite, gota, litíase biliar, incontinência urinária, disfunção ovulatória, demência, tumores de cólon, mama, endométrio, ovário e vesícula biliar (5).

Além disso, a obesidade é um dos principais fatores de risco para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) – classificação que inclui as doenças cardiovasculares, câncer e diabetes *mellitus* tipo 2, e que são responsáveis por mais de 70% de todas as mortes prematuras mundiais – podendo reduzir a expectativa de vida de 5 a 20 anos dos indivíduos que possuem essas comorbidades (6, 7). Apesar de existir uma extensa literatura ressaltando a obesidade como fator de risco independente para as doenças cardiovasculares (8-12), surgiu em 1980 a discussão sobre um fenótipo benigno da obesidade, que por representar a obesidade segregada dos critérios da síndrome metabólica, poderia estar associado a menor risco cardiovascular (13).

A obesidade metabolicamente saudável (ObMS), também denominada como obesidade metabolicamente benigna, representa a ausência simultânea de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidemia em indivíduos obesos (14). Apesar desse fenótipo ter sido proposto há cerca de 40 anos, os critérios de definição

para a ObMS permanecem inconsistentes e mais de 30 definições distintas já foram utilizadas em diferentes estudos (15). Dessa forma, como ainda não há classificação padrão para a ObMS, sua prevalência apresenta uma ampla variação, oscilando entre 6% a 75% de acordo com o critério utilizado (16).

De forma semelhante, ainda não existe consenso na literatura se a ObMS é um perfil benigno da obesidade associado, de fato, a menor risco e menor mortalidade ou se representa apenas um estágio de transição para a obesidade metabolicamente não saudável (ObMNS) (17). Nesse contexto, identificar a existência de alterações autonômicas nesse perfil pode ser uma das formas de avaliar precocemente se a obesidade – mesmo de forma dissociada da síndrome metabólica – está associada a maior risco cardiovascular, reforçando o *status* transitório dessa condição.

A avaliação do sistema nervoso autônomo (SNA) pode ser realizada por meio de diversos métodos. Dentre eles estão o teste de hipotensão ortostática (THO), o teste ortostático (TO) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que são formas quantitativas e não invasivas de mensuração da atividade simpática e parassimpática, componentes do SNA (18). Descritos como métodos de baixo custo, alta reprodutibilidade, acurácia e segurança, essas técnicas podem identificar alterações que, mesmo se apresentando de forma subclínica, são capazes de prever risco cardiovascular (19, 20). Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar – pela primeira vez – alterações autonômicas em indivíduos ObMS por meio do THO e do TO em conjunto à VFC e ao eletrocardiograma.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

A prevalência mundial de obesidade passou a aumentar de forma expressiva a partir das décadas de 1970 e 1980, com o processo de transição epidemiológica – que descreveu a substituição das doenças infecciosas pelas doenças crônicas e degenerativas como principais causas de morbimortalidade (21, 22) – e com o processo de transição nutricional – que caracterizou a mudança do perfil nutricional da população, com redução da desnutrição e aumento da obesidade (23, 24). Estima-se que sua prevalência tenha triplicado entre os anos de 1975 e 2016 (4). Durante esse processo, em 1997, a obesidade passou a ser reconhecida formalmente pela OMS como um dos principais problemas de saúde pública e como uma epidemia global (25).

Em 2016, de acordo com a OMS, mais de 1,9 bilhão de adultos com idade igual ou superior a 18 anos possuíam excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), e desses, 650 milhões eram obesos (4, 25). Já em 2017, conforme o Relatório Global de Nutrição (do inglês, *Global Nutrition Report*), 2 bilhões de adultos possuíam sobrepeso ou obesidade (26). De forma semelhante, a prevalência dessas condições também tem aumentado mundialmente na população de crianças e adolescentes. Em 2016, cerca de 340 milhões dos indivíduos com idade entre 5 a 19 anos possuíam sobrepeso ou obesidade. Mais recentemente, em 2019, 38,2 milhões de crianças com idade inferior a 5 anos possuíam obesidade ou sobrepeso (4).

Conjectura-se que, caso a tendência a aumento da prevalência a nível mundial se mantenha, em 2030, 2,16 bilhões de adultos possuirão sobrepeso e 1,12 bilhão possuirão obesidade, conforme Popkin e cols (24). Outra estimativa semelhante, realizada por Kelly e cols, pressupõe que, também em 2030, 57,8% da população mundial adulta (3,3 bilhões de pessoas) possuam sobrepeso ou obesidade (27). Já no cenário nacional, estima-se que, em 2050, aproximadamente 70% dos indivíduos adultos brasileiros possam apresentar sobrepeso (23).

O aumento da prevalência de obesidade gera impacto não apenas sobre a saúde dos indivíduos, mas também sobre a economia nacional e mundial. No Brasil, uma pesquisa feita por Bahia e cols avaliou os custos de hospitalizações e cuidados

ambulatoriais de comorbidades associadas à obesidade (câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de endométrio, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, acidente vascular encefálico, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, asma, osteoartrite de joelho e quadril, câncer de pâncreas, câncer renal, câncer de vesícula biliar e câncer de mama em mulheres pós menopausa) em hospitais do Sistema Único de Saúde. O custo estimado desses acometimentos relacionados à obesidade foi de 1,1 bilhão de dólares no período de um ano, sendo cerca de 11% (123,7 milhões de dólares) atribuídos diretamente à obesidade (28).

Nos Estados Unidos, estima-se que o custo com comorbidades associadas à obesidade seja superior aos acometimentos relacionados ao tabagismo ou alcoolismo (28), e que os gastos atribuídos diretamente à obesidade sejam de 209,7 bilhões de dólares anuais (29). A obesidade, dentre as estimativas em diversos países, é responsável por cerca de 2 até 7% de todos os custos relacionados à saúde (25). Em países com baixa prevalência de obesidade, e.g., países do leste, sudeste e sul da Ásia (30), esse percentual se torna mais reduzido, representando de 0,7 a 2,8% dos gastos anuais com cuidados à saúde. Já nos Estados Unidos, que lideram o *ranking* mundial em custos relacionados à obesidade, o valor total representa mais de 20% de todos os gastos anuais com saúde (29). Contudo, apesar desses valores serem alarmantes, estima-se que os custos decorrentes da epidemia de obesidade sejam muito maiores do que os divulgados atualmente (25).

De acordo com Spieker e Pyzocha, a obesidade está associada à maior necessidade de consultas ambulatoriais, aumento do tempo de hospitalização dos pacientes, maior requisição de exames laboratoriais e radiológicos – necessários para avaliar e diagnosticar doenças associadas – além da maior necessidade de cuidados terapêuticos (farmacológicos e não farmacológicos) e de condutas cirúrgicas. Tais demandas corroboram para a estimativa de que o custo associado aos cuidados diretos de saúde com pacientes obesos seja 42% maior do que com pacientes eutróficos. Além disso, sem medidas efetivas para controle da obesidade, presume-se que os custos cresceriam conforme aumento de sua prevalência. No entanto, estima-se que a redução efetiva de peso da população – caso fosse lograda – poderia acarretar em uma economia de 610 milhões de dólares em 20 anos (29).

Além do impacto econômico direto, a obesidade também está associada à piora da qualidade de vida, aumento de limitações funcionais e redução da expectativa de vida, gerando repercussões sociais e psicológicas que ocorrem independentemente da faixa etária e do nível socioeconômico dos indivíduos. Como uma doença complexa e multifatorial, a obesidade também está associada ao aumento de morbidade, à mortalidade precoce e ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana e diversos tipos de câncer, culminando, sobretudo, com o aumento do risco cardiovascular desses indivíduos (25, 31).

2.2 Obesidade e Risco Cardiovascular

Segundo a OMS, a obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que pode prejudicar à saúde, cujo diagnóstico e classificação são realizados de acordo com o IMC (4). Essa razão entre peso (Kg) e a altura (m) ao quadrado foi criada por Adolphe Quetelet, em 1832, sendo denominada como Índice de Quetelet (do inglês, *Quetelet Index*) (32). Em 1972, Keys e cols atualizaram a nomenclatura do Índice de Quetelet, criando o IMC e gerando uma mudança de paradigma, visto que – antes da mudança – a obesidade era considerada um termo pejorativo e era raramente utilizado (33, 34). Em 1997, a partir da Força Tarefa Internacional de Obesidade (IOTF do inglês, *International Obesity Task Force*), a obesidade passou a ser definida pela OMS como o IMC maior ou igual a 30Kg/m², assim como também foram criados os pontos de corte para as demais classificações, conforme disponível na figura 1 (35).

O IMC é um parâmetro internacional utilizado como uma das ferramentas mais úteis para classificação antropométrica populacional. Essa métrica pode ser utilizada para aferição de categorias específicas de massa corporal (como o sobrepeso e obesidade), de forma semelhante para adultos de todas as idades e de ambos os sexos, além de ser amplamente utilizado na determinação de políticas públicas de saúde. No entanto, existem diversas críticas ao IMC, associadas ao fato dessa medida não permitir a avaliação da composição corporal do indivíduo, não ser um bom indicador do percentual de gordura corporal e de não representar informações sobre a distribuição corporal do tecido adiposo (4, 33). Apesar disso, o IMC continua sendo

um indicador de saúde de fácil e rápida obtenção e de baixo custo. Ademais, principalmente em indivíduos obesos, defende-se que exista uma colinearidade entre o aumento do IMC e o aumento do percentual de gordura corporal (36, 37).

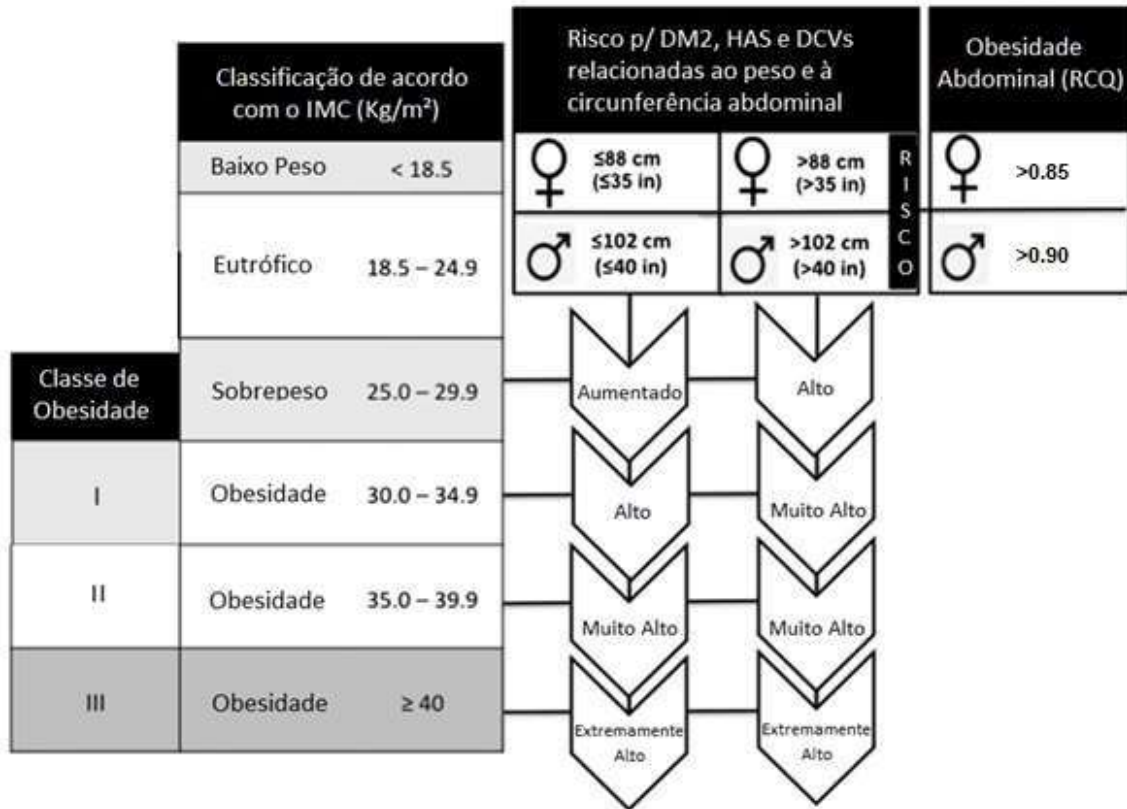


Figura 1. Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) associado ao Risco Cardiometabólico. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DCVs: Doenças Cardiovasculares. RCQ: Relação Cintura-Quadril. Adaptado de Oliveros, 2014 (35).

O aumento do percentual de gordura corporal reflete o acúmulo de tecido adiposo que, por sua vez, está intimamente atrelado ao aumento do risco cardiovascular. O tecido adiposo – considerado como um órgão endócrino – pode ser subclassificado como tecido adiposo branco (WAT, do inglês *white adipose tissue*) e tecido adiposo marrom (BAT, do inglês *brown adipose tissue*) (38). Esses dois tipos possuem funções essencialmente antagônicas, enquanto o WAT tem como função primordial a reserva energética na forma de triglicerídeos, sendo associado à resistência insulínica, inflamação, aterosclerose e gênese das doenças cardiovasculares, o BAT é especializado na dissipação de energia por meio da produção de calor e, portanto, possui atividade termogênica, está associado à

homeostase energética em adultos e à redução do risco de desenvolvimento de disfunções relacionadas à obesidade (39-42).

Em adultos, o BAT – apesar de ser mais predominante em mamíferos de pequeno porte e em recém nascidos – pode estar localizado nas regiões cervical, supraclavicular, axilar, paravertebral, mediastinal e no abdome superior (39). Já o WAT possui uma ampla distribuição corporal, compreendendo os principais depósitos adiposos: visceral, perivascular e subcutâneo (43). Logo, o acúmulo de tecido adiposo em indivíduos obesos está relacionado principalmente ao acúmulo de WAT e ocorre devido ao processo de hipertrofia (aumento em tamanho) e hiperplasia (aumento em quantidade) dos adipócitos (42, 43). Dessa forma, a expansão do tecido WAT é um dos principais responsáveis pelo estado inflamatório crônico de baixo grau e pela desregulação dos sistema imune e endócrino, característicos da obesidade (38, 43).

Além de funcionar como uma reserva energética e de gerar suporte e isolamento para os vasos e órgãos que são circundados pelo WAT, seus adipócitos são capazes de secretar cerca de 100 diferentes tipos de proteínas, incluindo adipocinas vasoativas e citocinas pró-inflamatórias, promovendo resistência à insulina, modulação do tônus vascular e regulação do peso corporal (43). A adiponectina, uma das proteínas produzidas pelos adipócitos brancos do tecido adiposo visceral e subcutâneo, possui efeitos cardioprotetores, anti-inflamatórios, vasodilatadores, antiaterogênicos e sensibilizadores à insulina e, de acordo com a literatura, pode se apresentar em níveis reduzidos (38) ou aumentados (10) em indivíduos obesos. Apesar de parecer uma relação paradoxal, o aumento de adiponectina na obesidade pode ocorrer devido à resistência aos seus efeitos vasculares benéficos ou ao aumento secundário à produção de peptídeos natriuréticos, que por sua vez estão associados a maior risco cardiovascular (10).

Dessa forma, a disfunção em sua produção pelo WAT, seja através de níveis reduzidos ou elevados de adiponectina, está associada positivamente ao aumento da mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas (10, 38). Além disso, no tecido adiposo visceral, também há produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor alpha*) e a interleucina 6 (IL-6, do inglês *interleukin-6*), que aumentam a resistência à insulina, a liberação de moléculas de adesão e a liberação hepática de fibrinogênio, promovendo

o processo de aterogênese e contribuindo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (44).

A expressão de TNF- α a partir do tecido adiposo manifesta um papel direto na fisiopatologia da resistência à insulina, corroborando o desenvolvimento de distúrbios metabólicos (e.g., diabetes *mellitus* tipo 2) associados à obesidade (45). Ademais, o aumento de IL-6 – que é produzida por adipócitos, macrófagos, células endoteliais e linfócitos T – promove estimulação dos hepatócitos para produção de proteína C-reativa (PCR), proteína descoberta em 1930 por Tillet e Francis, que atualmente é utilizada como um indicador clínico de processos orgânicos inflamatórios e/ou infecciosos (46). Comumente, indivíduos obesos possuem maiores concentrações séricas de PCR e seu aumento está associado ao maior risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, doença vascular periférica e diabetes *mellitus* (46, 47).

De forma semelhante, a desregulação do tecido adiposo perivascular também contribui para o aumento do risco cardiovascular associado à obesidade. Os adipócitos perivasculares também secretam fatores que possuem efeitos vasoativos, atuando na vasodilatação e reduzindo a resistência vascular periférica. Contudo, devido à alteração autonômica presente na obesidade e com o processo inflamatório local, esse tecido também se torna disfuncional, perdendo sua capacidade de secretar fatores vasoativos e, conseqüentemente, contribuindo para as complicações associadas à obesidade, como hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2 (43).

Portanto, a disfunção do tecido adiposo (visceral, subcutâneo ou perivascular) – conceito criado na última década e associado ao processo de hipertrofia dos adipócitos, baixa captação de ácidos graxos livres, fibrose e infiltração de células imunes no tecido adiposo – e sua associação à produção alterada de adipocinas e moléculas inflamatórias corroboram para a correlação entre obesidade e o aumento do risco cardiovascular. Sendo assim, a relação entre adiposidade e a gênese de doenças cardiovasculares não se deve apenas à presença de comorbidades associadas, mas também de fatores e mediadores inflamatórios que aumentam o risco de desenvolvimento de desfechos cardiovasculares nesses indivíduos, conforme ilustrado na figura 2 (48).



Figura 2. Obesidade, risco cardiometabólico e desfechos cardiovasculares. O tecido adiposo disfuncional, característico da obesidade, associa-se ao aumento do risco cardiometabólico e ao desenvolvimento de comorbidades e desfechos cardiometabólicos. Adaptado de: Piché, Tchernof e Després, 2020 (48).

Tais alterações evidenciadas na figura 2 corroboram a associação positiva entre aumento do IMC e mortalidade, o que se torna ainda mais evidente em níveis mais elevados de IMC, visto que indivíduos com obesidade mórbida possuem aumento de 20-30% no risco de mortalidade (37). Além disso, Nyberg e cols, em um estudo de multi-coorte com 120.181 participantes europeus, avaliaram a associação entre obesidade e perda de anos livres de doenças (devido às principais DCNTs) e demonstraram que, em comparação aos indivíduos eutróficos, obesos de classe II possuem uma perda de 3 a 4 anos em tempo de vida livre de doença, enquanto indivíduos com obesidade mórbida (classe III) perdem aproximadamente 7 a 8 anos. Dessa forma, a obesidade (classe II e III) está associada a uma redução significativa de anos de vida livre de doença em indivíduos na faixa etária entre 40-75 anos de idade, independentemente do gênero, do nível de atividade física, da história atual ou pregressa de tabagismo e do nível socioeconômico dos indivíduos (49).

Por conseguinte, além de ser um dos principais fatores de risco para as DCNT e impactar na expectativa de vida da população (49), de acordo com a Associação Americana do Coração (AHA, do inglês *American Heart Association*) e com o Colégio Americano de Cardiologia (ACC, do inglês *American College of Cardiology*) a obesidade é um dos principais fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares. Considerada também um fator de risco independente para as

doenças cardiovasculares, a obesidade – além de promover aumento da taxa de mortalidade na população em geral – também está associada a maior risco de desenvolvimento de resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, componentes que, em conjunto, caracterizam uma condição denominada Síndrome Metabólica (35, 50, 51).

2.3 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica pode ser definida como um grupo de fatores que são interconectados entre si e representam risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares – doença arterial coronariana e outras doenças ateroscleróticas – e para diabetes *mellitus* tipo 2 (52). Reaven, em 1988, ao notar que esses fatores de risco comumente se apresentavam em conjunto, criou o termo Síndrome X para representar os seguintes componentes: (I) resistência à captação de glicose estimulada por insulina, (II) hiperglicemia, (III) hiperinsulinemia, (IV) aumento da concentração do colesterol de muita baixa densidade (VLDL, do inglês *very-low-density lipoprotein*), (V) redução do colesterol de alta densidade (HDL, *high-density lipoprotein*) e (VI) hipertensão arterial. Propunha-se, na época, que resistência à insulina (representada pelo componente I) seria o constituinte básico da síndrome, e as cinco demais alterações ocorreriam de forma secundária, que poderiam coexistir ou não nos indivíduos (53, 54).

Após 10 anos, em 1998, o termo Síndrome Metabólica foi utilizado pela primeira vez pela OMS, substituindo o termo Síndrome X e enfatizando a resistência à insulina como o principal fator subjacente, sendo necessário sua identificação para o diagnóstico da síndrome (45, 52). Após isso, outras atualizações foram realizadas sobre a própria nomenclatura da síndrome – que também foi denominada temporariamente como Síndrome da Resistência à Insulina – e sobre seus parâmetros de classificação (conforme disponível no quadro 1). Em 2001, surgiram os critérios do Painel de Tratamento de Adultos III do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol (NCEP-ATP III, do inglês *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), que estabelecia a necessidade de, no mínimo, três dos cinco componentes para identificação da síndrome. Já em 2005, a Federação Internacional

de Diabetes (IDF, do inglês *International Diabetes Federation*) estabeleceu a obesidade abdominal de acordo com critérios específicos de circunferência de cintura para cada grupo étnico como um critério obrigatório associado a outros dois, dentre os 5 componentes disponíveis para o diagnóstico da Síndrome Metabólica. Nesse caso, a aferição do IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$ equivaleria ao critério de obesidade abdominal (45, 55).

Parâmetros	Organização Mundial da Saúde, 1988	Painel de Tratamento de Adultos III do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol, 2001	Federação Internacional de Diabetes, 2005
Critérios	Resistência à Insulina + 2 critérios	No mínimo, 3 dos 5 critérios disponíveis	Aumento da CC (de acordo com a etnia) + 2 critérios
Resistência à Insulina	GJA ou TOTG alterado	-	-
Glicemia	Presença de DM2 ou GJA ou TOTG alterado	$\geq 110\text{ mg/dL}$ (incluindo diagnóstico de diabetes)	$\geq 100\text{mg/dL}$
Dislipidemia	TG* $\geq 1,69\text{mmol/L}$ ($\geq 150\text{mg/dL}$) HDL* $< 0,90\text{mmol/L}$ ($< 35\text{mg/dL}$, homens) ou $< 1,01\text{mmol/L}$ ($< 39\text{mg/dL}$, mulheres) *Constituem apenas um critério	TG $\geq 1,69\text{mmol/L}$ ($\geq 150\text{mg/dL}$) HDL $< 1,03\text{mmol/L}$ ($< 40\text{ mg/dL}$, homens) ou $< 1,29\text{mmol/L}$ ($< 50\text{mg/dL}$, mulheres)	TG $\geq 1,69\text{mmol/L}$ HDL $< 1,03\text{mmol/L}$ ($< 40\text{ mg/dL}$, homens) ou $< 1,29\text{mmol/L}$ ($< 50\text{mg/dL}$, mulheres) Ou tratamento específico para dislipidemia
Pressão Arterial	$\geq 140/90\text{mmHg}$	$\geq 130/85\text{mmHg}$ ou tratamento com anti-hipertensivos	$\geq 130/85\text{mmHg}$ ou tratamento com anti-hipertensivos
Obesidade	RCQ $> 0,9$ (homens) ou $> 0,85$ (mulheres) e/ou IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$	CC $\geq 102\text{cm}$ (homens) ou $\geq 88\text{ cm}$ (mulheres)	CC $\geq 94\text{ cm}$ (homens europeus), $\geq 90\text{ cm}$ (homens sul-asiáticos, chineses ou japoneses) e $> 80\text{ cm}$ (mulheres)
Outro	Microalbuminúria	-	-

CC=Circunferência de Cintura; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2; GJA= Glicemia de Jejum Alterada; HDL= Colesterol de Alta Densidade (*high-density lipoprotein*); IMC= Índice de Massa Corporal; RCQ= Relação Cintura-Quadril; TG= Triglicerídeos; TOTG= Teste de Tolerância Oral à Glicose.

Quadro 1. Definições de Síndrome Metabólica. Adaptado de Rochlani e cols, 2017 (56)

Contudo, devido à existência de diferentes pontos de corte para circunferência de cintura de acordo com os grupos populacionais e devido ao risco associado a essas medidas serem diferentes para cada etnia, em 2009, foi realizada uma tentativa de consenso mundial para a Síndrome Metabólica. Essa proposta de harmonização foi criada em conjunto pela Força Tarefa em Epidemiologia e Prevenção da IDF (do inglês, *IDF Task Force on Epidemiology and Prevention*), Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (do inglês, *National Heart, Lung, and Blood Institute*), AHA, Federação Mundial do Coração (do inglês, *World Heart Federation*), Sociedade Internacional de Aterosclerose (do inglês, *International Atherosclerosis Society*) e Associação Internacional para o Estudo da Obesidade (do inglês, *International Association for the Study of Obesity*). Com essa proposta, a obesidade abdominal se

tornou apenas um componente dentre os cinco disponíveis, não sendo mais um pré-requisito obrigatório para o diagnóstico da Síndrome Metabólica. A mudança apenas tornou necessária a presença de três componentes para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, enquanto os pontos de corte dos critérios foram mantidos semelhantes ao proposto pela IDF em 2005 (57).

Apesar da tentativa de uniformização a nível mundial, em 2010, a OMS classificou a Síndrome Metabólica como uma ferramenta limitada para diagnóstico clínico, gestão clínica e para estudos epidemiológicos. Dessa forma, a Síndrome Metabólica representaria um conceito educacional que exprime a complexidade e multifatorialidade dos acometimentos de saúde e que deveria ser considerada como uma condição pré-mórbida (55). Apesar disso, a Síndrome Metabólica – embora seja considerada como uma ferramenta limitada e esteja cercada por diversos conjuntos de parâmetros para sua definição – permanece sendo um conceito utilizado em virtude da existência de cinco componentes bem estabelecidos e que representam a síndrome, independente da variação de seus pontos de corte, sendo eles: níveis elevados de pressão arterial, presença de dislipidemia (aumento do nível de triglicerídeos e redução do nível de colesterol HDL), aumento da glicemia de jejum e obesidade abdominal (45).

Além disso, existem vários fatores associados à gênese da Síndrome Metabólica – existência de um ambiente obesogênico (que predispõe a adoção de hábitos de vida não saudáveis), estado pró-inflamatório gerado pela obesidade, resistência à insulina, estresse oxidativo, disfunção endotelial, desregulação da adiponectina e disfunção do sistema nervoso autônomo – que podem corroborar para que ela seja considerada como um estado sistêmico de “pré-doença”, representando risco para outros distúrbios que não apenas as doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus* tipo 2 (55). Ademais, sugere-se também que a Síndrome Metabólica seja uma manifestação sistêmica ocasionada principalmente devido ao acúmulo de tecido adiposo – atrelado às suas repercussões sobre os sistemas endócrino, imune e autônomo (58-60) – e devido à obesidade ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (25, 45).

Dentre os indivíduos com diabetes *mellitus*, 85% possuem diabetes *mellitus* tipo 2 e, desses, 90% possuem sobrepeso ou obesidade (25). Estima-se que, em 2025,

mais de 300 milhões de pessoas possuirão diabetes *mellitus* tipo 2 como uma complicação da obesidade. Portanto, sugere-se que a resistência à insulina induzida pela obesidade – no tecido adiposo tipo WAT, hepático e muscular esquelético – seja a causa primária de desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 e esteja relacionado também ao desenvolvimento de outras alterações, como dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, doença hepática gordurosa não alcoólica, doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico (42). De forma semelhante, também existe uma forte correlação linear positiva entre o IMC e a pressão arterial. O excesso de peso está associado ao desenvolvimento de hipertensão e contribui para o aumento de mortalidade, visto que, cerca de 20-30% de todos os óbitos por causa cardiovascular podem ser atribuídos ao sobrepeso e obesidade (25).

2.4 Obesidade Metabolicamente Saudável

Apesar da obesidade ser um fator de risco para as DCNTs e ser um dos fatores que propicia o desenvolvimento da Síndrome Metabólica (49, 50, 61), na década de 1980 iniciou-se uma discussão sobre um possível fenótipo benigno da obesidade, originando o termo ObMS (13). A formação desse conceito ocorreu em uma época em que a obesidade não era reconhecida como doença, visto que, em 1977, a Administração de Financiamento de Serviços de Saúde dos Estados Unidos (do inglês *Health Care Financing Administration*) divulgou o Manual de Problemas de Cobertura dos Planos de Saúde (do inglês, *Medicare Coverage Issues Manual*) com a seguinte afirmativa: “obesidade não é uma doença” (do inglês, “*obesity is not an illness*”). Apenas após o posicionamento oficial da OMS, realizado em 1997 pelo IOTF, o reconhecimento da obesidade como doença passou por transformações (62).

Em 1998, o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (do inglês, *National Institutes of Health*) publicou uma diretriz clínica sobre a identificação, avaliação e tratamento do sobrepeso e obesidade, defendendo a obesidade como uma doença crônica, multifatorial e complexa. Posteriormente, em 2004, os Centros para Serviços de Cuidados Médicos e Assistência Médica dos Estados Unidos (do inglês, *Centers for Medicare and Medicaid Services*) removeu a afirmativa do Manual de Problemas de Cobertura dos Planos de Saúde de que obesidade não era uma doença, ampliando a cobertura dos planos de saúde para serviços médicos relacionados à obesidade.

Mais recentemente, em 2013, a obesidade passou a ser reconhecida oficialmente pela Associação Médica Americana (do inglês, *American Medical Association*) como uma complexa doença crônica que requer atenção médica (62).

Dessa forma, apesar da obesidade atualmente ser reconhecida como doença e como fator de risco independente para as doenças cardiovasculares (36), a ObMS permanece sendo discutida como um fenótipo de baixo risco cardiometabólico devido à ausência de fatores que estão associados à Síndrome Metabólica (38). A presença desses componentes é o que classifica os indivíduos obesos como metabolicamente não saudáveis, ao passo que ObMS são descritos como indivíduos que não possuem alterações metabólicas como hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e, devido a isso, possuiriam um perfil de risco cardiovascular considerado como normal (14, 63, 64).

Após os estudos epidemiológicos realizados por Keyes em 1973 (65) e Andres em 1980 (66) – onde observou-se que o sobrepeso e a obesidade nem sempre estavam associados às doenças cardiovasculares e à mortalidade (13) – Sims, em 1982, descreveu pela primeira vez o fenótipo ObMS (13, 67). Contudo, a primeira sugestão de conjunto de marcadores clínicos para identificação dos indivíduos ObMS surgiu apenas em 2004, 22 anos após a primeira descrição do termo, em um estudo desenvolvido por Karelis e cols (68). Esses critérios sugeridos por Karelis e cols, assim como outros critérios sugeridos subsequentemente para classificação da ObMS estão evidenciados no quadro 2.

Além disso, mesmo após quatro décadas da descrição do perfil ObMS, ainda não há consenso dos critérios para a sua definição. Atualmente, mais de 30 diferentes tipos de definição já foram utilizados em diversos estudos (6, 15). Inclusive, algumas definições incorporam como pertencentes à classificação de ObMS, indivíduos que possuem até uma ou duas alterações metabólicas dentre as estabelecidas (e.g., hiperglicemia, elevação pressórica, redução do nível de colesterol HDL ou aumento do nível de triglicérides), já que não possuíam todos os componentes para serem classificados como ObMNS. Já outras definições possuem critérios mais rígidos e apenas classificam o perfil ObMS baseado na ausência simultânea de todos os fatores componentes da Síndrome Metabólica (6, 14, 15, 63).

Estudo, ano (Referência)	Tamanho amostral e Tipo de Estudo	Pressão Arterial (mmHg)	Glicemia (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Outros	Definição de ObMS
Karelis <i>et al.</i> , 2004 (68)	19 ObMS de 154 mulheres obesas pós-menopausa; estudo transversal	-	-	<150	≥50	CT < 200 mg/dL; LDL <100 mg/dL HOMA-IR < 1,95 score	≥ 4 dos critérios e IMC ≥30Kg/m ²
Meigs <i>et al.</i> , 2006 (69)	236 ObMS de 2902 participantes; coorte prospectiva (11 anos de follow-up)	≥130/85 ou tratamento	100-126	≥150	<40 (H) <50 (M)	HOMA-IR > percentil 75; ≥102 (H) ≥ 88 (M)	< 3 dos critérios e IMC ≥30Kg/m ²
Aguilar-Salinas <i>et al.</i> , 2008 (70)	171 ObMS de 716 participantes; estudo transversal	<140/90 sem tratamento	<126 sem tratamento	-	≥40	Glicemia casual < 200mg/dL ou TOTG < 200mg/dL	Todos os critérios e IMC ≥ 30Kg/m ²
Stefan <i>et al.</i> , 2008 (71)	31 ObMS de 314 participantes; estudo transversal	-	-	-	-	WBISI < percentil 75	Todos os critérios e IMC ≥ 30Kg/m ²
Wildman <i>et al.</i> , 2008 (72)	527 ObMS de 5440 participantes; estudo transversal	≥130/85 ou tratamento	≥100 ou tratamento	≥150	<40 (H) <50 (M) ou tratamento	PCR ultra sensível > 0,1mg/L (percentil 90) HOMA-IR > 5,13 (percentil 90)	< 2 dos critérios e IMC ≥30Kg/m ²
Hankinson <i>et al.</i> , 2013 (73)	149 ObMS de 775 participantes obesos; estudo transversal	≤ 120/80, sem tratamento ou dieta específica para hipertensão	-	-	-	Nenhum diagnóstico médico, uso de medicamento ou uso de dieta específica para controle de fatores de risco cardiometabólicos (i.e., diabetes e dislipidemia), sem presença de doença cardiovascular	Todos os critérios e IMC ≥ 30Kg/m ²
Ortega <i>et al.</i> , 2013 (74)	1738 ObMS de 43265 participantes; coorte prospectiva (14,3 anos de follow-up)	≥130/85 ou história de hipertensão diagnóstica	≥100 ou história de diabetes diagnóstica	≥150	<40 (H) <50 (M)	-	≤ 1 dos critérios e IMC ≥30Kg/m ²

CT=Colesterol Total; HOMA-IR= Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina; H=Homens; IMC= Índice de Massa Corporal; LDL= Colesterol de Alta Densidade; M=Mulheres; ObMS= Obesos Metabolicamente Saudáveis. PCR= Proteína C-Reativa; TG= Triglicerídeos; TOTG= Teste Oral de Tolerância à Glicose; WBISI= índice de sensibilidade à insulina do corpo inteiro;

Quadro 2. Características de diferentes critérios utilizados para definição de obesos metabolicamente saudáveis. Adaptado de Duque e cols, 2020 (63).

Uma tentativa de harmonização dos critérios de definição da ObMS foi realizada por Vliet-Ostaptchouk e cols no estudo Padronização e Harmonização de Biobanco para Excelência em Pesquisa na União Europeia (BioSHaRE-EU do inglês, *Biobank Standardisation and Harmonisation for Research Excellence in the European Union*), que avaliou 163.517 indivíduos europeus. No entanto, mesmo utilizando um critério unificado, houve variação entre a prevalência de ObMS nas diferentes populações europeias estudadas (75). Em virtude disso, Ortega, Lavie e Blair em 2016 e Lavie e cols em 2018 sugeriram uma nova harmonização dos critérios para definição da ObMS, caracterizando os ObMS como indivíduos que possuem $IMC \geq 30\text{Kg/m}^2$ associado à ausência simultânea de todos os parâmetros descritos, conforme o quadro 3 (76, 77).

Contudo, apesar da harmonização sugerida em 2016 por Ortega, Lavie e Blair (77) e reiterada em 2018 por Lavie e Cols (76), ainda não existe padronização universal para a definição de ObMS e, em função disso, há uma ampla variação na prevalência desse perfil conforme o critério de definição utilizado (78, 79). Conforme observa-se no quadro 2, a prevalência de ObMS obtida em diferentes estudos varia conforme os critérios utilizados. De acordo com Liu e cols (79), em um estudo realizado com 4.757 indivíduos adultos, a prevalência de ObMS foi 5,2% utilizando os critérios de Wildman (72), 4,2% utilizando os critérios de Karelis (68) e 13,6% utilizando o critério do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR, do inglês *homeostasis model assessment of insulin resistance index*) inferior ao percentil 75 (79). No estudo realizado por Vliet-Ostaptchouk e cols, utilizando o critério unificado do BioSHaRE-EU, a prevalência foi de aproximadamente 12% de ObMS na análise de 10 coortes. Contudo, a prevalência foi de 7-28% entre mulheres e de 2-19% em homens, conforme a variação de cada grupo europeu e/ou coorte específica (75). Logo, a prevalência de ObMS tende a ser maior no sexo feminino, e a reduzir conforme aumento da idade em ambos os sexos (78).

Componentes	Critérios de Especificação
Pressão Arterial	Pressão Arterial Sistólica \geq 130 e/ou Pressão Arterial Diastólica \geq 85mmHg
Obs.	Tratamento com anti-hipertensivos
Glicemia	\geq 100mg/dL (5,6mmol/L)
Obs.	Tratamento medicamentoso para hiperglicemia
Triglicerídeos	\geq 150mg/dL (1,7mmol/L)
Colesterol HDL	< 40mg/dL (1,0mmol/L) para homens; < 50mg/dL (1,3mmol/L) para mulheres
Obs.	Tratamento com fibrato, estatinas ou ácido nicotínico, consumo de altas doses de ômega-3, ou qualquer outro tratamento medicamentoso para dislipidemias.

Quadro 3. Harmonização dos Critérios de Definição da Obesidade Metabolicamente Saudável (ObMS). Definição de ObMS: $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$ e ausência de todos os critérios, incluindo as observações. Na vigência de $IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$ e presença de pelo menos um dos critérios, incluindo as observações, classifica-se como obesidade metabolicamente não saudável. Adaptado de Lavie e cols, 2018 (76).

Apesar de existir uma ampla variação da literatura sobre seus critérios de definição e sobre sua prevalência, a existência de um perfil benigno da obesidade tem sido discutida como um modelo de estudo sobre os principais mecanismos – associados ao ganho de peso e acúmulo de tecido adiposo – responsáveis por promover as complicações associadas à obesidade e que estariam, em teoria, ausentes no perfil de ObMS (6). Existem diversos fatores biológicos (figura 3) que sugerem justificativas para a existência desse perfil benigno da obesidade em comparação aos ObMNS, dentre eles, está o reduzido acúmulo de tecido adiposo visceral, reduzido acúmulo adiposo hepático (i.e., redução da esteatose hepática), maior capacidade cardiorrespiratória e nível de atividade física, melhor função mitocondrial, maior grau de sensibilidade à insulina, menor quantidade de macrófagos infiltrados no tecido adiposo, redução dos níveis de TNF- α , IL-6 e PCR, e aumento do nível de adiponectina, contribuindo para a redução do perfil inflamatório característico da obesidade (6, 13, 64).

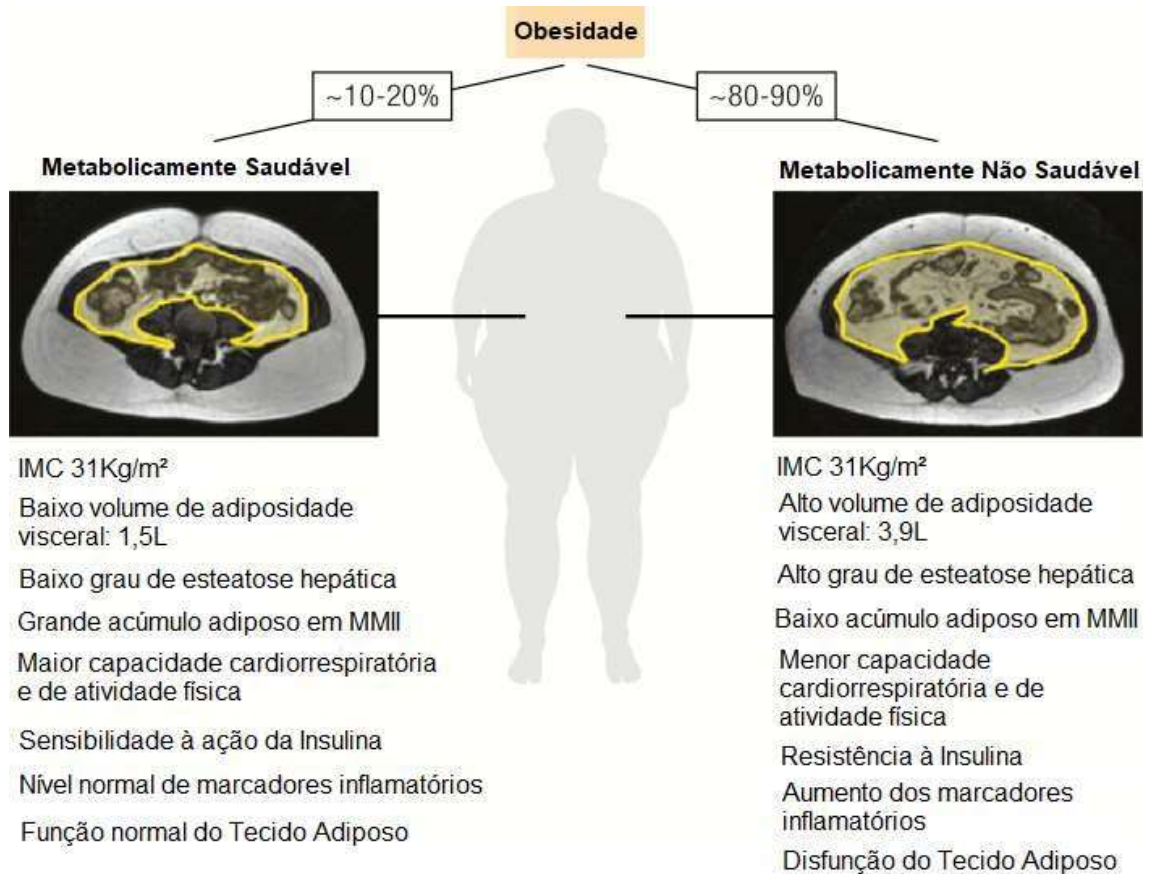


Figura 3. Características diferenciais entre os fenótipos Obeso Metabolicamente Saudável e Obeso Metabolicamente Não Saudável. Adaptado de Bluher, 2020 (6).

Contudo, apesar da existência desses mecanismos e fatores benéficos, alguns estudos sugerem que a ObMS é um estágio transitório que, a longo prazo, tende a evoluir para a Síndrome Metabólica, transformando-se no perfil metabolicamente não saudável da obesidade (80-83). Dessa forma, o perfil ObMS – mesmo durante a ausência de alterações metabólicas marcantes – já estaria associado a maior risco cardiovascular e maior mortalidade em comparação aos indivíduos eutróficos. Com isso, em virtude desse fenótipo não ser um perfil inteiramente benigno, recomendações de mudança de estilo de vida, perda de peso e controle dos fatores de risco modificáveis teriam grande aplicabilidade para evitar a evolução desse fenótipo para a Síndrome Metabólica e para desfechos cardiovasculares (82, 84).

Um dos principais mecanismos que pode estar associado à essa transição é a disfunção autonômica. A hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático contribui para a redução da sensibilidade à insulina e está associado ao desenvolvimento de hipertensão arterial e da síndrome metabólica, além de aumentar

o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais (58). Dessa forma, em virtude da disfunção do SNA ser um dos mecanismos que predispõe à Síndrome Metabólica em indivíduos obesos (55), realizar a avaliação autonômica dos indivíduos ObMS poderia ser um ponto chave para auxiliar na confirmação se esses indivíduos realmente são saudáveis e identificar alterações que podem, ainda, ser consideradas subclínicas, mas que estão associadas à aumento do risco cardiovascular (85-87).

2.5 Sistema Nervoso Autônomo e a Fisiopatologia da Obesidade

O SNA e o Sistema Nervoso Somático, em conjunto, compõem o Sistema Nervoso Periférico. A noção de que o organismo humano era dividido nesses dois sistemas, um classificado como “animal” (somático) e outro classificado como “orgânico” (autônomo) existe desde a Grécia antiga (88). Posteriormente, aproximadamente aos 200 anos d.C., Galen investigou essa divisão, acompanhando o trajeto do nervo vago dentro da cavidade torácica e abdominal, comunicando-se com os órgãos. A partir da sua documentação dos plexos, gânglios e comunicações, em 1665 o Sistema Nervoso Simpático foi descrito por Willis, enquanto, o Sistema Nervoso Parassimpático, foi descrito por Langley, em 1921 (88, 89). Mais recentemente, o Sistema Nervoso Entérico foi caracterizado como um terceiro componente do SNA, que recebe estímulos tanto simpáticos quanto parassimpáticos e inerva o trato gastrointestinal, regulando os processos digestivos (90).

Os dois principais componentes do SNA (figura 4) - Sistema Nervoso Simpático e Sistema Nervoso Parassimpático – são distintos anatomicamente e possuem funções antagônicas (91). Dentre as diferenças estão o neurotransmissor utilizado na eferência final, o local de origem das fibras pré-ganglionares e a distribuição das fibras pós-ganglionares. As fibras pré-ganglionares simpáticas se originam dos segmentos toracolombares, gerando a sinonímia “sistema toracolombar”, enquanto as fibras pré-ganglionares parassimpáticas emergem do tronco cerebral e do segmento sacral, sendo também denominadas como “sistema crânioossacral”. Além das origens diferentes, os neurônios pré-ganglionares simpáticos possuem menor extensão, já que fazem sinapse – comumente – nos gânglios da cadeia paravertebral, já os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos fazem sinapse próximo aos órgãos

viscerais e, por isso, possuem uma fibra pré-ganglionar com maior comprimento. Apenas excetuam-se dessa condição as fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares que se dirigem até a medula da glândula adrenal (89, 92).

Além disso, ambos os neurônios pré-ganglionares secretam acetilcolina como neurotransmissor, contudo, no sistema nervoso simpático, as fibras pós-ganglionares se difundem pelo organismo e liberam noradrenalina, ao passo que no sistema nervoso parassimpático, as fibras pós-ganglionares se restringem mais aos órgãos viscerais e liberam acetilcolina. Ambos os sistemas diferem também na resposta gerada após sua ativação, no tipo de resposta e na capacidade de amplificação da resposta gerada. Uma fibra pré-ganglionar simpática é capaz de ativar de 20-30 neurônios pós-ganglionares, em contrapartida, no sistema nervoso parassimpático, as fibras pré-ganglionares – devido à proximidade aos órgãos inervados – são capazes de ativar apenas 1-3 neurônios pós-ganglionares (89).

O sistema nervoso simpático e parassimpático regulam diversas funções orgânicas, como a frequência cardíaca, contração miocárdica, frequência respiratória, atividade vasomotora, pressão arterial, processo digestivo, regulação da temperatura corporal, conforme evidenciado na figura 5. Contudo, a perda desse ajuste fisiológico, em decorrência de disfunções autonômicas pode gerar diversas alterações locais e sistêmicas. Disfunções simpáticas, por exemplo, podem gerar aumento do inotropismo e cronotropismo cardíaco, gerando respectivamente, aumento da pressão arterial e taquicardia, além de aumentar a resistência vascular periférica e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, contribuindo para o processo de hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular. Em contrapartida, disfunções parassimpáticas podem gerar diabetes *mellitus* devido à disfunção da secreção da insulina, e podem reduzir as atividades inotrópicas e cronotrópicas cardíacas, culminando com hipotensão e bradicardia, respectivamente (93).

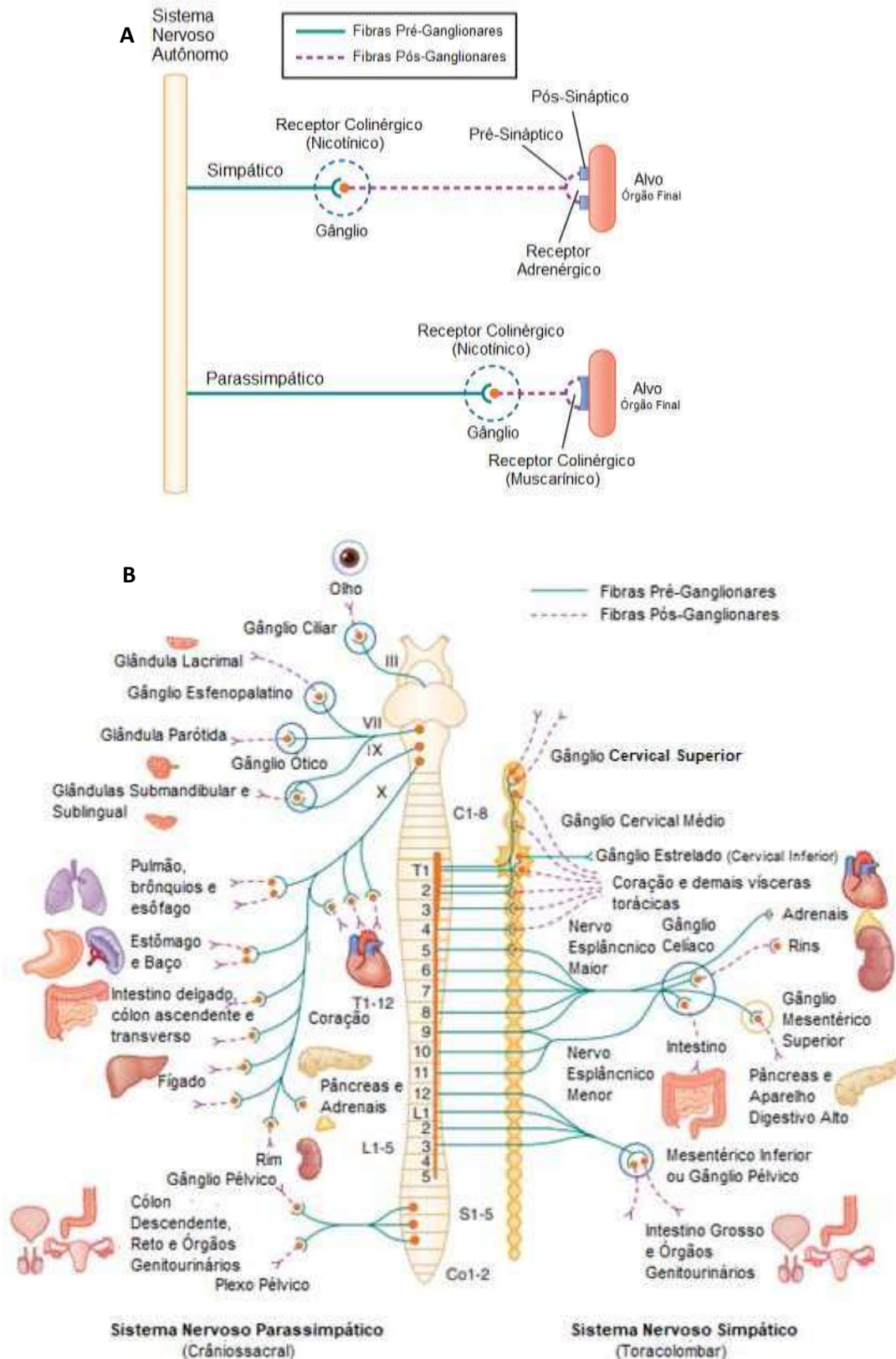


Figura 4. Sistema Nervoso Autônomo (Simpático e Parassimpático). Em A, demonstra-se uma esquematização das fibras pré e pós-ganglionares dos sistemas nervoso simpático e parassimpático. Em B, representa-se o sistema nervoso autônomo e suas subdivisões em sistema nervoso simpático (à direita) e sistema nervoso parassimpático (à esquerda). Adaptado de Johnson, 2019 (89).

Sistema	Estrutura efetora	Estimulação Simpática	Estimulação Parassimpática
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Nodo Sinusal Nodo Atrioventricular Sistema His-Purkinje Tecido Miocárdico Artérias Coronárias 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento da FC Aumento da velocidade de condução Aumento da automaticidade Aumento da contratilidade Constricção (α_2) / Dilatação (β_2) 	<ul style="list-style-type: none"> Redução da FC Redução da velocidade de condução Nenhum ou mínimo Nenhum ou mínimo Dilatação / Constricção
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Glândulas Salivares Vesícula Biliar Músculo Liso Esfíncteres 	<ul style="list-style-type: none"> Menor estímulo à secreção Relaxamento Inibição da estimulação Constricção 	<ul style="list-style-type: none"> Maior estímulo à secreção Contração Estimulação Relaxamento
Oftalmológico	<ul style="list-style-type: none"> Íris Músculo Ciliar 	<ul style="list-style-type: none"> Midríase Relaxamento (aprimora foco visual longínquo) 	<ul style="list-style-type: none"> Miose Contração (aprimora foco visual próximo)
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Músculo Liso Brônquico 	<ul style="list-style-type: none"> Relaxamento 	<ul style="list-style-type: none"> Contração
Geniturinário	<ul style="list-style-type: none"> Parede da Bexiga Esfíncter Ducto deferente, vesícula seminal, musculatura prostática e uterina 	<ul style="list-style-type: none"> Relaxamento do músculo liso Contração Contração do músculo liso 	<ul style="list-style-type: none"> Contração do músculo liso Relaxamento Vasodilatação e ereção
Regulação Térmica	<ul style="list-style-type: none"> Vasos Sanguíneos Glândulas Sudoríparas 	<ul style="list-style-type: none"> Constricção Diaforese *nesse caso, fibras pós-ganglionares simpáticas são colinérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> Dilatação Pouco efeito

Figura 5. Efeitos decorrentes da ativação do sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático. Adaptado de Johnson, 2019 (89).

Além disso, a obesidade também está associada a aumento da atividade do sistema nervoso simpático, principalmente sobre a vasculatura muscular e sobre os rins. Por consequência, há aumento da vasoconstricção e aumento da pressão arterial, o que cronicamente pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular. No entanto, essa hiperativação simpática em indivíduos obesos não contribui para o aumento do gasto energético e perda de peso, o que justifica-se – apesar dos mecanismos não estarem totalmente esclarecidos – pelos níveis plasmáticos elevados de insulina e leptina, pelo processo de resistência associado à ação desses hormônios, e pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, alterações características do processo fisiopatológico da obesidade (94).

Alguns estudos sugerem que a alta prevalência de doenças cardiovasculares em indivíduos obesos se deve não apenas à presença de distúrbios metabólicos, mas também à disfunção autonômica (95, 96). Corrobora-se essa hipótese por meio da associação positiva existente entre o aumento da relação cintura-quadril – um dos indicadores de adiposidade visceral – e a redução da atividade parassimpática com aumento da atividade simpática, representando o que se denomina como desbalanço simpato-vagal e que, por sua vez, aumenta o risco cardiovascular em indivíduos obesos (96).

Portanto, em função da obesidade estar associada à hiperativação simpática e ao desbalanço simpato-vagal, identificar precocemente essas alterações poderia ser uma forma para aprimorar o tratamento e acompanhamento desses indivíduos, a fim de reduzir o desenvolvimento das doenças cardiovasculares e demais distúrbios metabólicos (58, 94).

2.5.1 Métodos de avaliação do SNA

Dentre os métodos que estão disponíveis para avaliar o SNA e os reflexos autonômicos – que poderiam auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento dos indivíduos acometidos por essas complicações – está a bateria de testes de Ewing (do inglês, Ewing's Battery) que é composta pelos seguintes testes: (I) manobra de Valsalva, (II) razão da frequência cardíaca na respiração profunda (equivalente a teste da arritmia sinusal respiratória), (III) teste de contração isométrica sustentada (teste de preensão manual ou teste de *Handgrip*) (IV) teste da resposta da frequência cardíaca à mudança de decúbito (teste da razão 30/15 ou TO) e (V) teste de hipotensão postural (THO). Tais testes fazem parte do que se denomina como testes de reflexo autonômico cardiovascular (do inglês, *cardiovascular autonomic reflex tests*) e foram inicialmente descritos na década de 1970 e 1980 para diagnóstico da neuropatia autonômica cardiovascular (97). Além dessas técnicas, foram desenvolvidos também o teste postural passivo ou teste de *Tilt* (do inglês, *Tilt Test*) e a VFC como ferramentas para avaliação autonômica (18, 19).

2.5.2 Teste de Hipotensão Ortostática

Os testes utilizados para avaliar as alterações de pressão arterial, frequência cardíaca e outros parâmetros cardiovasculares em decorrência da mudança da posição do indivíduo de decúbito dorsal para ortostase são muito utilizados em função de serem considerados testes de rápida e fácil mensuração. Fisiologicamente, a resposta inicial esperada a essa mudança de posição é a redução da pressão arterial, visto que, ao assumir a posição ortostática, parte da volemia (300-800mL) fica temporariamente retida no leito venoso dos membros inferiores devido ao aumento de pressão hidrostática. Isso faz com que o retorno venoso inicialmente seja reduzido, gerando uma diminuição temporária do débito cardíaco e, conseqüentemente, reduzindo a pressão arterial. Essas alterações que ocorrem em um curto período de tempo são responsáveis por ativar mecanismos compensadores (19, 98).

Dentre os mecanismos compensadores estão o processo de vasoconstrição com conseqüente aumento da resistência vascular periférica, estimulação dos barorreceptores aórtico e carotídeos, ativação dos receptores cardiopulmonares, e ativação do sistema nervoso simpático (99, 100). Contudo, em 10-15% dos indivíduos, ocorre uma disfunção/insuficiência dos mecanismos compensadores, fazendo com que as respostas de aumento da frequência cardíaca, vasoconstrição e ativação do barorreflexo não sejam efetuadas e, portanto, haja uma redução expressiva da pressão arterial (19). Dessa forma, quando ocorre redução sustentada da pressão arterial de, pelo menos, 20mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou de 10mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) dentro de três minutos após a adoção da ortostase, identifica-se o que se denomina como hipotensão ortostática (101).

Esses pontos de corte foram estabelecidos pela Declaração de Consenso (do inglês, *Consensus Statement*) atualizado em 2011 pela Academia Americana de Neurologia (do inglês, *American Academy of Neurology*), Sociedade Autônoma Americana (do inglês, *American Autonomic Society*), Federação Europeia de Sociedades Autônomas (do inglês, *European Federation of Autonomic Societies*) e pela Federação Mundial de Neurologia (do inglês, *World Federation of Neurology*), e são equivalentes tanto para o THO (realizado de forma ativa), quanto para o *Tilt Test* (realizado de forma passiva), com a inclinação de 60 graus (19). Essa queda pressórica, ocasionada pela falha dos mecanismos fisiológicos de compensação, pode ocorrer de forma sintomática (i.e., com manifestação de fadiga, náuseas,

turvação visual, pré-síncope ou síncope) ou, mais comumente, de forma assintomática (99, 101).

A presença de hipotensão ortostática pode estar associada à disfunção autonômica primária ou secundária. A primária ocorre, por exemplo, na insuficiência autonômica pura ou nas doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson (98, 102), já a secundária é ocasionada pela presença de comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doenças autoimunes, deficiências nutricionais, entre outras (99, 101). Além disso, sua ocorrência também pode estar atrelada ao uso de medicamentos (e.g., anti-hipertensivos inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina, bloqueadores adrenérgicos, antianginosos, antiarrítmicos, diuréticos, anticolinérgicos, sedativos, antidepressivos tricíclicos, antiparkinsonianos) e, inclusive, ao envelhecimento (98, 103).

Contudo, independente da causa, a hipotensão ortostática está associada à alteração autonômica sendo preditora da ocorrência de quedas, síncope e doenças cardiovasculares. Além disso, ela também está associada ao aumento do número de hospitalizações e atendimentos de emergência associados à hipotensão (104). Apesar da sua prevalência ser relativamente baixa (aproximadamente 6% em indivíduos adultos), a presença de hipotensão ortostática também aumenta o risco de mortalidade e de eventos coronarianos, mesmo em indivíduos com ausência de fatores de risco tradicionais (105).

2.5.3 Teste Ortostático

De forma semelhante ao THO, o TO também é um teste para avaliação autonômica realizado em decorrência da mudança da posição do indivíduo de decúbito dorsal para ortostase. Ao realizar o teste, a resposta inicial gerada após o ortostatismo é uma taquicardia reflexa. Isso ocorre porque, em função da redução do retorno venoso – já que as veias por serem vasos de capacitância acumulam grande volume sanguíneo em razão da mudança de posição – o coração, por meio de uma resposta reflexa, tende a aumentar a frequência cardíaca como uma forma compensatória para não permitir uma redução exacerbada do débito cardíaco (19).

Dessa forma, também devido aos mecanismos compensadores, ocorre um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, gerando uma resposta de “taquicardia máxima” que ocorre entre o 5º e 25º batimento, sendo a ocorrência do intervalo RR mais curto aproximadamente ao 15º batimento. Logo após o aumento abrupto da ativação simpática, há uma indução de estimulação parassimpática com a tentativa de regularizar a frequência cardíaca, gerando uma “bradicardia máxima” que ocorre entre o 20º e 40º batimento cardíaco. Dessa forma, o intervalo RR mais longo ocorre aproximadamente ao 30º batimento. A partir dessa aferição dos intervalos RR próximos ao 30º e 15º batimento – que ocorrem dentre os primeiros 45 segundos após a ortostase – realiza-se a divisão entre os valores obtidos, originando a razão 30:15, denominação semelhante a TO (18, 19).

O resultado proveniente da razão 30:15 é considerado alterado quando inferior à 1,04, enquanto que, valores considerados fisiológicos são equivalentes ou superiores à 1,04 (18, 19). Contudo, esses pontos de corte representativos de alteração também sofrem variações, alguns estudos recomendam valores iguais ou inferiores à 1,00 a serem considerados como alterados (106, 107). Além disso, os valores de normalização também tendem a ser mais baixos conforme aumento da idade (18). Apesar da existência de uma pequena variação dos valores utilizados para identificação de alteração, o TO possui alto nível de sensibilidade e alto valor preditivo negativo (106). Ademais, ele também faz parte dos cinco testes ambulatoriais descritos classicamente por Ewing (108) – TO, THO, teste de respiração profunda, manobra de Valsalva e teste de contração isométrica sustentada – para avaliação da neuropatia autonômica cardiovascular (NAC) (106, 109). Dessa forma, o TO (denominado também como razão de Ewing (19)) reflete principalmente a ativação parassimpática sobre a função cardíaca, sendo considerado como um índice cardiovagal (107). Assim, além de avaliar a função autonômica, o TO também pode atuar como um indicador de alterações incipientes da NAC e como um preditor independente para mortalidade por todas as causas (107).

2.5.4 Parâmetros Eletrocardiográficos

O primeiro registro eletrocardiográfico humano foi realizado a partir de um eletrômetro capilar em 1887 por Augustus Desiré Waller no hospital St. Mary, em

Londres. Após isso, em 1895 Willem Einthoven criou o termo eletrocardiograma e, entre 1901 a 1903, realizou publicações sobre seus registros de eletrocardiograma realizados com um galvanômetro, tornando-se o fundador da eletrocardiografia moderna. Einthoven também foi responsável por criar o famoso triângulo que designa as derivações DI, DII e DIII, o cálculo do eixo elétrico e as descrições das ondas P, Q, R, S, T e U. Após isso, o eletrocardiograma passou a ser reconhecido como uma importante ferramenta de diagnóstico e investigação, fazendo com que Einthoven recebesse o Prêmio Nobel em 1924 pela descoberta do mecanismo do eletrocardiograma (110).

Apesar da sua interpretação ser considerada complexa – em virtude de necessitar da integração entre diversas áreas de conhecimento, como anatomia, eletrofisiologia, fisiopatologia, raciocínio diagnóstico e reconhecimento do padrão de alterações – a eletrocardiografia se tornou amplamente utilizada como exame complementar na prática clínica por refletir, através da atividade elétrica, características funcionais e estruturais cardíacas. Além de ser uma técnica não-invasiva, com alta reprodutibilidade, disponibilidade e possuir um custo relativamente baixo em comparação aos demais exames, o eletrocardiograma também auxilia no diagnóstico médico de diversos acometimentos, como arritmias, infarto agudo do miocárdio, sobrecargas atriais ou ventriculares, bloqueios de ramo, divisionais ou atrioventriculares, entre outros (111-113).

A partir do registro do eletrocardiograma, tradicionalmente realizado em doze derivações (seis periféricas e seis precordiais), pode-se avaliar as ondas, segmentos, intervalos e complexos do traçado, dentre os quais estão a onda P, o segmento e intervalo PR, o complexo QRS, segmento ST, o intervalo QT e QT corrigido (QTc), a onda T e a onda U, cujas formações obedecem a propagação do estímulo elétrico pelas estruturas cardíacas, observado na figura 6. Esse conjunto de deflexões, segmentos e intervalos são originados a partir do nodo sinusal, uma estrutura formada por um conjunto de células com capacidade de automatismo e que geram o impulso elétrico que será conduzido pelos átrios, formando a onda P, que representa a despolarização atrial. A partir disso, o estímulo chega até o nodo atrioventricular, sendo brevemente pausado e posteriormente distribuído pelo feixe de His e pelas fibras de Purkinje, gerando a despolarização ventricular, que é representado no eletrocardiograma pelo complexo QRS (resultante das ondas Q, R e S). Em seguida,

ocorre a repolarização ventricular no sentido do pericárdio para o endocárdio, gerando a representação da onda T (113-115).

O segmento ST, por sua vez, compreende o traçado do eletrocardiograma entre o complexo QRS e a onda T, normalmente se apresentando nivelado em relação à linha de base, que é determinada pelo segmento PR. O intervalo PR e o segmento PR se diferem entre si apenas pela inclusão ou não da onda P. O intervalo PR engloba o traçado do início da onda P até o início da onda Q, ao passo que o segmento PR se inicia ao final da onda P. O Intervalo QT, por sua vez, compreende a medida do início do QRS ao término da onda T e representa a duração total da atividade elétrica ventricular. Em função da sua variação de acordo com a frequência cardíaca, o intervalo QT pode ser corrigido, por exemplo, pela fórmula de Bazett que representa a razão entre o intervalo QT e a raiz quadrada do intervalo RR, e que é recomendada para variações de frequência cardíaca entre 60 e 90bpm. Por fim, a onda U – nem sempre presente no registro – pode estar associada à repolarização tardia das fibras de Purkinje, à repolarização demorada dos músculos papilares, à existência de potenciais residuais tardios do septo, entre outros fatores (113-115).

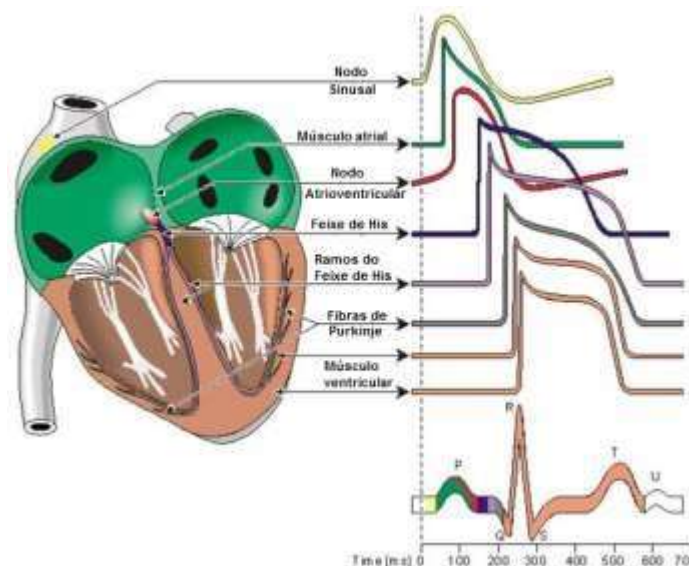


Figura 6. Propagação dos estímulos elétricos pelas estruturas cardíacas e seus respectivos potenciais de ação. À direita da imagem, observa-se a propagação do estímulo elétrico pelo nódo sinusal, percorrendo o nódo atrioventricular, o feixe de His e as fibras de Purkinje. À esquerda, observa-se a representação dos respectivos potenciais de ação das estruturas cardíacas, formando, em conjunto, o traçado do eletrocardiograma. Adaptado de: Tarvainen, 2006. (116)

A obesidade também está associada a alterações que podem ser identificadas a partir do registro eletrocardiográfico, como o desvio do eixo cardíaco, presença de

baixa voltagem, achatamento inespecífico da onda T (principalmente nas derivações que compreendem a parede inferolateral), aumento da incidência de critérios falso-positivos para infarto agudo do miocárdio na parede inferior, aumento do intervalo PR, aumento do intervalo QTc, aumento da sobrecarga atrial esquerda, e presença de infradesnivelamento do segmento ST. De acordo com Poirier e cols, quando essas alterações em indivíduos obesos culminam com hipertrofia ventricular esquerda aumenta-se o risco de morbimortalidade. Contudo, sugere-se que a efetiva perda de peso seja um fator contribuinte para a reversão dessas alterações (51).

2.5.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A VFC representa a variação fisiológica que ocorre batimento a batimento na frequência cardíaca, refletindo a atuação combinada do sistema nervoso simpático e parassimpático (117). Dessa forma, a VFC é um método para avaliação da modulação autonômica cardíaca considerado como uma medida de baixo custo, não invasiva, com fácil aquisição de dados e uma opção promissora para avaliação clínica e identificação de distúrbios associados a agravos à saúde (118). Sua análise é realizada por meio da variação da duração dos intervalos RR (i.e., intervalo entre ondas R subsequentes no eletrocardiograma), que são extraídos e formam o tacograma, conjunto de intervalos RR ao longo do tempo. A variação desses intervalos e sua projeção para o tacograma estão representados na figura 7.

O aumento dos parâmetros da VFC está associado ao funcionamento fisiológico do organismo e à sua adaptação, ao passo que a redução da VFC está associada a aumento do risco cardiovascular, a um pior prognóstico clínico e a aumento da mortalidade (117, 119). Valores reduzidos de VFC tem se demonstrado como um forte preditor de baixa sobrevida em pacientes com disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio prévio (118). Além disso, a disfunção autonômica está associada a diversas condições patológicas, como a hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemia (principalmente aumento de triglicerídeos e redução de HDL), presença de diabetes mellitus, IMC elevado e doenças cardiovasculares (119).

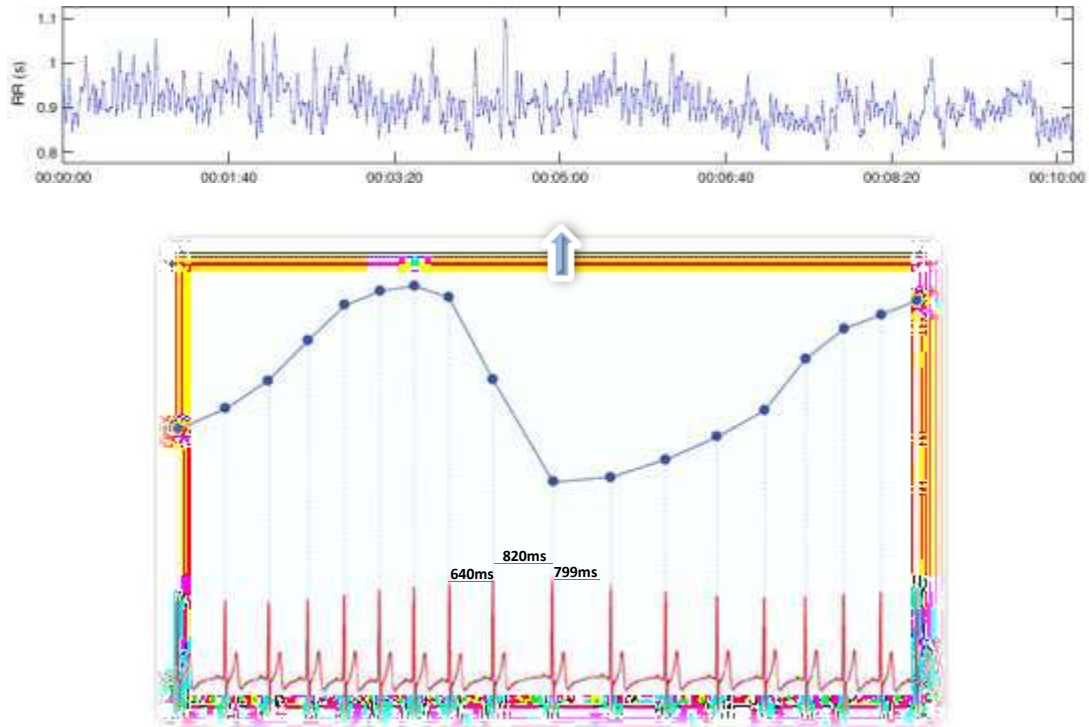


Figura 7. Representação esquemática da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Na parte inferior, esquematização da variação dos intervalos RR no traçado do eletrocardiograma e sua transposição para o tacograma, conjunto de intervalos RR ao longo do tempo, representado na parte superior da imagem.

A análise da VFC pode ser realizada a partir de métodos lineares e não lineares. Os métodos não lineares compreendem a análise de flutuações depuradas de tendências, a dimensão fractal, o expoente de Lyapunov e o expoente de Hurst, que apesar de estarem associados a maior grau de morbimortalidade, necessitam de um período mais longo (aproximadamente 1000 intervalos RR) de registro para análise (114). Já os métodos lineares, são subdivididos em dois grupos, os índices do domínio do tempo e da frequência, conforme representado no quadro 4.

Os índices no domínio do tempo, comumente, são os primeiros a serem calculados devido a maior facilidade de obtenção, já que são representados por cálculos matemáticos que avaliam a variação dos intervalos RR consecutivos ao longo do tempo. Dentre esses índices, além dos que foram citados no quadro 4, estão a interpolação triangular dos intervalos RR (TINN, do inglês *triangular interpolation of RR intervals*) que representa a largura da linha de base do histograma formado pela disposição dos intervalos RR registrados, e o índice triangular (do inglês, *RR triangular*

index) que representa o cálculo da integral da densidade desse histograma (formado pelo conjunto de intervalos RR) dividido por sua altura (120).

Os índices no domínio da frequência, por sua vez, são obtidos a partir de análises mais elaboradas, como por meio da transformada rápida de Fourier, um algoritmo matemático capaz de converter a VFC, proveniente do balanço autonômico, em faixas de frequência (121, 122). As faixas de frequência utilizadas para indivíduos humanos são a de ultra baixa frequência (0.0001-0.003 Hz), muita baixa frequência (0.003-0.04 Hz), baixa frequência (0.04-0.15 Hz) e alta frequência (0.15-0.4 Hz) (120, 123). Tanto no domínio da frequência quanto no domínio do tempo, os componentes gerados são associados a fatores e/ou processos biológicos específicos como a termorregulação, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, do sistema simpático e do sistema parassimpático (121).

Também é possível avaliar os índices geométricos da VFC, que derivam do *Plot de Poincaré*, um mapa de pontos em coordenadas cartesianas construído a partir dos valores dos intervalos RR obtidos. Cada ponto é representado no eixo x pelo intervalo RR normal precedente e, no eixo y pelo intervalo RR seguinte. A distribuição desses intervalos RR forma uma distribuição no formato de elipse, e as medidas dos eixos dessa elipse são utilizados para sua análise quantitativa, gerando os índices geométricos da VFC (125). Contudo, ainda existe uma divergência na literatura sobre sua classificação como índices lineares (pertencentes ao domínio do tempo) ou não lineares (114, 115).

Apesar dos índices da VFC e de suas respectivas interpretações estarem bem estabelecidos na literatura, ainda não há uma padronização de seus valores de referência. Em 1996, a Sociedade Europeia de Cardiologia (do inglês, *European Society of Cardiology*) e a Sociedade Norte-Americana de Marcapasso e Eletrofisiologia (do inglês, *North American Society of Pacing and Electrophysiology*) publicaram uma diretriz com a padronização de algumas medidas, interpretações fisiológicas e uso clínico da VFC. Contudo, alguns dos valores divulgados pela diretriz advieram de estudos com um pequeno tamanho amostral e, portanto, deveriam ser considerados apenas como uma estimativa. Além disso, os valores também não foram ajustados por sexo, idade e por fatores ambientais e deveriam ser interpretados como uma base para padronização de faixas de valores provenientes de futuros estudos fisiológicos e clínicos mais robustos (126).

ÍNDICES LINEARES - DOMÍNIO DO TEMPO

Nomenclatura	Interpretação
MNN (ms)	Média dos intervalos RR (do inglês, <i>mean of NN intervals</i>). Intervalos RR longos indicam uma FC mais reduzida.
SDNN (ms)	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo (do inglês, <i>standard deviation of all NN intervals</i>). Reflete a VFC de forma global (atuação simpática e parassimpática).
rMSSD (ms)	Raiz quadrada da média do quadrado da diferença entre intervalos RR normais consecutivos (do inglês, <i>the square root of the mean squared differences of successive NN intervals</i>). Reflete a atividade parassimpática.
NN50 (quant.)	Número de intervalos RR sucessivos que possuem diferença de duração maior que 50ms (do inglês, <i>the number of interval differences of successive NN intervals greater than 50ms</i>). Reflete a atividade parassimpática.
pNN50 (%)	Porcentagem de intervalos RR sucessivos que diferem mais do que 50ms (do inglês, <i>percentage of successive RR intervals that differ by more than 50ms</i>), obtido através da divisão do índice NN50 pelo número total de intervalos RR, refletindo também a atividade parassimpática.

ÍNDICES LINEARES - DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA

ULF (ms², Hz, %)	Componente de ultrabaixa frequência (do inglês, <i>ultra low frequency</i>): apresenta variação de 0 a 0,003 Hz, comumente não está presente nos resultados de VFC.
VLF (ms², Hz, %)	Componente de muita baixa frequência (do inglês, <i>very low frequency</i>): apresenta variação de 0,003 Hz a 0,04 Hz; está relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação ao tônus vasomotor periférico e à atividade parassimpática.
LF (ms², Hz, nu, %)	Componente de baixa frequência (do inglês, <i>low frequency</i>): apresenta variação de 0,04Hz a 0,15Hz representa a influência simpática e parassimpática, com predominância da atuação simpática.
HF (ms², Hz, nu, %)	Componente de alta frequência (do inglês, <i>high frequency</i>): apresenta variação de 0,15Hz a 0,4Hz representa a atividade parassimpática.
LF/HF	Índice simpatovagal ou razão LF(ms ²)/HF(ms ²) (do inglês <i>ratio of LF-to-HF power</i>), frequentemente utilizado para representar o balanço autonômico.
Total Power (ms²)	Reflete a VFC de uma forma global, equivalente ao conjunto dos componentes com frequência ≤0,4Hz. Recebe influência simpática e parassimpática.

ÍNDICES GEOMÉTRICOS

SD1	Desvio-padrão do semi-eixo menor do <i>Plot de Poincaré</i> , do inglês, <i>Poincaré plot standard deviation perpendicular the line of identity</i> . Representa a atividade parassimpática.
SD2	Desvio-padrão do semi-eixo maior do <i>Plot de Poincaré</i> do inglês, <i>Poincaré plot standard deviation along the line of identity</i> . Reflete a VFC global (ativação simpática e parassimpática).
SD1/SD2	Razão SD1/SD2 (do inglês, <i>ratio of SD1-to-SD2</i>), se assemelha ao índice simpatovagal.

Quadro 4. Interpretação dos índices do domínio do tempo, domínio da frequência e índices geométricos mais comumente utilizados na análise da VFC. Adaptado de: Young e Benton, 2018 (124).

Além disso, outra crítica a essa diretriz é a afirmação de que a VFC é uma ferramenta considerada aparentemente simples (do inglês, *seemingly simple tool*). Apesar da técnica ter se difundido principalmente devido aos dispositivos que fornecem uma mensuração automatizada da VFC, ela permanece sendo uma ferramenta que gera parâmetros complexos e que devem ser interpretados com cautela, a fim de se evitar conclusões e extrapolações incorretas dos dados (93). No entanto, mesmo em virtude das críticas e da ausência de valores de referência padronizados, a VFC perdura como um método amplamente associado à capacidade autorregulatória do organismo (tentativa de manter a homeostase) e à identificação precoce de alterações autonômicas e de aumento do risco cardiovascular (127-129). Inclusive, a VFC tem sido indicada como uma ferramenta de identificação de risco cardiovascular mesmo em indivíduos sem doenças cardiovasculares previamente conhecidas ou diagnosticadas (128, 130), tornando-se promissora para avaliação de indivíduos mesmo considerados saudáveis (129), como é o caso dos ObMS.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Demonstrar que a ObMS predispõe a alterações autonômicas.

3.2 Objetivos Específicos

- Estratificar os perfis antropométrico-metabólicos entre os funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia.
- Avaliar a prevalência de ObMS entre funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia.
- Avaliar a função autonômica entre os funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia.
- Comparar a função autonômica de ObMS com eutróficos metabolicamente saudáveis (EMS) e ObMNS.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

O presente estudo faz parte de um amplo projeto denominado “Avaliação de indicadores de estresse, composição corporal e perfil metabólico em funcionários de um hospital de referência em Cardiologia: contribuições para a qualidade de vida”, que foi intitulado como “Estudo da Saúde do Trabalhador” (ESAT). O ESAT e o presente estudo foram realizados conforme a metodologia recomendada para estudos observacionais: “Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia” (STROBE, do inglês *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). As principais características do presente estudo foram descritas no quadro 5.

Tipo de Estudo: Estudo observacional transversal

Local do Estudo: Instituto Nacional de Cardiologia (INC), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Período de Coleta de Dados: 25 de novembro de 2018 a 11 de março de 2020

Participantes: Funcionários do INC

Definição da Exposição: Obesidade Metabolicamente Saudável

Definição do Desfecho: Função Autonômica

Critérios de Inclusão: Ser funcionário do INC e possuir idade mínima de 18 anos

Critérios de Exclusão: Licença médica, cessão a outra unidade, ser gestante/lactante, possuir IMC < 18,5Kg/m² (baixo peso), possuir IMC entre 25-29,9Kg/m² (sobrepeso), história de pós-operatório recente, realizarem jejum por mais de 13h, não responderem ao contato da equipe em, no mínimo, três tentativas de contato ou ultrapassarem 2 meses para realização da abordagem do dia 2 (D2) da pesquisa.

Quadro 5. Caracterização metodológica do estudo “Avaliação do Perfil Autonômico em Obesos Metabolicamente Saudáveis”, projeto associado ao “Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT)”. IMC = Índice de Massa Corporal.

O presente estudo – estudo observacional transversal exploratório, com amostra de conveniência selecionada a partir do estudo ESAT - foi realizado através de dois momentos distintos de abordagem aos voluntários, denominados como dia 1

(D1) e dia 2 (D2). No D1 realizava-se a busca ativa dos voluntários, de forma consecutiva, com recrutamento em todos os andares do hospital (do térreo ao 12º andar). A estratégia utilizada para recrutamento foi percorrer um andar diferente do hospital em cada dia de coleta, objetivando reduzir vieses de seleção.

Durante a realização do D1, os voluntários que aceitavam participar do ESAT – após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – eram indagados por um avaliador da equipe ESAT – em forma de entrevista face a face – sobre as questões do formulário socioeconômico e demográfico “Informações Gerais”. Após o término do D1, o avaliador do ESAT marcava o dia e horário de preferência do voluntário para realização do D2, seguindo a recomendação do prazo de, no máximo, 2 meses entre a realização de D1 e D2. As avaliações do D2 eram realizadas sempre no período da manhã (7h-12h), conforme a disponibilidade do voluntário e da equipe interdisciplinar do ESAT, nos consultórios de Pesquisa Clínica do 5º andar do Instituto Nacional de Cardiologia, no setor de Ensino e Pesquisa.

As recomendações para a realização do D2 eram entregues, por escrito, por meio de um lembrete (conforme disposto no quadro 6) e explicadas ao término do D1 aos voluntários. Além disso, no dia anterior à realização do D2 o voluntário era lembrado, por mensagem de texto, do dia e horário marcado, do local onde as avaliações seriam realizadas e das recomendações necessárias.

Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT) - INC

Recomendações para a coleta de sangue e bioimpedância:

- Fazer 12h de jejum;
- Não estar no período menstrual (para mulheres);
- Evitar ingerir energético, álcool, chá, café e chimarrão na noite anterior ao exame;
- Evitar realizar exercícios físicos intensos na noite anterior ao exame.

Agradecemos pela sua participação!

Quadro 6. Lembrete de recomendações para a realização dos exames no D2 do Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT).

Todos os formulários de avaliação utilizados no D1 e no D2 estão detalhados no apêndice 1, no manual de procedimentos do ESAT, documento de autoria da nossa equipe de pesquisa e que explica como todas as avaliações são realizadas. Durante o D2 do ESAT eram realizadas a coleta de sangue para avaliação bioquímica, avaliação antropométrica, avaliação autonômica e preenchimento do formulário “clínico”, que serão descritos com maior abrangência a seguir.

4.2 Avaliação do perfil lipídico, glicêmico e inflamatório

A coleta de sangue foi realizada ao início do D2 no setor de coleta (térreo do INC) com recomendação de 12h de jejum. As amostras foram colhidas em tubos de plástico sem anticoagulante e com gel ativador de coágulo para dosagem sérica de glicose, triglicerídeos, colesterol total, colesterol de baixa densidade (LDL do inglês, *low density lipoprotein*), colesterol HDL e PCR. As análises bioquímicas foram realizadas pelo laboratório do hospital (sobreloja do Instituto Nacional de Cardiologia) posteriormente à coleta, com os métodos de hexoquinase (avaliação da glicemia), colorimétrico enzimático (avaliação de triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL), imunoensaio (avaliação de colesterol LDL) e ensaio imuno-turbidimétrico (avaliação da PCR). Os resultados impressos eram solicitados pela equipe de pesquisa no ambulatório adulto (térreo do Instituto Nacional de Cardiologia) e eram anexados ao conjunto de formulários de cada voluntário.

4.3 Avaliação Antropométrica

A estatura dos voluntários em metros (m) foi obtida através do estadiômetro acoplado à balança da marca Lider P-200C, Brasil. O peso em quilogramas (Kg) foi obtido através da bioimpedância octapolar segmentar direta multifrequencial InBody 720® (Biospace, Seoul, Coreia). O IMC foi calculado a partir da equação $IMC = \text{massa(Kg)}/\text{altura(m)}^2$ e foi classificado conforme as seguintes faixas: <18,5 kg/m² (baixo peso), 18,5-24,9 kg/m² (eutrófico), 25-29,9 kg/m² (sobrepeso) e ≥30 kg/m² (obesidade) (33, 131).

4.4 Estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos

A estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos foi realizada apenas após análise da função autonômica de todos os voluntários, a fim de manter o cegamento do estudo. Foram classificados como metabolicamente saudáveis os indivíduos que não possuíam nenhum dos critérios de síndrome metabólica da IDF excluindo a circunferência abdominal. Esses critérios são: (I) aumento da pressão arterial, definida como PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mm Hg, ou tratamento de hipertensão previamente diagnosticada; (II) redução do colesterol HDL, definido como < 40 mg/dL ($< 1,04$ mmol/L) em homens e < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) em mulheres, ou tratamento específico para dislipidemia; (III) aumento do nível de triglicerídeos, definido como ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,7$ mmol/L) ou tratamento específico para dislipidemia e (IV) aumento da glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ($\geq 5,6$ mmol/L) ou tratamento/diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2. Os voluntários que apresentaram um ou mais dos critérios da IDF, excluindo a circunferência abdominal, foram considerados como metabolicamente não saudáveis (132). Tais pontos de corte foram definidos seguindo também a proposta de harmonização dos critérios para definição de ObMS realizada em 2018 por Lavie e cols (76). Os dados relacionados a possuir doença crônica e fazer uso de medicamentos, utilizados como parte dos critérios para classificação do *status* metabolicamente saudável, foram obtidos por meio do preenchimento do formulário clínico (apêndice 1) através de entrevista face a face com o voluntário. Dessa forma, de acordo com os dados do IMC e a categorização em relação à descrição metabólica, os voluntários foram classificados em seis diferentes perfis antropométrico-metabólicos: EMS, eutrófico metabolicamente não saudável (EMNS), sobrepeso metabolicamente saudável (SbMS), sobrepeso metabolicamente não saudável (SbMNS), ObMS e ObMNS, conforme o quadro 7.

PERFIL ANTROPOMÉTRICO-METABÓLICO	DESCRIÇÃO ANTROPOMÉTRICA	DESCRIÇÃO METABÓLICA
EMS	IMC = 18,5-24,9Kg/m ²	Não possuir nenhum dos critérios de síndrome metabólica da IDF*
EMNS	IMC = 18,5-24,9Kg/m ²	Possuir pelo menos um dos critérios de síndrome metabólica da IDF*
SbMS	IMC = 25-29,9Kg/m ²	Não possuir nenhum dos critérios de síndrome metabólica da IDF*
SbMNS	IMC = 25-29,9Kg/m ²	Possuir pelo menos um dos critérios de síndrome metabólica da IDF*
ObMS	IMC ≥ 30Kg/m ²	Não possuir nenhum dos critérios de síndrome metabólica da IDF*
ObMNS	IMC ≥ 30Kg/m ²	Possuir pelo menos um dos critérios de síndrome metabólica da IDF*

Quadro 7. Quadro descritivo dos perfis antropométrico-metabólicos estratificados no presente estudo. EMS= eutrófico metabolicamente saudável; EMNS= Eutrófico metabolicamente não-saudável; SbMS= sobrepeso metabolicamente saudável; SbMNS= sobrepeso metabolicamente não-saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não-saudável. *Excetuando-se o componente de circunferência abdominal.

4.5 Avaliação Autonômica

A avaliação autonômica foi realizada em jejum de 12h conforme o protocolo esquematizado na figura 8. Os voluntários eram orientados a permanecer em decúbito dorsal com cabeceira elevada a 30 graus durante 15 minutos e, posteriormente, a assumir a posição de ortostase durante 3 minutos. Durante o tempo total de execução do protocolo (18 minutos) os voluntários eram monitorados pelo eletrocardiógrafo portátil ECGV6® (HW Sistemas, HeartWare Ltda) e pelo cardiofrequencímetro Polar® (V800) e tinham sua pressão arterial sistêmica aferida (Esfigmomanômetro Digital, G-Tech ®) ao início, aos 15 minutos e ao término da avaliação. A partir desse protocolo, foram realizados o eletrocardiograma, a avaliação da VFC, o TO e o THO. Todas essas avaliações ocorreram durante o período da manhã, no consultório de pesquisa clínica do setor de Ensino e Pesquisa (5º andar) do Instituto Nacional de Cardiologia, um ambiente silencioso e com temperatura controlada (20-23°C). Além disso, durante a avaliação, os indivíduos eram orientados a permanecerem em silêncio e em repouso, e se movimentar somente para ficar em ortostase após orientação do avaliador (ao término dos 15 minutos iniciais).

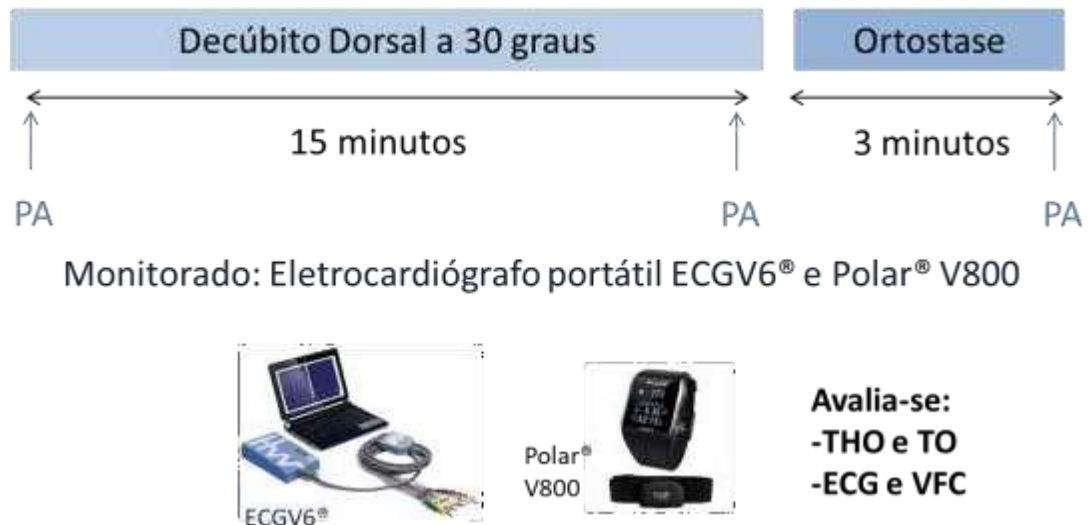


Figura 8. Protocolo para avaliação autonômica utilizado no Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT).

4.5.1 Registro e Avaliação Eletrocardiográfica

O eletrocardiograma foi registrado em seis derivações periféricas, três bipolares (DI, DII e DIII) e três unipolares (aVL, aVR e aVF), com o eletrocardiógrafo portátil digital ECGV6® (HW Sistemas, HeartWare Ltda). Os registros tiveram duração total de 18 minutos cada (15 minutos com o voluntário em decúbito dorsal seguidos de 3 minutos com o voluntário em ortostase) e foram armazenados de forma digital no computador do consultório de pesquisa clínica. Os parâmetros avaliados foram a frequência cardíaca (FC), amplitude e duração da onda P, duração do segmento e do intervalo PR, amplitude e duração da onda Q, amplitude e duração da onda R, amplitude e duração da onda S, duração do complexo QRS, amplitude da onda T, duração do intervalo QT e do intervalo QTc. O intervalo QTc foi obtido através da equação de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$), razão onde o numerador representa o intervalo QT, em milissegundos, e o denominador representa a raiz quadrada do intervalo entre duas ondas R consecutivas, em segundos. A duração das ondas, segmentos e intervalos foi representada em ms, enquanto a amplitude das ondas foi representada em mV. A análise dos parâmetros eletrocardiográficos foi realizada durante o período final de repouso através da derivação DII, com auxílio da função de análise do próprio software do eletrocardiógrafo portátil. Foram anotadas quaisquer interferências ou alterações presentes no eletrocardiograma durante sua realização e esses períodos foram descartados da análise.

4.5.2 Teste Ortostático

O TO – também denominado como Razão 30:15 ou Razão de Ewing – foi calculado imediatamente após o voluntário iniciar o período de ortostase, por meio da divisão entre o intervalo RR próximo ao 15º batimento (correspondente à taquicardia máxima) e o intervalo RR próximo ao 30º batimento (correspondente à bradicardia máxima), avaliados através da derivação DII do eletrocardiograma. O resultado considerado como normal para essa divisão deve ser, no mínimo, 1,04 (i.e., valores maiores ou iguais a 1,04 foram considerados normais, enquanto valores inferiores a 1,04 foram considerados alterados), conforme ilustrado na figura 9 (18, 109).

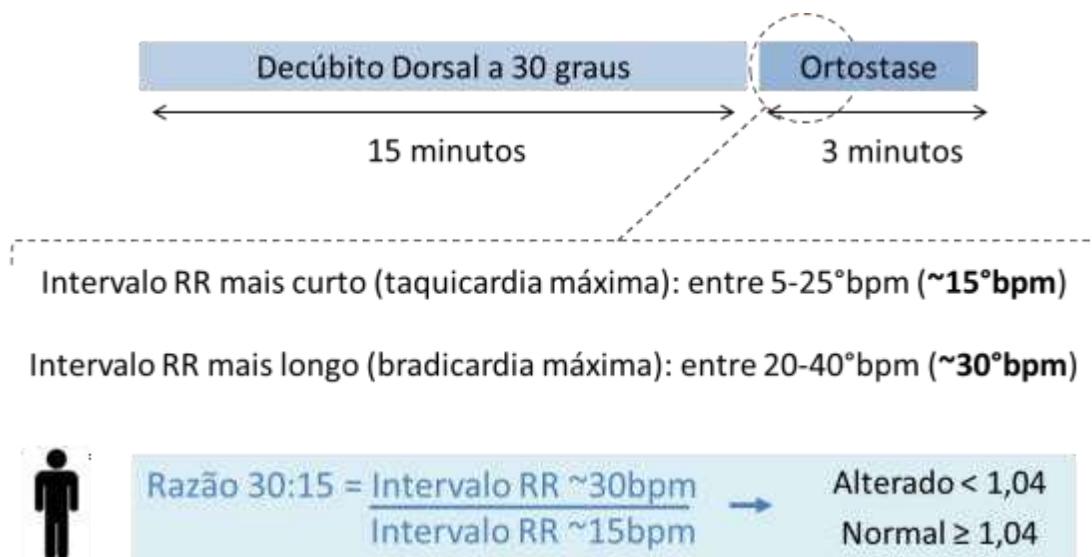


Figura 9. Esquema representativo da aferição da razão 30:15 (Teste Ortostático).

4.5.3 Teste de Hipotensão Ortostática

O THO – também denominado como Teste de Hipotensão Postural – foi realizado a partir da variação (delta) entre a aferição da pressão arterial ao término do período de repouso (PS_{T15}) e após três minutos de ortostase (PS_{T18}). Foram consideradas medidas alteradas: a redução da PAS ≥ 20 mmHg e/ou redução da PAD ≥ 10 mmHg, enquanto a redução da PAS entre 10-19 mmHg e/ou PAD entre 5-9 mmHg foram consideradas limítrofe (109, 133, 134). A pressão arterial, em todos os momentos do protocolo e em todos os voluntários, foi aferida utilizando o Esfigmomanômetro Digital MA100, G-Tech®, Onbo Electronic (Shenzhen) Co, LTD, China, que foi aprovado pela portaria n.º 0032, de 17 de janeiro de 2011 do Instituto

Nacional De Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). Como forma complementar à avaliação, perguntou-se ao voluntário ao final do período de ortostase sobre a ocorrência de sintomas relacionados à hipotensão ortostática como tontura, distúrbios visuais ou pré-síncope (109).

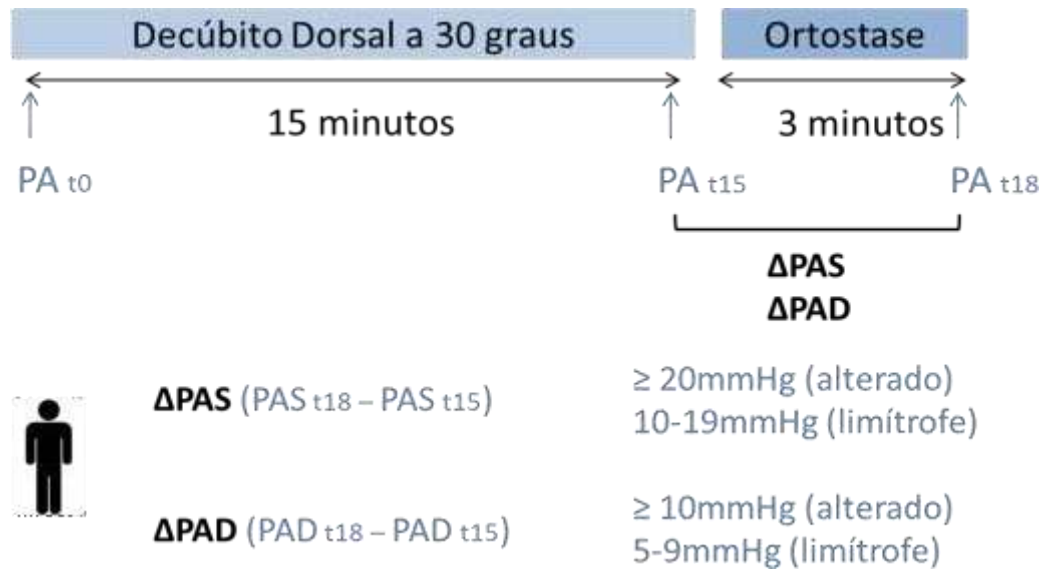


Figura 10. Esquema representativo da aferição do THO.

Pa_{t0}= Pressão arterial no início do protocolo (início do período de repouso em decúbito dorsal). Pa_{t15}= pressão arterial no tempo 15 minutos (término do período de repouso, imediatamente antes da ortostase); Pa_{t18}= pressão arterial no tempo 18 minutos (3 minutos após assumir posição ortostática); PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica.

4.5.3.1 Aferição da Pressão Arterial e Obtenção do Duplo Produto

A pressão arterial dos voluntários foi aferida utilizando o Esfigmomanômetro Digital (MA100, G-Tech®, Onbo Electronic, China). O manguito adequado para cada voluntário foi selecionado considerando a circunferência do braço no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, e posicionado 2-3 cm acima da fossa cubital, no membro superior direito. Todos os voluntários estavam em jejum de 12h (conforme as recomendações expostas previamente no quadro 6), não haviam praticado exercícios físicos nos 60 minutos precedentes à aferição, não haviam fumado nos 30 minutos precedentes à aferição e não estavam com a bexiga cheia, seguindo as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. A pressão arterial foi aferida no membro superior direito de todos os voluntários em três momentos distintos: tempo 0 e tempo 15 com o voluntário em decúbito dorsal e pernas descruzadas, e no tempo 18 com o voluntário em ortostase, conforme o protocolo

ilustrado anteriormente na figura 8. Foi solicitado ao voluntário que permanecesse em silêncio durante a aferição (135). Após aferição, os valores de PAS e PAD foram anotados no formulário “clínico”. Além disso, os valores de PAS (em mmHg) foram multiplicados com o valor da frequência cardíaca (em bpm), ambos no tempo 15 (final do repouso), para obtenção do duplo produto (136).

4.5.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os intervalos RR que foram obtidos pelo cardiofrequencímetro Polar V800® foram utilizados para análise da VFC através do software Kubios® (v. 2.2, UEF, Finlândia). Os índices da VFC no domínio da frequência (índices lineares) foram analisados pelo método da Transformada Rápida de Fourier, e compreendem os seguintes índices: *Total Power*, VLF, LF, HF e LF/HF. O índice Total Power foi expresso em ms^2 . O índice LF/HF foi calculado a partir da divisão dos componentes LF e HF, ambos em ms^2 . Já os demais índices, VLF, LF e HF foram expressos em três unidades de medidas, ms^2 , Hz e %. Por fim, os índices LF e HF também passaram por correção – sendo expressos em n.u. – para retirar a influência do componente VLF. No domínio do tempo (índices lineares), os índices avaliados foram MNN (ms), SDNN (ms), rMSSD (ms), NN50 (quant.), pNN50 (%), RR *triangular index* (ms) e TINN (ms). Além disso, também foram avaliados os parâmetros não lineares do *Plot* de Poincaré, representados pelos índices SD1 (ms), SD2 (ms) e a razão SD1/SD2. O período do tacograma que foi considerado para análise possuía duração de aproximadamente 10 minutos e estava livre de interferências, que eram checadas conforme o traçado na derivação DII do eletrocardiograma (120, 137, 138).

4.6 Cegamento

A fim de se obter o cegamento das análises e a redução de vieses no estudo, os resultados da avaliação autonômica foram analisados previamente à classificação dos perfis antropométrico-metabólicos. Dessa forma, os registros obtidos da avaliação autonômica eram decodificados com números e eram analisados antes da divisão e classificação dos perfis antropométrico-metabólicos.

4.7 Tabulação de Dados

Todos os dados obtidos durante o estudo foram coletados através de formulários físicos (em papel) pelos avaliadores da equipe ESAT e, posteriormente, inseridos em uma plataforma para coleta, gerenciamento e disseminação de dados de pesquisas (REDCap, do inglês *Research Electronic Data Capture*). O processo de tabulação sofreu dupla verificação para correção de erros e aumento da acurácia dos dados. Dessa forma, o primeiro avaliador transferia os dados dos formulários físicos para o REDCap e o segundo avaliador checava se as informações já inseridas na plataforma correspondiam com as que estavam registradas no formulário físico, corrigindo eventuais erros de tabulação.

4.8 Aprovação Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INC (CAAE: 78425617.6.00005272 / Parecer CEP INC: 2.934.106) e conduzido de acordo com a declaração de Helsinki, revisada em 2013. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o TCLE antes da sua participação.

4.9 Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão para as variáveis contínuas e como número (percentual) para as variáveis categóricas. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis. A comparação entre os grupos EMS, ObMS e ObMNS foi feita a partir do *One-way* ANOVA com pós-teste Sidak para as variáveis com distribuição normal, e a partir do Kruskal Wallis com pós-teste de Dunns para as variáveis com distribuição não normal. A análise das variáveis categóricas foi realizada com o teste exato de Fisher. A análise de variância entre as aferições de pressão arterial ao longo do protocolo de avaliação autonômica foi feita com Two Way ANOVA de medidas repetidas e pós teste de Tuckey. As variáveis bioquímicas e da avaliação autonômica foram analisadas também com regressão linear ajustada por sexo e idade. O nível de significância foi estabelecido como $P < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software de estatística e ciência de dados STATA 14 (Stata Corp USA), e os gráficos foram elaborados

utilizando-se o software GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

5. RESULTADOS

5.1 Recrutamento

Foram recrutados, ao total, 241 voluntários no período entre 25 de novembro de 2018 a 11 de março de 2020. Desses, 11 recusaram a participar e 230 consentiram, preenchendo o TCLE e participando integralmente do D1. Previamente à realização do D2, 9 voluntários decidiram não continuar mais no estudo, sendo contabilizados como desistências. Além disso, 17 voluntários foram excluídos antes de realizarem o D2 devido aos seguintes motivos: gestação (N=1), transferência de local de trabalho para outra unidade (N=6), não responderam à equipe para marcação do D2 após, no mínimo, três tentativas de contato (N=7), licença médica (N=1) e D2 não realizado devido à interrupção das atividades em decorrência da pandemia do SARS-CoV-2 (N=2). O D2 foi realizado integralmente com 204 voluntários, porém, quatro foram excluídos devido aos seguintes aspectos: realização de aproximadamente 20h de jejum (N=1), pós-operatório recente de cirurgia bariátrica (N=1) e possuir baixo peso (i.e., $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) na avaliação antropométrica (N=2). Os 200 voluntários restantes foram classificados nos seis diferentes perfis antropométrico-metabólicos: EMS, EMNS, SbMS, SbmNS, ObMS e ObMNS. Para o presente estudo, foram selecionados para comparação apenas os voluntários dos grupos EMS, ObMS e ObMNS, conforme esquematizado na figura 11.

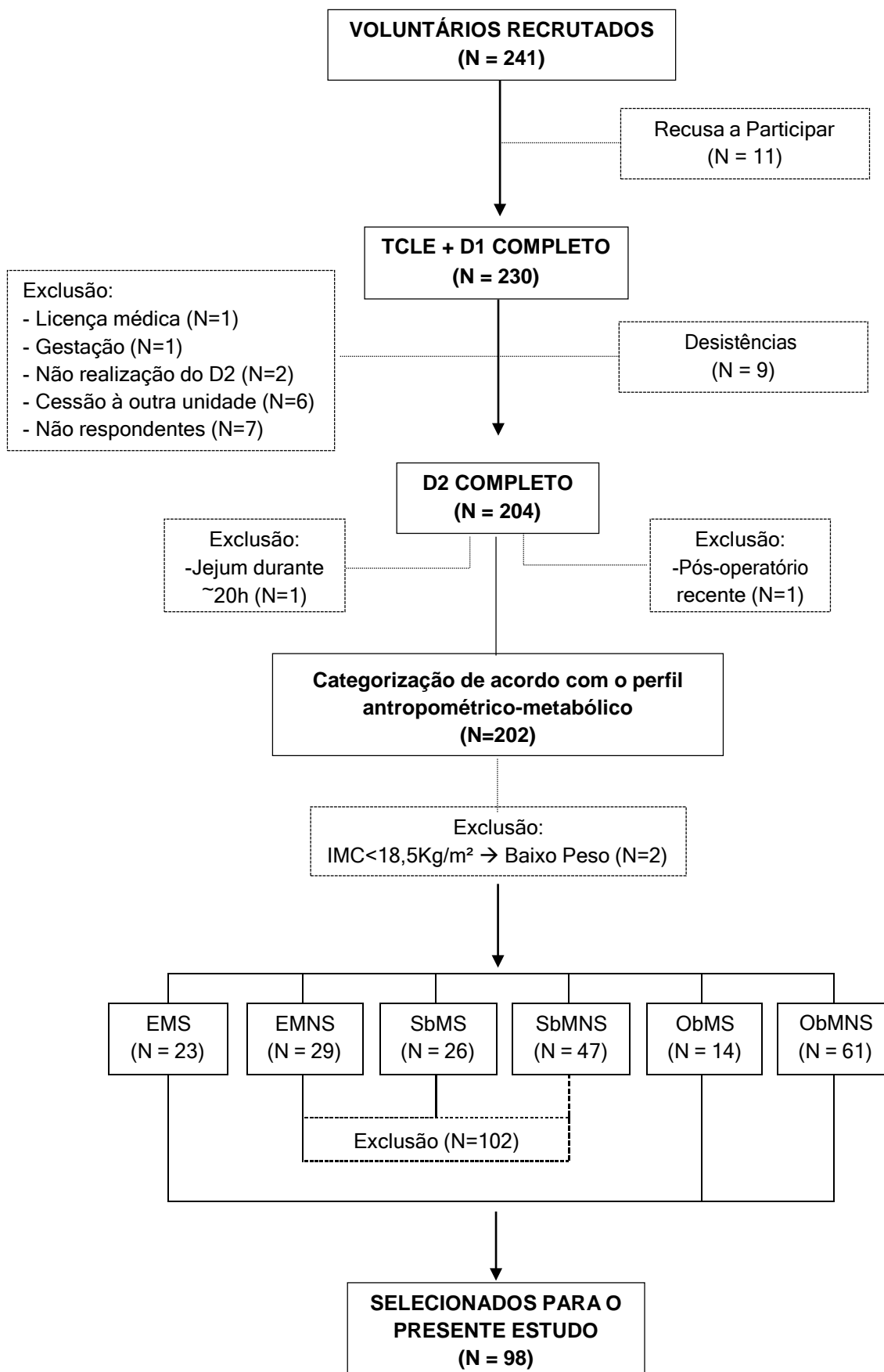


Figura 11: Fluxograma do Estudo. Recrutamento dos voluntários no Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT) e sua categorização conforme o perfil antropométrico-metabólico.

5.2 Prevalência de Obesidade

A distribuição percentual dos 200 voluntários recrutados pelo ESAT e seus respectivos perfis antropométrico-metabólicos estão apresentados na figura 12. Nota-se que, a prevalência de obesidade entre os funcionários recrutados é de 38%, correspondendo a 75 indivíduos, sendo que desses, apenas 14 (7%) são obesos metabolicamente saudáveis e 61 (31%) são considerados obesos metabolicamente não saudáveis. Os grupos EMS, ObMS e ObMNS representam 98 (49%) da amostra do ESAT e serão detalhados com maior abrangência a seguir.

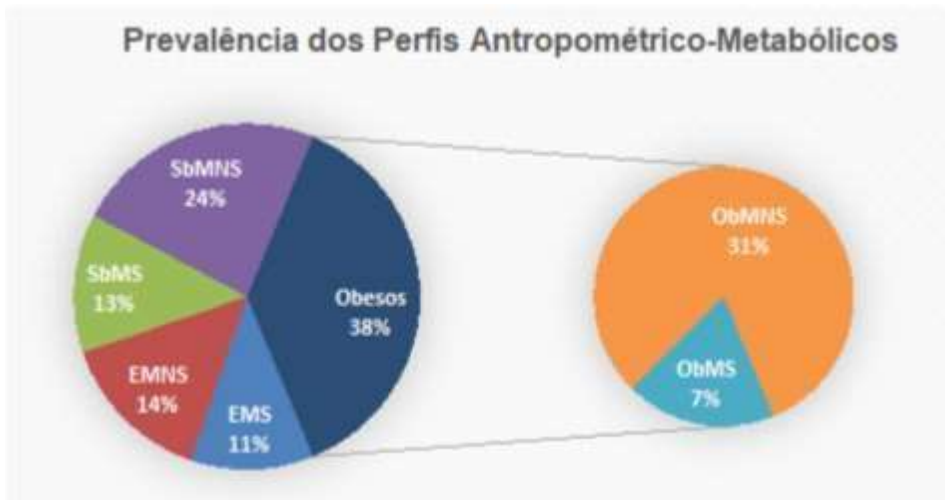


Figura 12. Prevalência dos perfis antropométrico-metabólicos na amostra de 200 voluntários recrutados no Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT). EMS= eutrófico metabolicamente saudável; EMNS= eutrófico metabolicamente não saudável; SbMS= sobrepeso metabolicamente saudável; SbMNS= sobrepeso metabolicamente não saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável.

5.3 Dados Descritivos

Os dados descritivos da amostra total do presente estudo (N=98) e separada por perfil antropométrico-metabólico (EMS=23, ObMS=14 e ObMNS=61) estão dispostos na tabela 1. A média de idade da amostra total foi de 44 anos e IMC de 32 Kg/m², aproximadamente. A maioria dos voluntários é do sexo feminino (65,3%).

Tabela 1: Dados descritivos dos voluntários do estudo.

VARIÁVEL	EMS (N=23) Média ± DP ou N (%)	ObMS (N=14) Média ± DP ou N (%)	ObMNS (N=61) Média ± DP ou N (%)	Total (N= 98) Média ± DP ou N (%)
Idade (anos)	40,2 ± 12,2	46,2 ± 8,8	44,7 ± 10,9	43,8 ± 11,1
Sexo N (%)				
Feminino	15 (23,4%)	9 (14,1%)	40 (62,5%)	64 (65,3%)
Masculino	8 (23,5%)	5 (14,7%)	21 (61,8%)	34 (34,7%)
Peso (Kg)	63,2 ± 10,9	91,5 ± 12,4 ****	94,3 ± 16,5 ****	86,6 ± 19,6
Estatura (cm)	1,66 ± 0,1	1,64 ± 0,1	1,64 ± 0,1	1,64 ± 0,1
IMC (Kg/m ²)	22,7 ± 1,3	33,5 ± 2,8 ****	34,7 ± 4,2 ****	31,7 ± 6,2

EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável; IMC= índice de massa corporal. Vs. EMS: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001. Vs. ObMNS: †P<0,05; ††P<0,01; †††P<0,001; ††††P<0,0001.

5.4 Parâmetros Bioquímicos

Tabela 2. Comparação dos parâmetros bioquímicos entre os grupos EMS, ObMS e ObMNS

VARIÁVEL	EMS (N=23) Média ± DP ou N (%)	ObMS (N=14) Média ± DP ou N (%)	ObMNS (N=61) Média ± DP ou N (%)
Glicose (mg/dL)	84,5 ± 7,3	87,9 ± 4,7	99,9 ± 29,4 ***
Triglicerídeos (mg/dL)	74,9 ± 25,4	97,4 ± 34,3 ††	156,3 ± 93,6 ****
Colesterol LDL (mg/dL)	116,8 ± 31,9	140,6 ± 40,8 *	129,0 ± 31,8 *
Colesterol HDL (mg/dL)	67,0 ± 16,7	57,5 ± 9,3 †††	46,3 ± 11,4 ****
Colesterol Total (mg/dL)	181,5 ± 30,7	198,1 ± 42,4	188,8 ± 38,4
Proteína C Reativa (mg/dL)	0,2 ± 0,4	0,3 ± 0,2 *	0,6 ± 0,7 ****

EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável; Análise com Kruskal Wallis e pós-teste de Dunn's. Vs. EMS: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001. Vs. ObMNS: †P<0,05; ††P<0,01; †††P<0,001; ††††P<0,0001.

A tabela 2 apresenta os parâmetros bioquímicos (glicose, lipidograma e proteína C reativa), e suas respectivas comparações entre os grupos EMS, ObMS e ObMNS. Em comparação aos EMS, os indivíduos ObMNS possuem maiores níveis séricos de glicose (P=0,0002), triglicerídeos (P=0,00001), colesterol LDL (P=0,04) e

PCR (P=0,00001), e menor nível de colesterol HDL (P=0,00001). Os ObMS, comparados aos ObMNS, possuem maior nível de HDL (P=0,0006) e menor nível de triglicerídeos (P=0,007). No entanto, em comparação aos EMS, os ObMS apresentam valores maiores de colesterol LDL (P=0,01) e PCR (P=0,03). Não houve diferença estatística significativa na comparação da dosagem de colesterol total entre os grupos.

5.5 Parâmetros Eletrocardiográficos

Tabela 3: Comparação dos parâmetros eletrocardiográficos entre os perfis EMS, ObMS e ObMNS

VARIÁVEL	EMS (N=23) Média ± DP	ObMS (N=14) Média ± DP	ObMNS (N=61) Média ± DP
Frequência Cardíaca (bpm)	62,2 ± 9,3	58,6 ± 6,8 ††	66,4 ± 8,4
Amplitude da onda P (mV)	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,5
Duração da onda P (ms)	103,3 ± 8,8	108,5 ± 9,5	105,1 ± 12,6
Amplitude da onda Q (mV)	-0,4 ± 0,4	-0,7 ± 0,5	-0,7 ± 0,7
Duração da onda Q (ms)	26,4 ± 19,4	27,0 ± 16,9 †	39,1 ± 20,4 **
Amplitude da onda R (mV)	12,9 ± 4,0	12,2 ± 2,9	12,3 ± 4,3
Duração da onda R (ms)	52,8 ± 13,8	57,4 ± 11,7	55,3 ± 13,4
Amplitude da onda S (mV)	-1,8 ± 2,0	-1,3 ± 1,2	-1,7 ± 2,0
Duração da onda S (ms)	34,8 ± 18,0	29,0 ± 13,1	28,8 ± 16,2
Amplitude da onda T (mV)	3,9 ± 1,4	3,7 ± 1,0	3,5 ± 1,4
Duração do complexo QRS (ms)	82,9 ± 13,7	84,5 ± 23,9	84,3 ± 14,5
Duração do Intervalo QT (ms)	402,7 ± 28,6	421,4 ± 23,9 *††	403,1 ± 30,7
Duração do Intervalo QTc (ms)	407,6 ± 21,7	415,3 ± 22,2	421,9 ± 22,8 *
Duração do Intervalo PR (ms)	160,2 ± 21,4	156,0 ± 19,8	165,6 ± 40,8
Duração do Segmento PR (ms)	56,6 ± 19,9	47,4 ± 19,8	55,6 ± 20,8

EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável; QTc= QT corrigido pela fórmula de Bazett (QTc=QT/√RR). Análise com One Way ANOVA e pós-teste de Sidak ou Kruskal Wallis e pós-teste de Dunn's. Vs. EMS: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; ****P<0,0001. Vs. ObMNS: †P<0,05; ††P<0,01; †††P<0,001; ††††P<0,0001.

A tabela 3 apresenta a comparação entre os parâmetros eletrocardiográficos dos grupos EMS, ObMS e ObMNS. O grupo ObMS apresentou FC mais reduzida

($P=0,007$) do que o ObMNS. A duração da onda Q foi maior no grupo ObMNS quando comparado ao EMS ($P=0,008$) e ao ObMS ($P=0,04$). A duração do intervalo QT foi maior no grupo ObMS em comparação ao EMS ($P=0,02$) e ao ObMNS ($P=0,007$), contudo, após ajuste pela frequência cardíaca através da fórmula de Bazett (QTc) apenas o grupo ObMNS apresentou maior nível ($P=0,03$) em comparação ao EMS. Os demais parâmetros do eletrocardiograma não apresentaram diferença estatística significativa.

5.6 Teste Ortostático e Teste de Hipotensão Ortostática

Na avaliação da razão 30:15 os perfis EMS, ObMS e ObMNS apresentaram, respectivamente, taxas de alteração de 7 (30,4%) vs. 7 (53,8%) vs. 17 (29,3%) ($P=0,245$), conforme demonstrado na figura 13, gráfico A. As prevalências de alteração no THO foram apresentadas também na figura 13, no gráfico B e C. Apenas 1 (1,64%) do grupo ObMNS apresentou alteração (≥ 20 mmHg de redução) na pressão sistólica (gráfico B) e apenas 2 (3,28%) apresentaram alteração (≥ 10 mmHg de redução) na pressão diastólica (gráfico C), sem diferença significativa ($P=1,000$). A alteração limítrofe na pressão sistólica (10-19 mmHg de redução) não foi apresentada por nenhum dos três perfis, enquanto, a alteração limítrofe na pressão diastólica (5-9 mmHg de redução) foi apresentada por 1 (4,35%) do grupo EMS, por nenhum voluntário do grupo ObMS e por 1 (1,64%) do grupo ObMNS, sem diferença significativa ($P=0,856$).

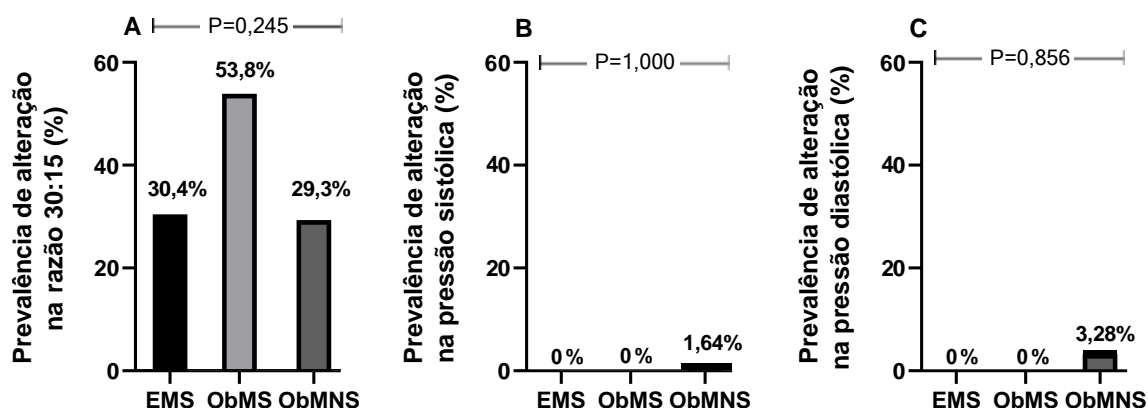


Figura 13: Prevalência de alteração nos testes autonômicos. Prevalência de alteração na razão 30:15 (teste ortostático) em A, e prevalência de alteração na pressão sistólica (em B) e diastólica (em C) no teste de hipotensão ortostática. Análise realizada com teste exato de Fisher. EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável.

5.7 Duplo Produto e Variação Pressórica

A avaliação do trabalho cardíaco nos grupos EMS, ObMS e ObMNS foi feita por meio do duplo produto, apresentado na figura 14. Os indivíduos ObMNS apresentam maior duplo produto ($8497,7 \pm 1479,4$ mmHg.bpm) do que os EMS ($7094,1 \pm 1272,4$ mmHg.bpm) e os ObMS ($6997,1 \pm 981,4$ mmHg.bpm).

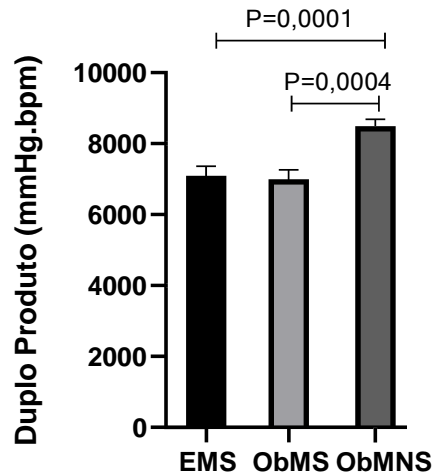


Figura 14: Comparação do duplo produto entre os três diferentes perfis antropométrico-metabólicos: EMS, ObMS e ObMNS. Análise com Kruskal Wallis e pós-teste de Dunn's. EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável.

A variação da PAS e PAD durante o protocolo de avaliação da função autonômica está demonstrada na figura 15 (Gráfico A e B). No tempo zero, que representa o início do repouso, a PAS do grupo ObMNS ($131,0 \pm 16,2$ mmHg) foi maior do que o grupo EMS ($116,6 \pm 10,0$ mmHg) e ObMS ($119,6 \pm 11,6$ mmHg). O que se repete ao final do período de repouso, no tempo 15, onde o grupo ObMNS ($127,8 \pm 15,8$ mmHg) apresenta também nível maior de PAS do que o ObMS ($119,1 \pm 6,4$ mmHg) e o EMS ($114,0 \pm 9,9$ mmHg). Já ao final do período de ortostase (tempo 18), o ObMNS apresenta elevação da PAS ($133,1 \pm 16,9$ mmHg), assim como o ObMS ($126,7 \pm 10,6$ mmHg), quando comparados aos EMS ($116,2 \pm 9,3$ mmHg). Já na PAD, os ObMS não apresentam nenhuma alteração significativa em relação aos demais grupos. Comparados aos EMS e aos ObMS, os ObMNS apresentam maior nível de PAD no tempo 0 ($75,7 \pm 7,5$ vs. $75,6 \pm 6,5$ vs. $83,8 \pm 10,9$ mmHg, respectivamente), assim como no tempo 15 ($72,2 \pm 6,7$ vs. $76,6 \pm 4,7$ vs. $83,3 \pm 10,4$ mmHg, respectivamente). Já no tempo 18, apenas os ObMNS apresentam aumento significativo ($90,1 \pm 10,9$ mmHg) na PAD em comparação aos EMS ($78,4 \pm 7,8$ mmHg).

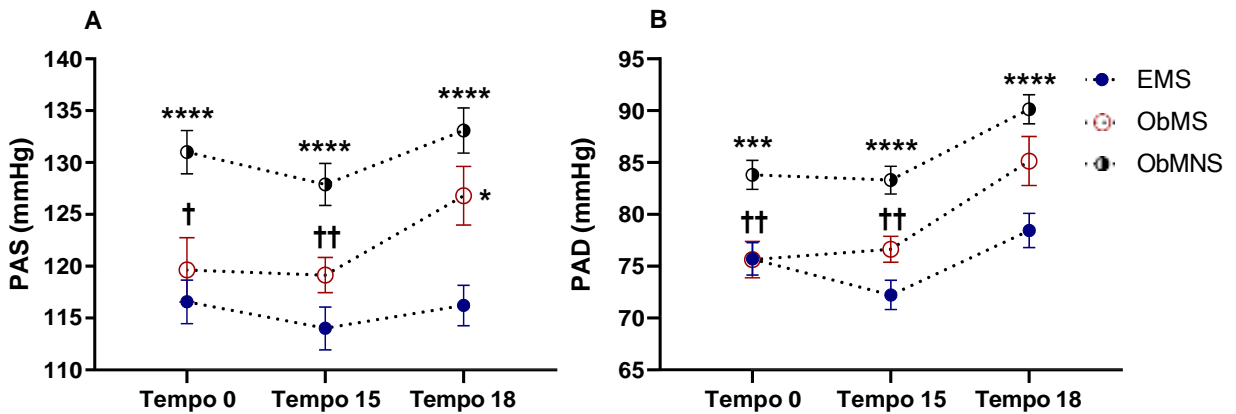


Figura 15: Variação da pressão arterial durante o protocolo. Variação da pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), em A, e da pressão arterial diastólica (PAD, mmHg), em B, ao longo do protocolo de avaliação autônoma nos tempos 0 (início do repouso), 15 (final do repouso) e 18 (final da ortostase). Análise com *Two Way ANOVA* e pós-teste de Tuckey. Vs. EMS: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$. Vs. ObMNS: † $P < 0,05$; †† $P < 0,01$; ††† $P < 0,001$; †††† $P < 0,0001$.

5.8 Parâmetros da VFC

Os resultados da comparação dos parâmetros da VFC entre os grupos EMS, ObMS e ObMNS estão dispostos na tabela 4. No domínio do tempo, os ObMNS apresentam médias inferiores do SDNN ($P=0,02$), rMSSD ($P=0,008$), NN50 ($P=0,03$), pNN50 ($P=0,03$) e RR *triangular index* ($P=0,01$) em comparação aos EMS. De forma semelhante, em comparação aos ObMS, os ObMNS também apresentam níveis reduzidos dos índices MNN ($P=0,04$), SDNN ($P=0,003$), rMSSD ($P=0,02$), NN50 ($P=0,03$) e pNN50 ($P=0,02$).

No domínio da frequência, os ObMNS possuem maior VLF (%) ($P=0,04$) do que os EMS. Além disso, há também maior nível ($P=0,002$) do *total power* no grupo ObMS em comparação aos ObMNS, enquanto os ObMNS apresentam redução ($P=0,02$) desse índice ao serem comparados aos EMS. Nos índices não lineares, nota-se maior nível do índice SD2 ($P=0,002$) no grupo ObMS quando comparado ao ObMNS, já os ObMNS apresentam níveis reduzidos no SD1 em comparação aos EMS ($P=0,008$) e aos ObMS ($P=0,02$). Na razão SD1/SD2, o grupo ObMNS apresenta menor média ($P=0,01$) apenas quando comparado aos EMS.

Os índices VLF (ms^2), LF (ms^2) e HF (ms^2) estão apresentados nos gráficos A, B e C da figura 16, respectivamente. Os indivíduos ObMS possuem maior índice VLF ($1628,9 \pm 905,5 ms^2$) do que os grupos EMS ($952,5 \pm 584,1 ms^2$) e ObMNS ($936,6 \pm 882,8 ms^2$). De forma semelhante, os ObMS também apresentam maior HF ($1899,7 \pm 2648,7 ms^2$) em comparação aos EMS ($1534,4 \pm 1606,2 ms^2$) e ObMNS ($718,7 \pm 830,4$

ms²). No índice LF, o grupo ObMS (1632,6 ± 1847,5 ms²) apresenta maior nível apenas quando comparado ao ObMNS (709,6 ± 850,9 ms²), mas não ao EMS (947,7 ± 905,7 ms²).

Tabela 4: Comparação dos parâmetros da VFC entre os perfis EMS, ObMS e ObMNS.

VARIÁVEL	EMS (N=23) Média ± DP	ObMS (N=14) Média ± DP	ObMNS (N=61) Média ± DP
ÍNDICES LINEARES			
Domínio do Tempo			
MNN (ms)	985,3 ± 146,3	1005,7 ± 98,7 †	915,5 ± 119,4
SDNN (ms)	58,9 ± 23,6	68,8 ± 29,2 ††	47,7 ± 20,9 *
rMSSD (ms)	59,7 ± 35,4	61,0 ± 39,6 †	38,9 ± 21,9 **
NN50 (quantidade)	145,6 ± 107,1	154,6 ± 110,8 †	102,0 ± 100,8 *
pNN50 (%)	28,2 ± 23,4	29,8 ± 21,3 †	18,4 ± 18,0 *
RR <i>triangular index</i>	14371,9 ± 4339,5	14618,9 ± 7127,7	12242,6 ± 4899,6 *
TINN (ms)	167,5 ± 115,6	172,5 ± 82,3	171,8 ± 9,1
Domínio da Frequência			
VLF (Hz)	0,009 ± 0,008	0,01 ± 0,01	0,008 ± 0,006
VLF (%)	35,4 ± 18,8	43,0 ± 17,6	42,6 ± 17,5 *
LF (Hz)	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,03	0,07 ± 0,03
LF (%)	27,1 ± 11,4	29,2 ± 11,2	28,0 ± 12,4
LF (nu)	44,7 ± 18,9	52,9 ± 18,2	50,5 ± 18,4
HF (Hz)	0,24 ± 0,05	0,25 ± 0,06	0,2 ± 0,06
HF (%)	37,4 ± 20,0	27,7 ± 14,9	29,3 ± 15,3
HF (nu)	55,12 ± 18,89	47,0 ± 18,1	49,3 ± 18,4
<i>Total Power</i> (ms ²)	3438,3 ± 2662,3	5163,2 ± 4743,8 ††	2366,6 ± 2189,7 *
Índice Simpatovagal (LF/HF)	1,05 ± 0,77	1,66 ± 1,75	1,52 ± 1,61
ÍNDICES NÃO LINEARES			
SD1 (ms)	42,3 ± 25,1	43,2 ± 28,0 †	27,6 ± 15,5 **
SD2 (ms)	70,7 ± 25,6	86,7 ± 32,0 ††	60,9 ± 26,5
Razão SD1/SD2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1 *

EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável. Análise com One Way ANOVA e pós-teste de Sidak ou Kruskal Wallis

e pós-teste de Dunn's. Vs. EMS: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; **** $P < 0,0001$. Vs. ObMNS: † $P < 0,05$; †† $P < 0,01$; ††† $P < 0,001$; †††† $P < 0,0001$.

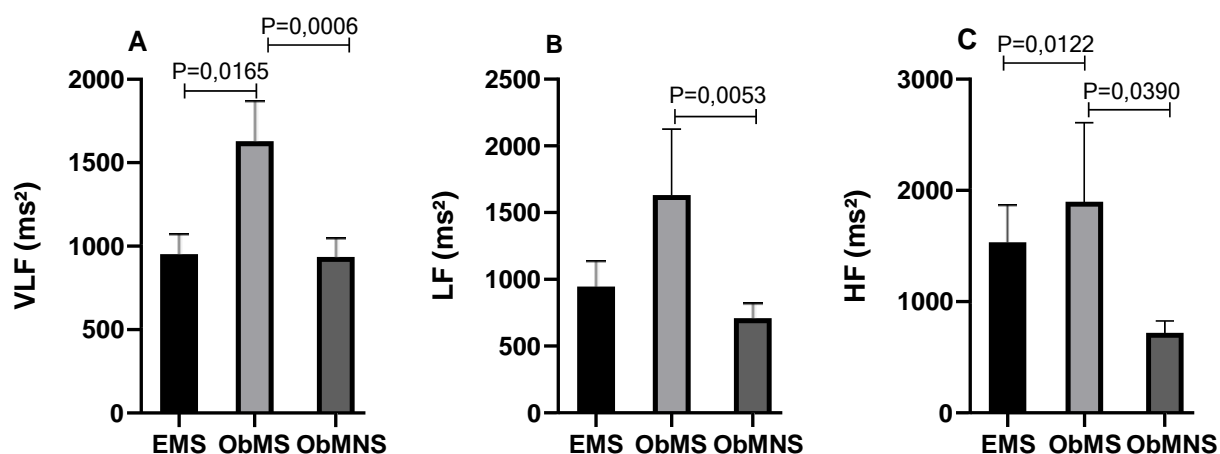


Figura 16: Parâmetros do domínio da frequência da VFC: *very low frequency* (VLF) em A, *low frequency* (LF) em B, e *high frequency* (HF) em C, todos em milissegundos ao quadrado (ms²). Análise com Kruskal Wallis e pós-teste de Dunn's. EMS= eutrófico metabolicamente saudável; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável.

5.9 Associação das variáveis autonômicas com os perfis antropométrico-metabólicos

A associação (ajustada por sexo e idade) das variáveis bioquímicas, variáveis dos testes autonômicos e duplo produto, variáveis eletrocardiográficas, e variáveis da VFC com os perfis antropométrico-metabólicos estão disponíveis nas tabelas 5, 6, 7 e 8, respectivamente. Na tabela 5, o colesterol HDL ($\beta = -10,70$; $P = 0,009$) está independentemente associado ao perfil ObMS. Em contrapartida, além do colesterol HDL ($\beta = -21,68$; $P = 0,001$), a glicose ($\beta = +14,30$; $P = 0,018$), os triglicerídeos ($\beta = +76,65$; $P = 0,001$) e a PCR ($\beta = +0,44$; $P = 0,005$) estão associados independentemente ao perfil ObMNS. Na tabela 6, os níveis pressóricos (PAS e PAD) ao longo de todo protocolo (tempo 0, tempo 15 e tempo 18) estão independentemente associados ao perfil ObMNS. O mesmo acontece para o duplo produto ($\beta = +1550,47$; $P = 0,001$), para o 15º intervalo RR ($\beta = -102,16$; $P = 0,002$) e 30º intervalo RR após ortostase ($\beta = -112,49$; $P = 0,004$), que estão independentemente associados ao perfil ObMNS.

Tabela 5. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis bioquímicas utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente.

VARIÁVEL	ObMS (N=14)			ObMNS (N=61)		
	β	IC 95%	P - VALOR	β	IC 95%	P - VALOR
Glicose (mg/dL)	+1,84	-14,42 a +18,10	0,823	+14,30	+2,56 a +26,04	0,018
Colesterol total (mg/dL)	+13,82	-11,73 a +39,38	0,286	+5,27	-13,18 a +23,73	0,572
Colesterol HDL (mg/dL)	-10,70	-18,62 a -2,77	0,009	-21,68	-27,40 a -15,96	0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	+22,58	-0,29 a +45,46	0,053	+11,32	-5,19 a +27,85	0,177
Triglicerídeos (mg/dL)	+15,63	-35,95 a +67,23	0,549	+76,65	+39,39 a +113,91	0,001
PCR (mg/dL)	+0,12	-0,30 a +0,54	0,564	+0,44	+0,13 a +0,74	0,005

IC= intervalo de confiança; HDL= colesterol de alta densidade; LDL= colesterol de baixa densidade; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável; PCR= proteína C-reativa.

Tabela 6. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis dos testes autonômicos e do duplo produto utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente.

VARIÁVEL	ObMS (N=14)			ObMNS (N=61)		
	β	IC 95%	P - VALOR	β	IC 95%	P - VALOR
PAS (tempo 0, mmHg)	+1,87	-7,78 a +11,54	0,701	+13,61	+6,63 a +20,59	0,001
PAD (tempo 0, mmHg)	+0,08	-6,50 a +6,67	0,980	+8,24	+3,48 a +13,00	0,001
PAS (tempo 15, mmHg)	+4,66	-4,83 a +13,69	0,345	+3,36	+6,72 a +20,10	0,001
PAD (tempo 15, mmHg)	+4,19	-2,06 a +10,45	0,187	+10,93	+6,41 a +15,45	0,001
PAS (tempo 18, mmHg)	+8,87	-1,10 a +18,85	0,081	+15,63	+8,42 a +22,83	0,001
PAD (tempo 18, mmHg)	+6,76	-0,0002 a +13,52	0,050	+11,79	+6,91 a +16,68	0,001
RR 15 (ms)	-37,99	-127,21 a +51,22	0,400	-102,16	-166,01 a -38,31	0,002
RR 30 (ms)	-69,32	-173,51 a +34,87	0,190	-112,49	-187,06 a -37,93	0,004
Razão 30:15	-0,03	-0,16 a +0,09	0,602	0,001	-0,09 a +0,09	0,978
Duplo Produto (mmHg.bpm)	+99,80	-813,94 a +1013,55	0,829	+1550,47	+890,63 a 2210,31	0,001

IC= intervalo de confiança; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável; PAD= pressão arterial diastólica; PAS= pressão arterial sistólica.

Na tabela 7, a frequência cardíaca ($\beta = +5,72$; $P=0,004$), a duração da onda Q ($\beta = +13,22$; $P=0,041$) e o intervalo QTc ($\beta = +15,54$; $P=0,004$) estão independentemente associados ao perfil ObMNS. Na tabela 8, os índices MNN ($\beta = -87,61$; $P=0,003$), rMSSD ($\beta = -17,21$; $P=0,011$), SD1 ($\beta = -12,19$; $P=0,011$), razão SD1/SD2 ($\beta = -0,09$; $P=0,012$) estão independentemente associados ao perfil ObMNS. Já as variáveis VLF (ms^2) ($\beta = +677,12$; $P=0,018$), LF (ms^2) ($\beta = +771,99$; $P=0,028$), *total power* ($\beta = +2067,23$; $P=0,023$) e SD2 ($\beta = +19,08$; $P=0,037$) estão associadas independentemente ao perfil ObMS.

Tabela 7. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis eletrocardiográficas utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente.

VARIÁVEL	ObMS (N=14)			ObMNS (N=61)		
	β	IC 95%	P - VALOR	β	IC 95%	P - VALOR
Frequência Cardíaca (bpm)	-1,51	-6,81 a +3,77	0,570	+5,72	+1,90 a +9,54	0,004
Amplitude da onda P (mV)	-0,46	-0,39 a +0,29	0,787	-0,03	-0,28 a +0,21	0,774
Duração da onda P (ms)	+2,99	-4,38 a +10,36	0,422	+0,08	-5,23 a +5,41	0,974
Amplitude da onda Q (mV)	-0,26	-0,86 a +0,32	0,367	-0,28	-0,71 a +0,14	0,186
Duração da onda Q (ms)	+1,59	-16,61 a +19,80	0,861	+13,22	+0,52 a +25,92	0,041
Amplitude da onda R (mV)	-0,43	-3,19 a +2,31	0,752	-0,34	-2,33 a +1,64	0,731
Duração da onda R (ms)	+4,66	-4,50 a +13,83	0,315	+2,48	-4,14 a +9,10	0,459
Amplitude da onda S (mV)	+0,68	-1,12 a +2,49	0,453	+0,26	-0,94 a +1,47	0,659
Duração da onda S (ms)	-7,93	-23,17 a +7,29	0,301	-7,26	-17,49 a +2,95	0,160
Duração do complexo QRS (ms)	+2,22	-8,32 a +12,77	0,676	+1,91	-5,70 a +9,53	0,619
Amplitude da onda T (mV)	+0,004	-0,84 a +0,85	0,992	-0,24	-0,85 a +0,37	0,437
Duração do Intervalo QT (ms)	+14,09	-4,90 a +33,09	0,144	-3,17	-16,89 a +10,54	0,647
Duração do Intervalo QTc (ms)	+9,68	-4,75 a +24,12	0,186	+15,54	+5,12 a +25,97	0,004
Duração do Intervalo PR (ms)	-6,32	-30,02 a +17,38	0,598	+3,99	-13,12 a +21,11	0,644
Duração do Segmento PR (ms)	-8,37	-22,41 a +5,67	0,239	-0,39	-10,53 a +9,74	0,939

IC= intervalo de confiança; Intervalo QTc= intervalo QT corrigido; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável.

Tabela 8. Regressão linear simples, ajustada por sexo e idade, das variáveis da VFC utilizando o perfil antropométrico-metabólico como variável dependente.

VARIÁVEL	ObMS (N=14)			ObMNS (N=61)		
	β	IC 95%	P - VALOR	β	IC 95%	P - VALOR
MNN (ms)	-4,84	-83,95 a +74,27	0,904	-87,61	-145,12 a -30,11	0,003
SDNN (ms)	+13,05	-1,83 a +27,93	0,085	-9,03	-19,85 a +1,77	0,100
rMSSD (ms)	+6,28	-11,94 a +24,50	0,495	-17,21	-30,46 a -3,97	0,011
NN50 (quantidade)	+32,75	-32,13 a +97,64	0,319	-26,78	-73,94 a +20,38	0,262
pNN50 (%)	+5,41	-7,38 a +18,20	0,403	-7,10	-16,40 a +2,20	0,133
TINN (ms)	+32,45	-24,16 a +89,06	0,258	+23,80	-17,34 a +64,96	0,254
RR triangular index	+772,88	-2705,89 a +4251,66	0,660	-1755,42	-4284,18 a +773,34	0,171
VLF (Hz)	+0,003	-0,001 a +0,009	0,186	-0,0002	-0,004 a +0,003	0,908
VLF (ms²)	+677,12	+118,86 a +1235,37	0,018	-14,72	-420,52 a +391,07	0,943
VLF (%)	+4,24	-7,18 a +15,68	0,462	+4,76	-3,54 a +13,07	0,258
LF (Hz)	+0,001	-0,01 a +0,02	0,886	-0,0004	-0,01 a +0,01	0,955
LF (ms²)	+771,99	+87,43 a +1456,56	0,028	-175,47	-673,09 a +322,13	0,485
LF (%)	+1,77	-6,09 a +9,65	0,655	+0,70	-5,02 a +6,42	0,808
LF (nu)	+5,11	-6,65 a +16,87	0,390	+3,65	-4,90 a +12,20	0,399
HF (Hz)	+0,009	-0,03 a +0,05	0,648	+0,01	-0,01 a +0,04	0,479
HF (ms²)	+618,93	-269,79 a +1507,66	0,170	-635,32	-1281,35 a +10,69	0,054
HF (%)	-5,99	-16,29 a +4,29	0,250	-5,45	-12,94 a +2,02	0,151
HF (nu)	-5,07	-16,84 a +6,69	0,394	-3,65	-12,20 a +4,90	0,398
Total Power (ms²)	+2067,2 3	+292,20 a +3842,27	0,023	-826,98	-2117,27 a +463,30	0,206
LF/HF	+0,42	-0,55 a +1,41	0,388	+0,34	-0,36 a +1,06	0,335
SD1 (ms)	+4,44	-8,45 a +17,33	0,495	-12,19	-21,57 a -2,82	0,011
SD2 (ms)	+19,08	+1,21 a +36,95	0,037	-7,51	-20,50 a +5,47	0,254
Razão SD1/SD2	-0,07	-0,18 a +0,02	0,144	-0,09	-0,17 a -0,02	0,012

LF/HF= índice simpátovagal; IC= intervalo de confiança; ObMS= obeso metabolicamente saudável; ObMNS= obeso metabolicamente não saudável.

6. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a prevalência de obesidade e obesidade metabolicamente saudável em uma amostra de 200 voluntários recrutados em um hospital público quaternário da cidade do Rio de Janeiro (RJ, Brasil) e avaliou a função autonômica (por meio da VFC, do eletrocardiograma e de dois testes autonômicos) em três diferentes perfis antropométrico-metabólicos extraídos a partir dessa amostra, EMS, ObMS e ObMNS.

A maioria dos voluntários recrutados, no presente estudo, foi do sexo feminino (65,3%) e a idade média da amostra total foi de 43,8 anos. Descrição semelhante foi obtida por Rastović e cols em um estudo com 99 indivíduos obesos que também avaliou VFC nos diferentes fenótipos de obesidade, cuja média de idade foi 41,28 anos e a prevalência de indivíduos do sexo feminino foi 63,6% (139). Em virtude dos parâmetros utilizados para avaliação autonômica poderem sofrer influência de fatores como o sexo e a idade, realizou-se também a análise de regressão linear com esses ajustes (140).

Na avaliação da função autonômica, o principal achado do presente estudo são as alterações dos parâmetros no domínio da frequência da VFC. Os ObMS apresentaram maior índice VLF (ms^2) em comparação aos demais grupos na análise de variância e na regressão linear ajustada por sexo e idade. Fujibayashi e cols demonstraram uma associação independente positiva entre a variação do VLF (ms^2) e a relação HDL/CT em indivíduos obesos (141), o que pode justificar o achado de aumento desse índice nos ObMS, já que não possuem redução de HDL.

Em contraposição, baixos níveis do componente VLF estão associados a altos níveis de inflamação crônica (142). Inclusive, a redução do VLF está mais fortemente associada à mortalidade por todas as causas do que os índices LF e HF (120). As flutuações do VLF podem ser explicadas devido a diversos mecanismos fisiológicos, tais como a termorregulação, o padrão respiratório, a ativação parassimpática e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (143). Logo, uma das hipóteses de nosso estudo é que o aumento do VLF represente maior ativação parassimpática e/ou ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona no grupo ObMS.

No presente estudo, os ObMS também apresentaram maior nível do índice HF (ms^2) em comparação aos EMS e ObMNS. Contudo, na análise multivariada esse resultado não se mantém. Yadav e cols demonstraram que indivíduos obesos possuíam menor média de HF (ms^2) em comparação aos eutróficos (96). De forma semelhante, indivíduos com sobrepeso também demonstraram redução do HF (nu) em comparação aos eutróficos (144). O índice HF está associado à atividade do sistema nervoso parassimpático. Dessa forma, durante aumento do tônus vagal, há uma tendência a aumento do HF assim como dos outros componentes da VFC (145).

De forma oposta, condições associadas à ativação simpática crônica promovem uma tendência à redução dos parâmetros da VFC, incluindo o índice LF (145). Em nosso estudo, o grupo ObMS apresentou maior índice LF (ms^2) em comparação aos ObMNS na análise de variância, enquanto, na análise de regressão essa alteração significativa ocorre também em comparação ao grupo EMS. O índice LF está associado à modulação simpática e parassimpática, porém reflete predominantemente a atividade simpática (146). No estudo de Yadav e cols os indivíduos obesos apresentaram redução do LF (ms^2) comparado aos eutróficos e não apresentaram diferença significativa no LF (nu) (96). Em indivíduos com sobrepeso, foi demonstrado aumento significativo do índice LF (nu) em comparação aos eutróficos (144).

Os índices LF (ms^2) e HF (ms^2) podem ser correlacionados através do índice simpatovagal (LF/HF). Essa razão reflete o dinamismo entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, representando o balanço autonômico (146). Em estudos prévios, indivíduos obesos e com sobrepeso apresentaram aumento do LF/HF em comparação aos eutróficos (96, 144). No presente estudo, não houve diferença do índice LF/HF na comparação entre os grupos e na análise de regressão, assim como não houve diferença entre nenhum dos índices apresentados em unidades normalizadas (LF ou HF), que representam a exclusão da contribuição do componente VLF nesses índices (145).

Outro índice avaliado no domínio da frequência, o *total power*, representa o somatório de todos os componentes citados anteriormente (VLF, LF e HF), recebendo influência da atividade simpática e parassimpática (120, 139). No presente estudo, o grupo ObMS apresenta maior nível do *total power* em comparação ao ObMNS na

análise de variância e de regressão linear. Em estudos anteriores, demonstrou-se redução do *total power* em indivíduos com sobrepeso (144). Além disso, após regressão linear ajustada pela dosagem de insulina e pelo índice HOMA-IR, demonstrou-se aumento significativo do *total power* nos indivíduos ObMS em comparação aos ObMNS, semelhante ao achado em nosso estudo (147).

No domínio do tempo da VFC, os ObMNS apresentaram menores níveis na análise de variância dos índices MNN, SDNN, rMSSD, NN50 e pNN50 em comparação aos ObMS. Além disso, os ObMNS apresentaram médias inferiores dos índices supracitados (exceto MNN) em conjunto ao menor nível de *RR triangular index* em comparação aos EMS. No entanto, na análise de regressão linear, apenas os índices MNN e rMSSD estão associados independentemente ao perfil ObMNS. Os índices MNN e SDNN representam a atividade simpática e parassimpática, ao passo que os índices rMSSD, NN50 e pNN50 correspondem à atividade parassimpática. Em um estudo anterior, indivíduos ObMNS também apresentaram menores níveis do rMSSD, assim como nos índices SDNN e pNN50 após regressão linear ajustada pelo IMC, dosagem de insulina e HOMA-IR (147).

Nos índices não lineares da VFC, o grupo ObMS apresenta maior nível do parâmetro SD2 em comparação aos ObMNS. No índice SD1, os ObMNS apresentam níveis mais reduzidos em comparação aos demais grupos, enquanto, na razão SD1/SD2 apenas o grupo ObMNS apresenta redução significativa em comparação ao EMS. Já na análise de regressão, nota-se que, apenas o índice SD2 está independentemente associado ao perfil ObMS. O índice SD1 representa a atividade parassimpática, enquanto o índice SD2 representa a VFC de forma global, refletindo a atividade simpática e parassimpática. A razão SD1/SD2 representa as variações que ocorrem a partir do ajuste rápido e lento à frequência cardíaca, equiparando-se ao LF/HF e representando o balanço autonômico (120, 148). Já foi demonstrado previamente redução significativa do índice SD1 e SD2 em crianças obesas, porém sem diferença significativa na razão SD1/SD2 (149). No estudo de Yadav e cols, indivíduos adultos obesos normotensos apresentaram redução significativa do índice SD1 em comparação aos eutróficos, não havendo diferença significativa nos índices SD2 e SD1/SD2 (96).

Até o presente momento, existem apenas dois estudos publicados avaliando a VFC nos diferentes perfis de obesidade, ambos realizados por Rastović e cols. O primeiro, publicado em 2016, avaliou a VFC entre 44 mulheres na pré-menopausa (19-51 anos) divididas entre os grupos ObMS e ObMNS. Na comparação entre as médias, não houve diferença em nenhum dos índices avaliados da VFC (MNN, SDNN, rMSSD, pNN50, LF ms², LF nu, HF ms², HF nu, *total power* e LF/HF) utilizando três diferentes categorizações para os *status* “metabolicamente saudável”, os critérios da IDF, os critérios de Wildman e o critério isolado de sensibilidade à insulina pelo HOMA-IR. No entanto, ao realizar a análise de regressão multivariada ajustada pela PAS, o grupo ObMS (utilizando a classificação de Wildman) apresentou redução do índice MNN e aumento do LF/HF, em comparação ao ObMNS (147).

O segundo estudo, publicado em 2019, utilizou 99 indivíduos obesos (ambos os sexos) com idade entre 19-61 anos. Rastović e cols demonstraram que indivíduos ObMS mais jovens (19-29 anos) possuem maior índice HF (ms²), ao passo que nos ObMS com idade mais avançada (30-39, 40-49 e 50-59 anos) esse índice diminui de forma significativa. Já no grupo ObMNS, observou-se também redução significativa (de aproximadamente 30%) dos índices SDNN, rMSSD, lnPNN50, lnLF, lnHF e *total power* conforme aumento da idade. No entanto, particularmente para o grupo ObMNS, esse decréscimo se mantinha até a idade de 40-49 anos, estabilizando-se posteriormente. Esses achados indicam que os ObMNS sofrem influência da idade sobre os índices da VFC de forma mais significativa do que no grupo ObMS (139).

Outro principal desfecho avaliado no presente estudo foi a prevalência de obesidade e ObMS. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prevalência de obesidade em adultos (idade igual ou superior a 18 anos) é de 13% (4). Estima-se que essa prevalência mundial, em 2025, aumente para 18% em homens e ultrapasse 21% em mulheres (150). No presente estudo, a prevalência de obesidade entre os 200 voluntários recrutados foi de 38%, taxa mais elevada do que a prevalência mundial (citada anteriormente) e dos Estados Unidos, que se manteve entre 30-34% nos anos de 2005-2015 (3).

A ObMS, fenótipo benigno da obesidade, possui diferentes taxas de prevalência de acordo com o critério utilizado para sua definição (78, 79). No presente estudo, que utilizou como classificação para o fenótipo metabolicamente saudável não

possuir nenhum dos critérios da IDF (excetuando-se a circunferência abdominal devido à sua colinearidade com o IMC), obteve-se 7% de indivíduos ObMS considerando a amostra total (N=200) e 18,7% considerando apenas os obesos (N=75). Prevalência inferior à demonstrada por Wildman e cols – estudo oriundo do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) conduzido entre 1999-2004 – que utilizou para classificação os pontos de corte dos critérios da IDF em conjunto à avaliação de resistência insulínica e inflamação sistêmica, e encontrou 9,7% de ObMS dentre a população adulta estadunidense e 31,7% dentre os indivíduos obesos dessa população (72).

Prevalência superior também foi encontrada pelo estudo de Hankinson e cols que obteve 149 (19%) de indivíduos ObMS entre 775 obesos recrutados no estudo *International Population Study on Macro/Micronutrients and Blood Pressure* (INTERMAP), que classificou como “metabolicamente saudável” os indivíduos que se adequavam a todos os seguintes critérios: pressão arterial $\leq 120/\leq 80$ mmHg, não estar em uso de nenhum medicamento ou dieta especial para hipertensão, não possuir nenhum diagnóstico médico, estar em uso de medicação ou dieta especial para outros fatores de risco metabólicos (i.e., diabetes e dislipidemia), e não possuir nenhuma doença cardiovascular (73).

O estudo coorte de base populacional *Risk Evaluation of Cancers in Chinese Diabetic Individuals: a longitudinal study* (REACTION) foi realizado entre 2011-2015 com 9393 indivíduos chineses e demonstrou prevalência de 6,7% de ObMS dentre a amostra total – semelhante à encontrada em nosso estudo – e de 26,1% dentre os indivíduos obesos. Contudo, apesar dos pontos de corte adotados para classificar os ObMS terem sido semelhantes aos utilizados no nosso estudo, Li e cols classificavam como metabolicamente saudável os indivíduos que possuíam menos do que dois critérios de alteração (84).

No presente estudo, apesar do status “metabolicamente saudável” os ObMS apresentaram alterações em parâmetros bioquímicos, como maiores níveis de colesterol LDL e de PCR quando comparados aos EMS. Manu e cols demonstraram resultados similares previamente, com aumento dos níveis de colesterol não-HDL e de PCR nos ObMS, porém sem alteração significativa nos níveis de colesterol LDL em comparação aos EMS (151). De acordo com a coorte REACTION, níveis elevados

de LDL são um preditor independente de risco para transição da ObMS para o fenótipo metabolicamente não saudável, ao passo que indivíduos com níveis mais baixos de LDL apresentavam maior propensão de manter seu fenótipo metabólico a longo prazo, associando-se a menor risco cardiovascular (84).

Os indivíduos ObMS também apresentaram maior duração do intervalo QT no eletrocardiograma quando comparados aos ObMNS e aos EMS. No entanto, essa alteração não permanece como resultado significativo na análise de regressão linear ajustada pelo sexo e idade. O intervalo QT representa o período desde o início da despolarização ventricular até o final de sua repolarização. Dessa forma, o prolongamento desse intervalo favorece fenômenos de reentrada e ocorrência de arritmias ventriculares como a fibrilação ventricular e a *torsade de pointes*, tornando-se um marcador de risco independente para a morte súbita (152). Existem vários fatores que podem predispor o prolongamento do QT, dentre eles estão o desbalanço na atividade simpática cardíaca com predomínio de ativação parassimpática, distúrbios eletrolíticos, hipertrofia ventricular esquerda, uso de medicamentos e síndromes congênitas (153).

Além disso, o prolongamento do QT está associado ao aumento do risco de infarto agudo do miocárdio e de morte por doença cardiovascular em indivíduos com doença arterial coronariana (154), à ocorrência de acidente vascular cerebral (155) e ao aumento de morbidade e ocorrência de eventos cardiovasculares mesmo em indivíduos sem doença cardiovascular prévia (154). Em semelhança ao QT, o intervalo QTc também está associado ao aumento do risco de morte por causa cardiovascular, morte súbita e morte por todas as causas (156). Em nosso estudo, os indivíduos ObMNS apresentaram maior duração do intervalo QTc em comparação aos EMS na análise de variância e na análise de regressão linear, o que pode ser justificado pela presença de fatores como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, a dislipidemia e a obesidade abdominal, que também podem atuar aumentando o risco de prolongamento do QTc (153, 157).

Ahmad e cols avaliaram as alterações eletrocardiográficas dentre os indivíduos com diferentes fenótipos de obesidade que haviam participado do NHANES III. De acordo com esse estudo, não houve diferença significativa na comparação entre médias na prevalência de prolongamento de QT (≥ 460 ms para mulheres e ≥ 450 ms

para homens) entre os grupos EMS, EMNS, ObMS e ObMNS, porém ao realizar a análise por regressão linear utilizando como referência o grupo EMS, houve associação independente entre o intervalo QT e o perfil ObMNS no modelo ajustado por idade, sexo, etnia e renda (158).

Em um estudo de coorte realizado por Guo e cols houve aumento significativo na média do intervalo QTc nos grupos ObMNS e EMNS em comparação aos EMS, porém sem alteração significativa no grupo ObMS, semelhante aos nossos achados. Isso sugere que o aumento do QTc no grupo ObMNS pode estar relacionado ao próprio perfil “metabolicamente não saudável” do que à obesidade isoladamente (159). Sugere-se também que um dos principais mecanismos associados ao prolongamento do intervalo QTc nos ObMNS seja a isquemia miocárdica, principalmente devido a presença dos fatores de risco que compõem a síndrome metabólica (160).

O eletrocardiograma também permitiu a avaliação da razão 30:15, um dos testes autonômicos realizados no presente estudo. A razão 30:15, dentre todos os testes de Ewing, é o que possui maior acurácia. Utilizado para avaliar a regulação parassimpática (cardiovagal), esse índice é também um preditor independente de NAC (106). Além disso, existe uma forte associação entre o aumento do IMC e o aumento do risco de desenvolvimento de NAC, representando risco cardiovascular (161).

O presente estudo é o primeiro a avaliar a razão 30:15 entre os diferentes fenótipos de obesidade, visto que não existe ainda na literatura estudo que avalie a função 30:15 em ObMS, apenas em indivíduos obesos (162-164). Apesar de o grupo ObMS apresentar prevalência de alteração superior à 50%, não houve diferença significativa na análise de prevalência em comparação aos demais grupos, nem na análise de regressão linear. Semelhante ao achado em nosso estudo, Ali e cols avaliaram a razão 30:15 entre indivíduos adultos obesos hipertensos e não-obesos hipertensos, mas não obtiveram diferença estatística significativa (162). Yakinci e cols avaliaram a razão 30:15 entre crianças (7-13 anos) obesas e demonstraram redução da razão 30:15 no grupo obeso comparado ao grupo controle (163). Jain e cols, em um estudo recente, avaliaram a razão 30:15 em indivíduos indianos adultos recentemente diagnosticados com obesidade ($IMC > 25\text{Kg/m}^2$, de acordo com o novo

ponto de corte definido para a população indiana), demonstrando também redução significativa no grupo obeso quando comparado ao grupo controle (164).

Além da razão 30:15, outro teste autonômico realizado no presente estudo foi o THO, que não demonstrou alteração significativa entre os grupos EMS, ObMS e ObMNS. A hipotensão ortostática está associada ao aumento de morbimortalidade e pode ser causada por condições como hipovolemia, doença cardíaca valvar, diabetes e doença de Parkinson (165). A partir de um protocolo diferente do utilizado no presente estudo, Ali e cols também avaliaram a redução da PAS e PAD no THO entre indivíduos obesos hipertensos e não-obesos hipertensos, porém sem resultados significativos (162), assim como em nosso estudo. Da mesma forma, Yakinci e cols não demonstraram alteração de redução dos níveis pressóricos no THO em crianças com obesidade (163).

Apesar de o presente estudo não ter detectado alterações significativas no TO e THO, avaliou-se a curva de variação dos níveis pressóricos ao longo do tempo de execução do protocolo. Nota-se que, os indivíduos ObMNS apresentam níveis mais elevados de PAS e PAD desde o tempo 0 do protocolo, e que o grupo ObMS – em comparação ao EMS – apresenta comportamento de aumento significativo da pressão arterial sistólica ao final do período de ortostase (tempo 18), de forma semelhante ao ObMNS. Esse comportamento pode justificar a baixa prevalência de alteração encontrada no THO e caracteriza o fenômeno denominado “hipertensão ortostática”, que representa a elevação pressórica sustentada após ortostase (166).

Um dos possíveis mecanismos que podem explicar a hipertensão ortostática após a ortostase seria o acúmulo de volume venoso nas extremidades seguido de redução do débito cardíaco e aumento plasmático de norepinefrina (166). A hipertensão ortostática pode ser apenas um achado incidental ou pode estar atrelada à disfunção autonômica, com prejuízo do baroreflexo e excessivo aumento da atividade simpática (166, 167). Essa entidade clínica ainda é subavaliada e não possui critérios diagnósticos estritos, embora, sugira-se o ponto de corte de 20mmHg de aumento na pressão sistólica (167, 168).

Apesar de comumente não estar associada à sintomatologia clínica, a hipertensão ortostática pode gerar tontura, dores de cabeça, palpitações, náuseas, sudorese e, mais raramente, síncope (168, 169). Mesmo não gerando ampla

sintomatologia, a hipertensão ortostática pode representar risco cardiovascular e deve ser mais investigada (169). Nibouche-Hattab e cols, a partir de uma coorte, sugeriram que a hipertensão ortostática está relacionada à síndrome metabólica e prediz hipertensão em indivíduos normotensos recentemente diagnosticados com diabetes *mellitus* tipo 2 (170). Recentemente, Hu e cols ao avaliarem essa entidade clínica em crianças, sugeriram que o aumento do IMC pode ser um dos fatores de risco para desenvolver hipertensão ortostática (171). Contudo, ainda não existem estudos disponíveis na literatura avaliando hipertensão ortostática na obesidade e em seus diferentes fenótipos.

O duplo produto, marcador do consumo de oxigênio pelo miocárdio, também foi avaliado no presente estudo. O grupo ObMNS apresentou, de forma significativa, maior duplo produto em comparação aos grupos EMS e ObMS. Dentre os estudos disponíveis na literatura sobre duplo produto e obesidade, Cerrone e cols demonstraram que indivíduos obesos – após intervenção com terapia interdisciplinar para tratamento da obesidade – obtiveram redução significativa do duplo produto (172). Além disso, So & Choi demonstraram que indivíduos obesos possuem maior duplo produto do que os eutróficos e que existe uma colinearidade entre aumento do IMC e aumento do duplo produto, conforme aumenta-se a idade (173).

Em resumo, os resultados deste trabalho sugerem que indivíduos ObMS apresentam alterações na VFC – representadas principalmente pelo maior nível dos índices lineares VLF, HF, LF e *total power* no domínio da frequência e pelo maior nível de SD2 dentre os índices não lineares – sugerindo maior ativação parassimpática que pode ser reflexo da tentativa orgânica de manter a homeostase e não manifestarem as alterações de síndrome metabólica. Tais achados, associados às demais alterações representadas pelo prolongamento do intervalo QT, elevação da PAS após ortostase e maiores níveis séricos de PCR e colesterol LDL, indicam que esses indivíduos estão sob risco de disfunção autonômica.

7. CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que os indivíduos com ObMS possuem:

- Alterações autonômicas evidenciadas pelo maior nível dos índices VLF, HF e LF (ms^2) em comparação aos EMS e ObMNS e elevação da PAS após ortostase em comparação aos EMS.
- Alterações lipídicas e inflamatórias evidenciadas pelo maior nível de colesterol LDL e da PCR em comparação aos EMS.
- Alteração de repolarização ventricular evidenciada pelo prolongamento do intervalo QT em comparação aos EMS e ObMNS.

Tais achados indicam que a presença de ObMS, mesmo na ausência de síndrome metabólica, predispõe à ocorrência de alterações autonômicas subclínicas, expondo esses indivíduos a maior risco de disfunção autonômica e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular.

8. LIMITAÇÕES

No presente estudo não foram realizados o teste de inclinação ortostática (do inglês, *Tilt Test*) e a bateria de testes de Ewing (do inglês, *Ewing's Battery*), que são metodologias que fazem parte do escopo de testes utilizados para diagnóstico da disfunção autonômica. Contudo, esse é o primeiro estudo a realizar dois testes (TO e THO) de reflexo autonômico cardiovascular (do inglês, *cardiovascular autonomic reflex tests*), em conjunto ao ECG e à VFC, para avaliação autonômica nos diferentes fenótipos de obesidade (ObMS e ObMNS), visto que, de acordo com a literatura, até o presente momento existem apenas dois artigos avaliando a função autonômica nesses perfis, cuja metodologia utilizada é a VFC. Além disso, apesar do presente estudo possuir um tamanho amostral reduzido (N=98) subdivido em EMS (N=23), ObMS (N=14) e ObMNS (N=61), e da prevalência de ObMS obtida ter sido de apenas 7% (14 indivíduos dentre 200 voluntários avaliados), a análise post-hoc do poder estatístico da amostra – realizado com o G*Power versão 3.1.9.2 – evidenciou que o

poder estatístico ($1-\beta$) das principais variáveis avaliadas foi respectivamente, 0,86 (HF); 0,95 (VLF); 0,91 (LF) e 0,99 (PAS_{t18}), corroborando a evidência de que o N amostral foi suficiente para demonstrar as diferenças obtidas no presente estudo.

9. REFERÊNCIAS

1. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
2. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(3):231-40.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
4. WHO. World Health Organization. Obesity and Overweight. Key facts. 2020.
5. Gu JK, Charles LE, Bang KM, Ma CC, Andrew ME, Violanti JM, et al. Prevalence of obesity by occupation among US workers: the National Health Interview Survey 2004-2011. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2014;56(5):516-28.
6. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine reviews*. 2020;41(3):405-20.
7. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
8. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha GdS. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30:416-24.
9. Akil L, Ahmad HA. Relationships between obesity and cardiovascular diseases in four southern states and Colorado. *J Health Care Poor Underserved*. 2011;22(4 Suppl):61-72.
10. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, Martinez-Lemus LA, Gozal D. Obesity and cardiovascular disease in women. *International Journal of Obesity*. 2020;44(6):1210-26.
11. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:3407306.
12. Ebong IA, Goff DC, Jr., Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obesity research & clinical practice*. 2014;8(6):e540-e8.
13. Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, Leibel RL, Lin X, Nieuwdorp M, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese--the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev*. 2014;15(9):697-708.

14. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? 2017(2005-6648 (Electronic)).
15. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(10):3978-89.
16. Rey-López JP, de Rezende LF, Pastor-Valero M, Tess BH. The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used. *Obes Rev*. 2014;15(10):781-90.
17. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(17):1857-65.
18. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of medical science : AMS*. 2010;6(1):11-8.
19. Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sodomotor Autonomic Nervous System—A Review. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:53.
20. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. "A clinical perspective". *Heart international*. 2014;9(2):37-44.
21. Borges GM. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. *Cadernos de Saúde Pública*. 2017;33.
22. McKeown RE. The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. *American journal of lifestyle medicine*. 2009;3(1 Suppl):19S-26S.
23. Conde WL, Monteiro CA. Nutrition transition and double burden of undernutrition and excess of weight in Brazil. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1617s-22s.
24. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*. 2012;70(1):3-21.
25. Haththotuwa RN, Wijeyaratne CN, Senarath U. Chapter 1 - Worldwide epidemic of obesity. In: Mahmood TA, Arulkumaran S, Chervenak FA, editors. *Obesity and Obstetrics (Second Edition)*: Elsevier; 2020. p. 3-8.
26. Endalifer ML, Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. *Journal of Obesity*. 2020;2020:6134362.
27. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*. 2008;32(9):1431-7.
28. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Malhão TA, de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012;12:440.

29. Spieker EA, Pyzocha N. Economic Impact of Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2016;43(1):83-95.
30. Malik VS, Willet WC, Hu FB. Nearly a decade on — trends, risk factors and policy implications in global obesity. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(11):615-6.
31. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S, König H-H. Economic costs of overweight and obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27(2):105-15.
32. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):47-51.
33. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition today*. 2015;50(3):117-28.
34. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972;25(6):329-43.
35. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The Concept of Normal Weight Obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(4):426-33.
36. Ranasinghe C, Gamage P, Katulanda P, Andraweera N, Thilakarathne S, Tharanga P. Relationship between Body mass index (BMI) and body fat percentage, estimated by bioelectrical impedance, in a group of Sri Lankan adults: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13(1):797.
37. Gutin I. In BMI We Trust: Reframing the Body Mass Index as a Measure of Health. *Social theory & health : STH*. 2018;16(3):256-71.
38. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):74.
39. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23.
40. Giralt M, Villarroya F. White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions? *Endocrinology*. 2013;154(9):2992-3000.
41. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014;10(1):24-36.
42. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9):2358.
43. Saxton SN, Withers SB, Heagerty AM. Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019;33(2):245-59.
44. Soufi M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Schaefer JR. Molecular Basis of Obesity and the Risk for Cardiovascular Disease. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*. 2006;31(3):200-6.

45. Oda E. Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(1):3-8.
46. González-Jiménez E. Obesity and Its Influence on Mediators of Inflammation: Clinical Relevance of C-Reactive Protein in Obese Subjects. 2017.
47. Csige I, Ujv, #x00E1, rosy D, #x00F3, ra, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:12.
48. Piché M-E, Tchernof A, Després J-P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation Research*. 2020;126(11):1477-500.
49. Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfredsson L, Fransson EI, et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *The Lancet Public Health*. 2018;3(10):e490-e7.
50. Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *JRSM cardiovascular disease*. 2016;5:2048004016633371-.
51. Poirier P, Giles Thomas D, Bray George A, Hong Y, Stern Judith S, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
52. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*. 2011;9:48-.
53. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
54. Grundy Scott M, Brewer HB, Cleeman James I, Smith Sidney C, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2004;109(3):433-8.
55. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetologica*. 2012;49(2):89-95.
56. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215-25.
57. Alberti KGMM, Eckel Robert H, Grundy Scott M, Zimmet Paul Z, Cleeman James I, Donato Karen A, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
58. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:865965.
59. Quante M, Dietrich A, EIKhal A, Tullius SG. Obesity-related immune responses and their impact on surgical outcomes. *International Journal of Obesity*. 2015;39(6):877-83.
60. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clinical Obesity*. 2017;7(3):136-44.

61. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17.
62. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2016;45(3):511-20.
63. Duque AP, Rodrigues Junior LF, Mediano MFF, Tibiriça E, De Lorenzo A. Emerging concepts in metabolically healthy obesity. *American journal of cardiovascular disease.* 2020;10(2):48-61.
64. Denis GV, Obin MS. 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Molecular aspects of medicine.* 2013;34(1):59-70.
65. Keyes A. Overweight and the risk of sudden heart attack and sudden death, in obesity in perspective. DHEW Publication No (NIH). 1973:75-708.
66. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes.* 1980;4(4):381-6.
67. Sims EA. Characterization of the syndromes of obesity, diabetes mellitus and obesity. Baltimore, London: Williams & Wilkins. 1982.
68. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004;30(6):569-72.
69. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2006;91(8):2906-12.
70. Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC, et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):4075-9.
71. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1609-16.
72. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering: Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004). *Archives of Internal Medicine.* 2008;168(15):1617-24.
73. Hankinson AL, Daviglius ML, Van Horn L, Chan Q, Brown I, Holmes E, et al. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(3):637-43.
74. Ortega FB, Lee D-C, Katzmarzyk PT, Ruiz JR, Sui X, Church TS, et al. The intriguing metabolically healthy but obese phenotype: cardiovascular prognosis and role of fitness. *European heart journal.* 2013;34(5):389-97.
75. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in

- Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC endocrine disorders*. 2014;14:9-.
76. Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy Weight and Obesity Prevention: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(13):1506-31.
77. Ortega Francisco B, Lavie Carl J, Blair Steven N. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2016;118(11):1752-70.
78. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(10):1043-51.
79. Liu C, Wang C, Guan S, Liu H, Wu X, Zhang Z, et al. The Prevalence of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity according to Different Criteria. *Obesity Facts*. 2019;12(1):78-90.
80. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-24.
81. Gao M, Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang R, et al. Metabolically healthy obesity, transition to unhealthy metabolic status, and vascular disease in Chinese adults: A cohort study. *PLOS Medicine*. 2020;17(10):e1003351.
82. Mongraw-Chaffin M, Foster Meredith C, Anderson Cheryl AM, Burke Gregory L, Haq N, Kalyani Rita R, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(17):1857-65.
83. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Kalyani RR, Vaidya D, Burke GL, Woodward M, et al. Obesity Severity and Duration Are Associated With Incident Metabolic Syndrome: Evidence Against Metabolically Healthy Obesity From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(11):4117-24.
84. Li L, Chen K, Wang A-P, Gao J-Q, Zhao K, Wang H-B, et al. Cardiovascular disease outcomes in metabolically healthy obesity in communities of Beijing cohort study. *International Journal of Clinical Practice*. 2019;73(3):e13279.
85. Curtis BM, O'Keefe JH, Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc*. 2002;77(1):45-54.
86. La Rovere MT, Christensen JH. The autonomic nervous system and cardiovascular disease: role of n-3 PUFAs. *Vascul Pharmacol*. 2015;71:1-10.
87. Chen Y, Yu Y, Zou W, Zhang M, Wang Y, Gu Y. Association between cardiac autonomic nervous dysfunction and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease. *The Journal of international medical research*. 2018;46(9):3729-40.

88. Oakes PC, Fisahn C, Iwanaga J, DiLorenzo D, Oskouian RJ, Tubbs RS. A history of the autonomic nervous system: part I: from Galen to Bichat. *Child's Nervous System*. 2016;32(12):2303-8.
89. Johnson JO. 13 - Autonomic Nervous System: Physiology. In: Hemmings HC, Egan TD, editors. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 270-81.
90. Rao M, Gershon MD. Enteric nervous system development: what could possibly go wrong? *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19(9):552-65.
91. Di Bona A, Vita V, Costantini I, Zaglia T. Towards a clearer view of sympathetic innervation of cardiac and skeletal muscles. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2019.
92. Campos FVdS. Efeitos da Eletro-estimulação transcutânea ganglionar no sistema cardiovascular em cardiopatas. Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia
- Programa de pós graduação stricto-sensu em ciências e tecnologias em saúde2014.
93. Colombo J, Arora R, Depace N, Vinik A. Clinical autonomic dysfunction: Measurement, indications, therapies, and outcomes2015. 1-452 p.
94. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Frontiers in physiology*. 2017;8:665-.
95. Akhter S, Begum N, Ferdousi S, Khan SM. Autonomic Neuropathy in Obesity. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist*2011. p. 5-9.
96. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2017;10:57-64.
97. Duque A, Mediano M, De Lorenzo A, Rodrigues Jr L. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World Journal of Diabetes*. 2021;12(6):855-67.
98. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):69-72.
99. Távora-Mehta MZP, Mehta N, Magajevski A, Oliveira Ld, Maluf DLS, Concato L, et al. Reduced Systolic Volume: Main Pathophysiological Mechanism in Patients with Orthostatic Intolerance? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;107:354-64.
100. Stewart JM. Mechanisms of sympathetic regulation in orthostatic intolerance. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(10):1659-68.
101. Velten APC, Benseñor I, Souza JBd, Mill JG. Fatores associados à hipotensão ortostática em adultos: estudo ELSA-Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35.

102. Kaufmann H, Schatz IJ. Chapter 96 - Pure Autonomic Failure. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition)*. San Diego: Academic Press; 2012. p. 467-9.
103. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136.
104. Juraschek Stephen P, Taylor Addison A, Wright Jackson T, Evans Gregory W, Miller Edgar R, Plante Timothy B, et al. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events. *Hypertension*. 2020;75(3):660-7.
105. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010;31(1):85-91.
106. Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, Maltezos E, Papanas N. Simplified Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Using Ewing's Battery. *The review of diabetic studies : RDS*. 2015;12(1-2):213-9.
107. Ribeiro Í JS, Pereira R, Valença Neto PF, Freire IV, Casotti CA, Reis MGD. Relationship between diabetes mellitus and heart rate variability in community-dwelling elders. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(6):375-9.
108. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985;8(5):491-8.
109. Rolim LCdSP, Sá JRd, Chacra AR, Dib SA. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Risk Factors, Clinical Impact and Early Diagnosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008;90:e24-e32.
110. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(1):99-104.
111. Cook DA, Oh S-Y, Pusic MV. Accuracy of Physicians' Electrocardiogram Interpretations: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(11):1461-71.
112. Zhu H, Cheng C, Yin H, Li X, Zuo P, Ding J, et al. Automatic multilabel electrocardiogram diagnosis of heart rhythm or conduction abnormalities with deep learning: a cohort study. *The Lancet Digital Health*. 2020;2(7):e348-e57.
113. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira Filho HG, Kruse JCL, et al. III DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA SOBRE ANÁLISE E EMISSÃO DE LAUDOS ELETROCARDIOGRÁFICOS. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016;106:1-23.
114. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDd, Godoy MFd. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2009;24:205-17.

115. Zheng J, Zhang J, Danioko S, Yao H, Guo H, Rakovski C. A 12-lead electrocardiogram database for arrhythmia research covering more than 10,000 patients. *Scientific Data*. 2020;7(1):48.
116. Tarvainen MP, Niskanen J-P. Kubios HRV Analysis: User's Guide. In: Niskanen J-P, editor. Version 20 beta. Biosignal Analysis and Medical Imaging Group. Department of Physics. University of Kuopio, FINLAND.2006. p. 1-66.
117. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in physiology*. 2011;2:86-.
118. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva ED, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(2):91-102.
119. Fang S-C, Wu Y-L, Tsai P-S. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biological Research For Nursing*. 2019;22(1):45-56.
120. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258-.
121. Rolim LCdSP, Sá JRd, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008;90:e24-e32.
122. Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, Valentina F, Sara C, Chiara F, et al. Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2012;2012:219080.
123. Silva GJJ, Ushizima MR, Lessa PS, Cardoso L, Drager LF, Atala MM, et al. Critical analysis of autoregressive and fast Fourier transform markers of cardiovascular variability in rats and humans. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009;42:386-96.
124. Young HA, Benton D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health? *Behavioural Pharmacology*. 2018;29(2 and 3).
125. Vanderlei LC, Pastre CM, Freitas IF, Jr., Godoy MF. Geometric indexes of heart rate variability in obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):35-40.
126. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996;17(3):354-81.
127. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Global advances in health and medicine*. 2015;4(1):46-61.
128. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, Swenne CA, Jukema JW, Middeldorp S, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *EP Europace*. 2013;15(5):742-9.

129. Farah BQ. Heart Rate Variability as an Indicator of Cardiovascular Risk in Young Individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(1):59-60.
130. Goldenberg I, Goldkorn R, Shlomo N, Einhorn M, Levitan J, Kuperstein R, et al. Heart Rate Variability for Risk Assessment of Myocardial Ischemia in Patients Without Known Coronary Artery Disease: The HRV-DETECT (Heart Rate Variability for the Detection of Myocardial Ischemia) Study†. *Journal of the American Heart Association.* 2019;8(24):e014540.
131. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2018;6(12):944-53.
132. Chiheb S, Cosson E, Banu I, Hamo-Tchatchouang E, Cussac-Pillegand C, Nguyen MT, et al. Are Obese Individuals with no Feature of Metabolic Syndrome but Increased Waist Circumference Really Healthy? A Cross Sectional Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(7):410-6.
133. Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. *Am Fam Physician.* 2011;84(5):527-36.
134. Weiss A, Chagnac A, Beloosesky Y, Weinstein T, Grinblat J, Grossman E. Orthostatic hypotension in the elderly: are the diagnostic criteria adequate? *Journal of Human Hypertension.* 2004;18(5):301-5.
135. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2016;107:7-13.
136. Schutte R, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Li Y, Hansen TW, et al. Double product reflects the predictive power of systolic pressure in the general population: evidence from 9,937 participants. *American journal of hypertension.* 2013;26(5):665-72.
137. Electrophysiology Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of P. Heart Rate Variability. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
138. Gąsior JS, Sacha J, Pawłowski M, Zieliński J, Jeleń PJ, Tomik A, et al. Normative Values for Heart Rate Variability Parameters in School-Aged Children: Simple Approach Considering Differences in Average Heart Rate. *Frontiers in physiology.* 2018;9:1495-.
139. Rastović M, Srdić-Galić B, Barak O, Stokić E, Polovina S. Aging, Heart Rate Variability and Metabolic Impact of Obesity. *Acta clinica Croatica.* 2019;58(3):430-8.
140. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability--influence of gender and age in healthy subjects. *PloS one.* 2015;10(3):e0118308-e.
141. Fujibayashi M, Hamada T, Matsumoto T, Kiyohara N, Tanaka S, Kotani K, et al. Thermoregulatory sympathetic nervous system activity and diet-induced waist-circumference reduction in obese Japanese women. *Am J Hum Biol.* 2009;21(6):828-35.

142. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PloS one*. 2017;12(8):e0182611-e.
143. Guzzetti S, La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Borroni E, Porta A, et al. Different spectral components of 24 h heart rate variability are related to different modes of death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(4):357-62.
144. Chintala KK, Krishna BH, N MR. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(1):CC06-CC8.
145. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013;50(5):477-87.
146. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Frontiers in public health*. 2017;5:240-.
147. Rastović M, Srdić Galić B, Barak O, Stokić E, Vasiljev R. Heart Rate Variability In Metabolically Healthy And Metabolically Unhealthy Obese Premenopausal Women. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2016;12(1):35-42.
148. Abreu LCd, Roque AL, Castro BCRd, Souza ACAAd, Vanderlei LCM, Ferreira LL, et al. Responses of the geometric indices of heart rate variability to the active orthostatic test in women. *MedicalExpress*. 2014;1:351-5.
149. Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Godoy MFd. Analysis of cardiac autonomic modulation in obese and eutrophic children. *Clinics*. 2010;65:789-92.
150. (NCD-RisC) NRFC. 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(10026):1377-96.
151. Manu P, Ionescu-Tirgoviste C, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correll CU. Dysmetabolic signals in “metabolically healthy” obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2012;6(1):e9-e20.
152. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):362-7.
153. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *British journal of clinical pharmacology*. 2010;70(1):16-23.
154. Beinart R, Zhang Y, Lima JAC, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(20):2111-9.
155. Soliman EZ, Howard G, Cushman M, Kissela B, Kleindorfer D, Le A, et al. Prolongation of QTc and risk of stroke: The REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(16):1460-7.

156. Nielsen JB, Graff C, Rasmussen PV, Pietersen A, Lind B, Olesen MS, et al. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population. *European Heart Journal*. 2014;35(20):1335-44.
157. Ma Q, Li Z, Guo X, Guo L, Yu S, Yang H, et al. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):276.
158. Ahmad MI, Mongraw-Chaffin M, Lewis KH, Chen H, Ard JD, Soliman EZ. Association of Obesity Phenotypes with Electrocardiographic Markers of Poor Outcomes in the General Population. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(12):2076-83.
159. Guo X, Li Z, Guo L, Yu S, Yang H, Zheng L, et al. Effects of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity on Prolongation of Corrected QT Interval. *American Journal of Cardiology*. 2017;119(8):1199-204.
160. De Lorenzo A. Prolongation of the QT Interval and Myocardial Ischemia Are More Pieces of the "Metabolically Unhealthy Obesity" Puzzle. *American Journal of Cardiology*. 2017;120(5):891.
161. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac Autonomic Neuropathy in Obesity, the Metabolic Syndrome and Prediabetes: A Narrative Review. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2019;10(6):1995-2021.
162. Ali A, Ganai J, Muthukrishnan S, Kohli S. Evaluation of Autonomic Dysfunction in Obese and Non-Obese Hypertensive Subjects. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):Yc01-3.
163. Yakinci C, Mungen B, Karabiber H, Tayfun M, Evereklioglu C. Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain Dev*. 2000;22(3):151-3.
164. Jain NB, Yadav A, Shankar N, Ahmed R. Correlation of C1q/TNF-Related Protein-3 with Cardiac Autonomic Tone and Metabolic Parameters in Obesity. *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(2):e74250.
165. Shaw BH, Garland EM, Black BK, Paranjape SY, Shibao CA, Okamoto LE, et al. Optimal diagnostic thresholds for diagnosis of orthostatic hypotension with a 'sit-to-stand test'. *Journal of hypertension*. 2017;35(5):1019-25.
166. Robertson D. Orthostatic Hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):158-9.
167. Chhabra L, Spodick DH. Orthostatic hypertension: recognizing an underappreciated clinical condition. *Indian heart journal*. 2013;65(4):454-6.
168. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, Dilaveris P, Georgiopoulos G, Doulas M, et al. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(3):426-33.
169. Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(12):726-38.

170. Nibouche-Hattab WN, Lanasri N, Zeraoulia F, Chibane A, Biad A. Orthostatic hypertension in normotensive type 2 diabetics: What characteristics? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(3):159-64.
171. Hu Y, He B, Han Z, Wang Y, Tao C, Jin H, et al. Risk Factors for Orthostatic Hypertension in Children. *J Pediatr*. 2020.
172. Cerrone LA, Poli VFS, Sanches RB, Andrade-Silva SG, Fidalgo JPN, Nascimento MA, et al. Interdisciplinary Therapy and Decrease of Cardiovascular Overload in Obese Patients. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2017;30:128-35.
173. So WY, Choi DH. Differences in Physical Fitness and Cardiovascular Function Depend on BMI in Korean Men. *J Sports Sci Med*. 2010;9(2):239-44.

9. APÊNDICE 1



MANUAL DE PROCEDIMENTOS

Estudo da Saúde do Trabalhador

ESAT

Orientadores:

Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior

Prof. Dr. Mauro Felipe Felix Mediano

Profa. Dra. Grazielle Vilas Bôas Huguenin

Profa. Dra. Andrea Rocha De Lorenzo

RIO DE JANEIRO

2020

Equipe

Professora de Educação Física Ilana Nogueira

Nutricionista Christiane Fernandes da Silva Araújo

Biomédica Alice Pereira Duque

Fisioterapeuta Isadora Barbosa Motta

Acadêmico de Nutrição Nelson Eduardo Pedro de Andrade Junior (UFF)

Acadêmica de Biomedicina Alessandra Silva Maia Lins (UNIRIO)

Acadêmico de Medicina Fernando Gomes de Jesus (UNIRIO)

SUMARIO

DIA 1	4
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	5
1. Cadastro e informações gerais	6
2. Questionário Internacional de Atividade Física (Versão Curta – IPAQ)	8
3. Escala do Estresse Percebido PSS-10	10
DIA 2	13
Clínico	14
Autoimagem Relatada e História Familiar (clínico)	17
Avaliação Antropométrica	20
1. Perímetro mínimo do pescoço	20
2. Perímetro da cintura	21
3. Perímetro do quadril	23
4. Estatura	25
Bioimpedância	26
Protocolos dos Testes e demais Avaliações do D2	31
1. Protocolo de Avaliação da Força de Preensão Manual	31
2. Protocolo de Avaliação da Flexibilidade	33
3. Protocolo de Avaliação Autonômica	34
4. Protocolo de Centrifugação do Sangue e Aliquotagem do Soro	38
5. Protocolo de Busca do Cadastro do Voluntário	41
6. Protocolo de Emissão de Pedido de Exame de Sangue	42
Questionário de Frequência Alimentar (QFA)	44

DIA 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é o documento mais importante para a análise ética de um projeto de pesquisa. Pela nossa legislação, o TCLE é o documento que garante ao participante da pesquisa o respeito aos seus direitos. Por isso, o TCLE é documento obrigatório nos projetos, inclusive nos quais serão realizadas entrevistas, grupos focais etc. O TCLE deve ser redigido de forma clara e conter todas as informações sobre a pesquisa e sobre seu responsável. É a fonte de esclarecimento que permitirá ao participante da pesquisa tomar sua decisão de forma justa e sem constrangimentos. É a proteção legal e moral do pesquisador, posto que é a manifestação clara de concordância com a participação na pesquisa. Deve conter, de forma clara, as informações mais importantes do protocolo de pesquisa. Todos os itens incluindo título, justificativas, objetivos, possíveis riscos e benefícios devem estar descritos em linguagem clara, ou seja, que seja entendida pelos eventuais participantes da pesquisa.

Procedimento:

Antes de apresentar o TCLE ao voluntário você deve se apresentar, explicar o porquê você está ali e o que irá fazer. Somente então você deve apresentar o TCLE (explicar para que ele serve), e convidar o voluntário a participar da pesquisa, explicando os detalhes que ali consta no TCLE. Peça para que a pessoa leia todo o documento e então se estiver de acordo em participar, peça que coloque a data e assine. Devemos deixar uma cópia com o voluntário. **Somente podemos aplicar algum questionário ou teste com o TCLE devidamente assinado e datado.**

QUESTIONÁRIOS

1. Cadastro e Informações Gerais

Record ID _____

Data _____
(data em que o formulário for aplicado)

Prontuario _____

Nome _____

Sexo de nascimento masculino
 feminino

Data de nascimento _____

E-mail _____

Telefone _____

Estado civil solteiro
 casado
 uniao estavel
 divorciado ou separado
 viuvo
 outros

Estado civil - outro _____

Filhos nao
 sim
 ND

Quantos filhos _____

1. Record ID: Não preencher
2. Preencher data do dia em que for aplicado
3. Prontuário: Número de cadastro do funcionário
4. Nome: Completo
5. Sexo de nascimento (pode haver algum caso de mudança de sexo)
6. Data de nascimento: completa, sem abreviar
7. Email: se a pessoa tiver
8. Telefone: Ao menos um (preferencialmente celular com whatsapp)
9. Estado civil: caso não exista o tipo de união listada, escreva embaixo em outros
10. Filhos: Se sim, preencha quantos abaixo, ND não declarar

Meio de transporte	<input type="checkbox"/> Carro <input type="checkbox"/> Ônibus <input type="checkbox"/> Metrô <input type="checkbox"/> Trem <input type="checkbox"/> BRT <input type="checkbox"/> Bicicleta elétrica <input type="checkbox"/> Bicicleta <input type="checkbox"/> Andando <input type="checkbox"/> Outros (Quais meios de transporte você usa ?)
Deslocamento casa trabalho / trabalho casa	_____ (Tempo gasto para ir e voltar do trabalho (a soma dos dois))
Plano de saúde	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Possui plano de saúde?)
Renda familiar	<input type="radio"/> Até 1.874,00 <input type="radio"/> 1.874,00 a 3.748,00 <input type="radio"/> 3.748,00 a 9.370,00 <input type="radio"/> 18.740,00 + (Qual a sua renda familiar (renda de todas as pessoas juntas que moram com você)) <input type="radio"/> Curso Superior <input type="radio"/> Superior incompleto <input type="radio"/> Especializaca <input type="radio"/> Mestrado <input type="radio"/> Doutorado <input type="radio"/> PHD (A ultima formacao)
Formação acadêmica	_____ (Em que curso se formou)
Função exercida no INC	_____
Carga horária	_____ (Senamal (No INC))
Esquema de trabalho	<input type="checkbox"/> Diarista <input type="checkbox"/> Plantonista Diurno <input type="checkbox"/> Plantonista Noturno <input type="checkbox"/> Fim de semana <input type="checkbox"/> Plantonista 24h <input type="checkbox"/> APH <input type="checkbox"/> Outros
Esquema de trabalho outro	_____ (Caso tenha outro esquema de trabalho que nao esteja listado)
Trabalha em mais de um emprego	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Se sim com o que ?	_____
Horas trabalhadas	_____

11. Meio de transporte - quantos o voluntário utilizar
12. Preencher deslocamento em minutos (Ex: 4horas - 240) - colocar somente números
13. Record ID: Não preencher
14. Escolaridade: Referente a última feita
15. Formação acadêmica: Escrever em que curso se formou
16. Função exercida: Preencher a função do crachá funcional do voluntário
17. Carga horária: Preencher a carga horaria semanal exercida no INC
18. Esquema de trabalho: Informar o esquema de trabalho exercido no INC, se não houver algum listado, escreva em outros o esquema de trabalho
19. Trabalha em mais de um emprego: Somente responder se a pessoa trabalhar em outro emprego
20. Se sim com o que: Dizer o que a pessoa faz
21. Horas trabalhadas: Dizer a carga horaria semanal
22. Possui religião: Queremos só saber SIM , NÃO , OU NÃO DECLARAR , não queremos saber qual.

(Este questionário é preenchido pelo avaliador)

2. Questionário Internacional de Atividade Física (Versão Curta – IPAQ)

1. **O IPAQ deve ser preenchido pelo voluntário**, porém explique que este é um questionário com intuito de avaliar atividade física, e que ele deve se concentrar na última semana para responder o questionário.

Nome: Preencher

Data: Em que for aplicado Idade : Em anos Sexo: F () M () de nascimento

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. **As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana.** As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho,

para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

2. Ressalte a informação do quadro abaixo para o voluntário antes dele iniciar.

Para responder as questões lembre que: atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1.a. Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias _____ por SEMANA () Nenhum

1.b. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA)

dias _____ por SEMANA () Nenhum

2.b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas:_____Minutos: _____

3.a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados **ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.**

dias_____por SEMANA () Nenhum

3.b. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas:_____Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4.a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante **um dia de semana?**
_____ horas_____ minutos

4.b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em **um dia de final de semana?**_____ horas_ minutos

3. Escala do Estresse Percebido (PSS-10)

Este questionário deve ser **preenchido pelo voluntário**. Explique que se trata de um questionario para avaliar a percepção de estresse e que ele deve responder com base no ultimo mês. Peça para que o voluntário leia com atenção as INSTRUÇÕES.

Escala do Stresse Percepcionado

Instrução: Para cada questão, pedimos que indique com que frequência se sentiu ou pensou de determinada maneira, **durante o último mês**. Apesar de algumas perguntas serem parecidas, existem diferenças entre elas e deve responder a cada uma como perguntas separadas. Responda de forma rápida e espontânea. Para cada questão indique, com uma cruz (X), a alternativa que melhor se ajusta à sua situação.

	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequente
	0	1	2	3	4
No último mês, com que frequência esteve preocupado(a) por causa de alguma coisa que aconteceu inesperadamente?					
No último mês, com que frequência se sentiu incapaz de controlar as coisas importantes da sua vida?					
No último mês, com que frequência se sentiu nervoso(a) e em stresse?					
No último mês, com que frequência sentiu confiança na sua capacidade para enfrentar os seus problemas pessoais?					
No último mês, com que frequência sentiu que as coisas estavam a correr à sua maneira?					
No último mês, com que frequência sentiu que não aguentava com as coisas todas que tinha para fazer?					
No último mês, com que frequência foi capaz de controlar as suas irritações?					
No último mês, com que frequência sentiu ter tudo sob controle?					

No último mês, com que frequência se sentiu furioso(a) por coisas que ultrapassaram o seu controle?					
No último mês, com que frequência sentiu que as dificuldades se estavam a acumular tanto que não as conseguia ultrapassar?					
	0	1	2	3	4

DIA 2

Clínico

onfidential

Funcionarios INC
Page 1

Clínico

Record ID

Dorme em média quantas horas

Tem hábito de cochilar durante o dia

- Yes
 No

Se sim, em média quanto tempo

Fumante

- Sim
 Não
 Ex fumante

Se sim, quantos cigarros em média por dia

Se ex fumante a quanto tempo

Hidratação

(Quantos copos você bebe em média de água ?)

Pressão sistólica

Pressão diastólica

Índice tornozelo braquial

Possui alguma doença crônica

- Yes
 No

Se sim, qual ?

Faz uso de algum medicamento

- Yes
 No

Se sim, qual ?

Peso

(Antropometria)

1. Record ID: não preencher.
2. Perguntas referentes a sono, colocar a média do tempo que dorme em horas e a média de tempo que cochila em minutos.
3. Perguntas referentes a tabagismo, em “se sim, quantos cigarros em média por dia” anotar quantos cigarros o voluntário fuma atualmente (em caso de fumante), e quantos cigarros o voluntário habitualmente fumava (se ex fumante). Em “se ex fumante, há quanto tempo” anotar há quanto tempo o voluntário parou de fumar e durante quanto tempo o mesmo fumou.
4. Sobre hidratação, anotar a quantidade de copos de 200mL. Caso o voluntário informe em litros ou em outra medida, realize a conversão.
5. Pressão sistólica, diastólica e índice tornozelo braquial devem ser preenchidos após a avaliação autonômica.
6. Em “possui alguma doença crônica?” anotar todas as doenças crônicas que o voluntário possui. Dê exemplos, como hipertensão, diabetes, hipo/hipertireoidismo. Lembre-se, sempre, de adequar o tipo de linguagem ao entendimento do voluntário. Hipertensão pode ser um termo de mais difícil entendimento do que pressão alta, por exemplo.
7. Em “faz uso de algum medicamento” anote todos os medicamentos utilizados pelo voluntário (seja oral, tópico ou injetável), inclusive anticoncepcional.
OBS.: Caso o voluntário diga que não sabe se possui alguma doença crônica ou diga que não possui e, ainda assim, mencione fazer uso de medicamento que seja compatível com o tratamento de alguma doença crônica, retome novamente a pergunta sobre possuir alguma doença. Esclareça, gentilmente, o motivo do uso de tais medicações. Lembre-se de sempre adequar a linguagem ao nível de entendimento do voluntário.
8. Anotar o peso em quilogramas conforme disponibilizado pela bioimpedância.
9. Anotar a altura em metros, conforme aferido pelo estadiômetro da balança.

Confidential

Page 2

Estatura

(Antropometria)

Imc

Perimetro de cintura

(Antropometria)

Perimetro de pescoço

Perimetro de quadril

(Antropometria)

MME

(Bioimpedancia)

Gordura%

(Bioimpedancia)

AGV

(Bioimpedancia)

Tentativa 1

(Teste de flexibilidade)

Tentativa 2

(Teste de flexibilidade)

Tentativa 3

(Teste de flexibilidade)

Média flex

Força 1

Força 2

Força 3

Média força

1. O campo IMC é calculado automaticamente pelo RedCap (não é necessário preencher).
2. Devem ser realizadas duas medições de perímetro de cintura, quadril e pescoço, ambas preenchidas em centímetros.
3. Valores de MME, Gordura% e AGV devem ser preenchidos conforme fornecido pela bioimpedância.
4. As tentativas 1, 2 e 3 da flexibilidade devem ser preenchidas em centímetros. A média da flexibilidade é calculada automaticamente pelo RedCap (não é necessário preencher).
5. Os valores de força 1, 2 e 3 devem ser preenchidos em kgf. A média da força é calculada automaticamente pelo RedCap (não é necessário preencher).

Autoimagem Relatada e História Familiar (Clínico)



Escala de silhuetas proposta por Stunkard et al., 1983 usada para o teste de autoimagem relatada

Confidential

Page 3

Que imagem mais se assemelha com você

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9

(Escolher somente uma imagem)

Qual imagem é um corpo ideal para você ?

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9

(Escolher somente uma imagem)

Realizou algum procedimento cardiovascular?

- Yes
- No

Se sim, qual ?

Tem história familiar de doenças cardiovascular?

- Yes
- No

Se sim, qual ?

Qual o sexo ?

- Feminino
- Masculino

Qual o grau de parentesco?

- Mãe
- Pai
- Avó
- Avô
- Irmão (a)
- Tio
- Tia
- Bisavô
- Bisavó
- Outros

Em que idade?

Autoimagem Relatada

Conforme disposto no clínico, pergunte ao voluntário: “Qual imagem mais se assemelha com você?” e, após a resposta, pergunte “Qual imagem é o corpo ideal para você?”. O teste deve ser realizado em ambiente calmo e silencioso. O avaliador não deve esboçar nenhuma reprovação ou concordância em relação a resposta do voluntário, a fim de não induzir a resposta. Caso o voluntário peça a opinião do avaliador – perguntando, por exemplo, se ele concorda com a resposta dada – deve-se responder que é uma avaliação pessoal e tornar a repetir a pergunta da autoimagem. É importante que o voluntário responda as perguntas no tempo dele e que o examinador não acelere o tempo de resposta para que não haja nenhum viés.

Procedimento Cardiovascular

Pergunte ao voluntário se já realizou algum procedimento cardiovascular e peça para que este especifique qual. Cabe ao avaliador dar exemplos (perguntar sobre cirurgias, colocação de marca-passo, colocação de *stent*, etc.) e adequar o nível de linguagem para o melhor entendimento do voluntário.

História Familiar

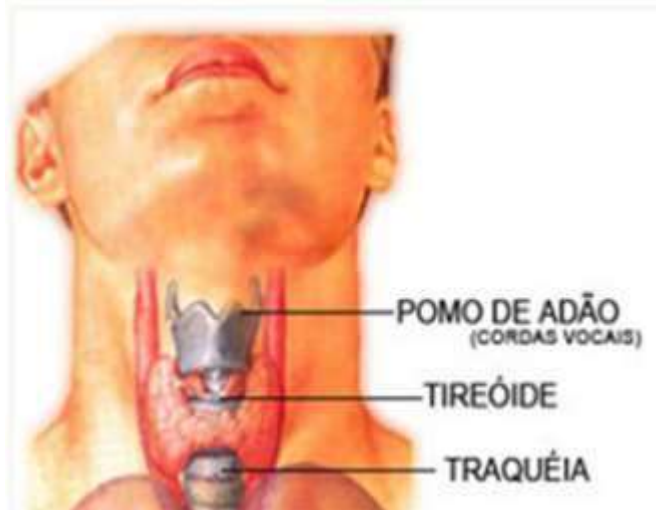
Pergunte ao voluntário se há história de doenças cardiovasculares em sua família, dando exemplos como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Acidente Vascular Cerebral (AVC), Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), Doença Vascular Periférica (DVP) etc., a fim de se adequar melhor à linguagem do voluntário. Pergunte o sexo e o grau de parentesco familiar, além da idade em que a pessoa apresentou essa doença.

Avaliação Antropométrica

1. Perímetro mínimo do Pescoço

(Lohman et al., 1988)

Proeminência Laríngea (“Pomo de adão”)



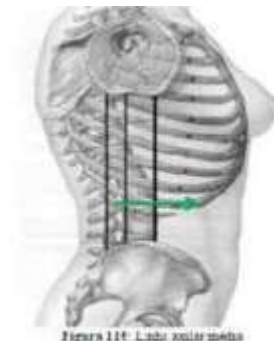
1. Peça para que o avaliado incline um pouco a cabeça para trás, dessa maneira facilitando achar o “pomo de adão”, faça a marcação com caneta dermatográfica e solicite que o avaliado volte com a cabeça para o plano de Frankfurt.
2. Mantendo-se do lado esquerdo do indivíduo (plano de Frankfurt) fazer a medida e a leitura. O perímetro mínimo deve ser medido com precisão de 0,1 cm, estando a fita perpendicular ao eixo ao longo do pescoço. Não é necessário que a fita esteja na posição horizontal;
3. A leitura deve ser realizada no ponto da fita que cruza com o valor zero;
4. A pressão da fita à pele deve ser mínima;
5. Realizar a medida em menos do que 5 segundos para evitar desconforto.
6. Realizar a medida em duplicata (medir duas vezes)

Caso os dois valores apresentem variação acima de 0,3 cm, deve-se descartar as duas medidas. Neste caso, repetir os procedimentos de leitura até atingir duas medidas de Perímetro de pescoço com variação máxima de 0,3cm

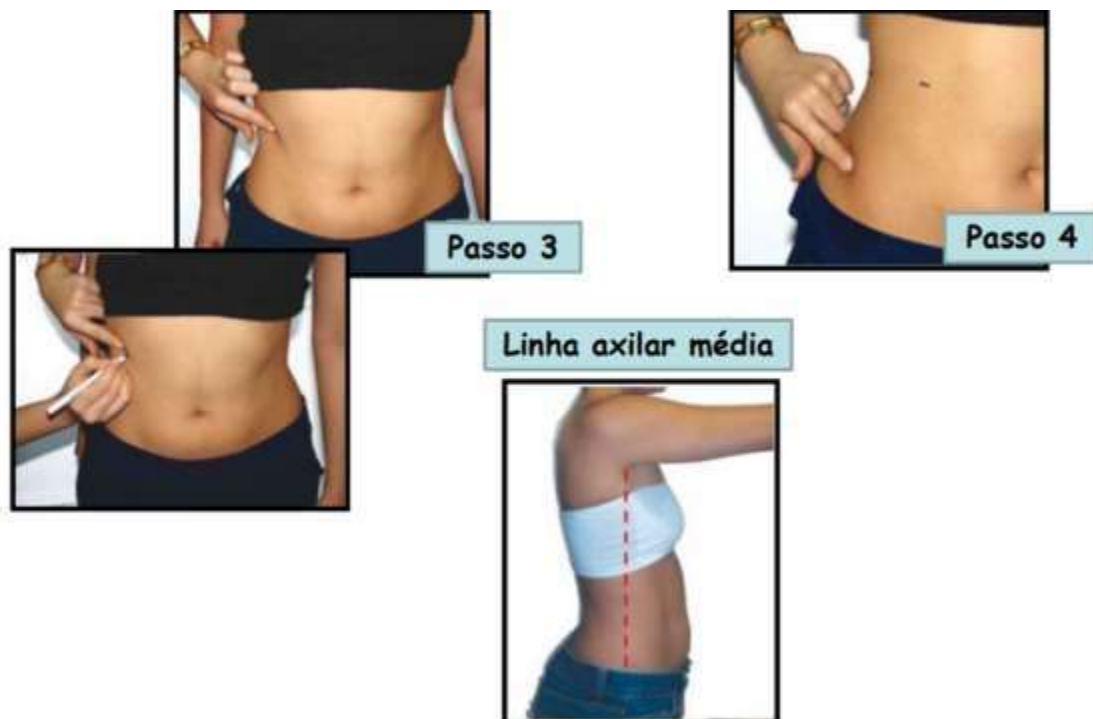
2. Perímetro da Cintura

(WHO, 1989; BARROS, 2010; BRASIL, 2011)

1. Solicitar gentilmente ao avaliado que afaste a roupa de modo a deixar livre a região da cintura (a medida NÃO deve ser feita sobre roupa ou cinta);
2. Posicionar o indivíduo de pé (sem sapatos), ereto, mantendo o abdômen relaxado e os braços cruzados sobre o tórax. Os pés devem estar, preferencialmente, unidos ou a uma distância suficiente para manter o equilíbrio;



3. Identificar, por meio da palpação, a crista ilíaca na linha axilar média e marcar o ponto com caneta;
4. Por meio da palpação, identificar o nível da margem costal inferior e marcar o ponto com caneta dermatográfica. Em seguida, transferir esse ponto para a linha axilar média, na mesma altura;
5. Medir, com a fita estendida, a distância entre as duas marcações na linha axilar média e marcar com caneta esse ponto médio;



6. Verificar o posicionamento da fita para certificar-se de que está no mesmo nível (horizontal ao plano do chão) em todas as partes da cintura (planos laterais direito e esquerdo, costas e frente do indivíduo). Se possível, contar com a colaboração de um assistente. A fita deve ficar firme, mas não deve comprimir a pele;
7. Realizar a leitura ao final da expiração normal, no ponto da fita que cruza com o valor zero;
8. Registrar imediatamente a medida, com precisão de 0,1 cm;
9. Repetir novo procedimento, de preferência na forma de circuito, em caso de medidas em duplicata.

Caso os dois valores apresentem variação acima de 1,0 cm, deve-se descartar as duas medidas (Lohman et al, 1988). Repetir os procedimentos até atingir duas medidas de perímetro da cintura (PC) com variação máxima de 1,0 cm.

NOTA: Recomenda-se utilizar o protocolo proposto pela OMS (1989), visto que os pontos de corte utilizados para predizer risco de doenças foram identificados a partir de estudos realizados com essa metodologia.

Valores de perímetro da cintura (PC) que representam risco de complicações metabólicas associadas à obesidade (WHO, 2004):

Risco de complicações	Homens	Mulheres
Aumentado	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Muito aumentado	≥ 102 cm	≥ 88 cm



DICA PRÁTICA: Identificar, por meio da palpação, a crista ilíaca na linha axilar média e marcar o ponto com caneta; Para localizar a margem costal inferior, pode ser solicitado ao indivíduo que inspire e segure a respiração por alguns segundos e/ou incline o corpo lateralmente à esquerda com o braço direito estendido para cima. Apalpar a região até localizar o ponto de interesse, e, com o dedo no local anatômico a ser marcado, solicitar que o indivíduo retorne à posição inicial. Marcar a margem inferior da última costela com caneta.

1. Perímetro do Quadril

(LOHMAN et al, 1988; BARROS, 2010; ISAK, 2011)

1. É recomendado que o avaliado vista roupas leves que façam pouco volume na região do glúteo (sem bolsos, zíperes, etc) e que se ajustem naturalmente ao corpo (não deve apertar demais nem estar muito frouxas). Posicionar o indivíduo de pé (sem sapatos), ereto e com os braços cruzados sobre o tórax. Os pés devem estar, preferencialmente, unidos ou a uma distância suficiente para manter o equilíbrio;



2. O avaliador deve posicionar-se ao lado do indivíduo, agachado ou sentado em uma cadeira, de forma que a maior extensão do quadril seja visualizada;
3. Posicionar a fita ao redor do quadril, **na região de maior proeminência deste**, em plano horizontal. A fita deve ficar firme, mas **não deve comprimir a pele**. Se possível, solicitar que um assistente auxilie no posicionamento da fita do lado oposto do indivíduo para se certificar de que está no mesmo nível em todas as partes do quadril;
4. Realizar a leitura da medida no ponto da fita que cruza com o valor zero. A medida deve ser registrada com precisão de 0,1cm.
5. Repetir novo procedimento, de preferência na forma de circuito



Perímetro do quadril

(LOHMAN et al, 1988)

Caso os dois valores apresentem uma variação acima de 1,0 cm, deve-se descartar as duas medidas. Neste caso, repetir os procedimentos de leitura até atingir duas medidas de perímetro do quadril com variação máxima de 1,0 cm entre as duas.

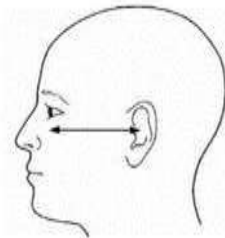
4. Estatura

1. Pela manhã, porque pode haver uma redução de até 1% durante o transcurso do dia (Norton et al, 2000; ISAK, 2011); variação diária da estatura: geralmente é cerca de 1-2 cm menor à tarde que pela manhã, devido à compressão dos discos intervertebrais ao longo do dia pela ação da gravidade (Silva et al, 2011).
2. Menor quantidade de roupas: facilita a visualização do posicionamento do indivíduo (Lohman et al, 1988; Gibson, 2006);
3. A região da cabeça deve estar livre de adereços (boné, arco, tiara, trança, prendedores de cabelo, etc.)

Equipamento: Estadiômetro vertical fixo ou portátil

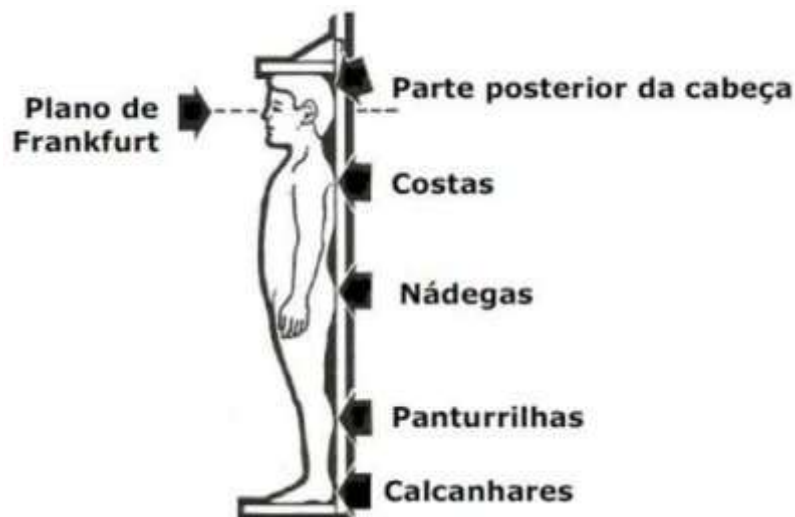
Procedimento (ISAK 2011):

4. Posicionar o indivíduo descalço no centro do equipamento com a cabeça livre de adereços, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo. Cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos (Plano de Frankfurt);



5. Posicionar calcanhares, panturrilhas, nádegas, costas e parte posterior da cabeça em contato com o antropômetro. Se o indivíduo não for capaz de encostar todos os pontos simultaneamente no antropômetro mantendo uma postura natural razoável, garantir que encoste as nádegas e o calcanhar, ou a cabeça na base vertical do equipamento;
6. Suspender a haste móvel do antropômetro até que se aproxime da parte superior da cabeça do indivíduo. Solicitar que o indivíduo inspire, em posição ereta, sem alterar a carga sobre os calcanhares ou o nível dos ombros.
7. No momento da inspiração, abaixar a parte móvel do equipamento, fixando-a contra a cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo.

8. Realizar a leitura da estatura (no nível dos olhos) e anotar o resultado na ficha de registro.
9. Retirar a pessoa do equipamento.
10. Repetir o procedimento para a 2ª medida



Bioimpedância

EXAME PARA AVALIAR A COMPOSIÇÃO CORPORAL

Procedimentos para ligar o equipamento:

1. Ligue a Bioimpedância (BIA) InBody720 no botão preto que fica na parte posterior do equipamento

OBS.: Lembre de ligá-la com antecedência de 30 minutos, já que ela demora para inicializar devido à calibração.



2. Ligar o computador

3. Inserir o pen drive específico com o software do equipamento (o programa só faz aferições com a BIA ligada e o pen drive inserido no computador).


Procedimentos para avaliação:

1. Abrir o programa Lookin Body Basic (ícone azul) na área de trabalho do computador

2. Clicar no ícone perfil pessoal  no canto superior esquerdo da tela

3. Preencher a ficha de informações do voluntário, na parte de “informações necessárias” com: número de cadastro, nome completo, data de nascimento (inserindo primeiro o ano, depois o mês e depois o dia), altura em cm (que já deve ter sido medida previamente), sexo (F ou M).

OBS.: Coloque a sigla ESAT antes do nome completo do voluntário. Ao preencher a data de nascimento, o programa automaticamente preenche a idade.

4. Clique no ícone  (salvar) na parte inferior esquerda da tela

5. Peça gentilmente ao voluntário que retire os sapatos (inclusive a meia), e todos os seus pertences, principalmente os metálicos. Retirar, por exemplo, óculos, cinto, celular, carteira, chave, pulseira, relógio, brincos, presilhas e demais pertences que estejam nos bolsos.

6. Explique ao voluntário que será realizado um exame para avaliar sua composição corporal (ou seja, percentual de massa magra, gordura, água corporal, etc.). Pergunte se o mesmo deseja ir ao banheiro, pois é importante esvaziar a bexiga antes da avaliação. Oriente-o ao banheiro do 5º andar, caso deseje.

7. Caso o voluntário esteja com mais de uma blusa, casaco, jaleco, pijama cirúrgico e demais roupas que podem ser retiradas sem causar nenhum desconforto ao voluntário, peça-o que as retire, de forma que, a avaliação seja feita com o mínimo de roupa possível (blusa e calça, por exemplo).

8. Peça que o voluntário se posicione na plataforma do equipamento, pedindo para que o mesmo acople os calcanhares na porção circular dourada e o restante dos pés na porção dourada mais longilínea (esses são os eletrodos da base do equipamento), conforme a imagem abaixo.



9. Peça-o que retire os manetes/manoplas que são os eletrodos superiores do equipamento, acople os polegares na porção circular dourada e o restante dos dedos na porção dourada mais longilínea, conforme a imagem abaixo.



10. Logo após o voluntário estar corretamente posicionado, clique no botão **INBODY** que estará no canto superior esquerdo da tela, assim o programa começará a sincronizar com o equipamento.

11. Peça ao voluntário que fique parado, olhando para o horizonte e evite falar para que não haja interferência no exame.

12. Certifique-se olhando no equipamento se os dados do voluntário aparecem no visor do equipamento.

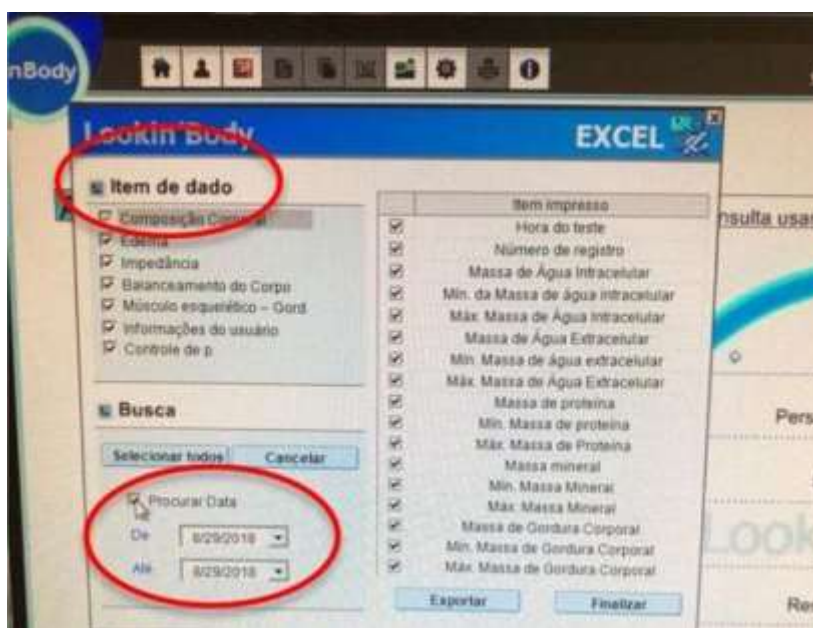
13. A avaliação da bioimpedância demora cerca de 90 segundos e assim que ela terminar, anote no clínico os dados de MME, %GC e AGV que aparecem no visor do equipamento, indicados na imagem abaixo.



14. Após isso, salve o arquivo do resultado bioimpedância que aparece na tela do computador no formato **PDF** para que seja enviado ao voluntário por e-mail. Para isso, clique no ícone “salvar como imagem”, que é o 6º ícone da parte superior da tela do programa. Ao clicar em salvar como imagem, nomeie o arquivo como “BIA seguido de nome completo do voluntário” e troque o formato de arquivo para PDF. Após salvar, mande ao voluntário formalmente por e-mail. Esclareça-o e tire dúvidas sobre o resultado da bioimpedância (lembrando-o que essa é uma avaliação de pesquisa e não uma avaliação clínica).

15. Para evitar sobreposição entre resultados da BIA de um voluntário para o próximo, recomenda-se fechar o programa e reabri-lo para fazer o cadastro do novo voluntário.

16. Ao final da avaliação de todos os voluntários, exportar o arquivo em formato de **EXCEL (.xls)** e enviar para os mestrandos. Para isso, clique no 7º ícone da parte superior da tela do programa, que se assemelha a uma pasta verde. Será aberta uma nova janela, na qual deve-se selecionar todos os itens e depois selecionar procurar data (mantendo a data do dia em que a avaliação foi feita).



17. Clique em exportar, e após isso abrirá uma nova tela para que o arquivo seja salvo. Salve como “BIA seguido da data da avaliação” e mande por e-mail para os mestrandos. Nesse arquivo, estarão os resultados da BIA de todos os voluntários feitos naquele dia (que não necessariamente são do ESAT), por isso, recomenda-se escrever junto ao e-mail o nome dos voluntários que fizeram D2.

Protocolos dos Testes e Demais Avaliações do D2

1. Protocolo de Avaliação da Força de Preensão Manual

1. Peça, gentilmente, para o voluntário retirar todos os acessórios de seus membros superiores, tais como relógios, pulseiras, anéis e braceletes.
2. Explique ao voluntário que será feito um teste de força (para avaliar o quanto de força ele possui em sua preensão manual) e que para isso iremos usar sua mão dominante.
3. Pergunte ao voluntário qual é a sua mão dominante, isto é, a mão em que se tem mais força e que normalmente se utiliza para escrever (direita ou esquerda).

4. Oriente ao voluntário a sentar-se confortavelmente em uma cadeira e peça-o que segure o dinamômetro com a mão dominante, ambos de acordo com a posição recomendada pela *American Society of Hand Therapists* (ASHT), descrita abaixo.



Posição recomendada pela ASTH: O participante deve ficar sentado confortavelmente em uma cadeira sem braços, com os pés apoiados no chão. O quadril e o joelho devem estar posicionados a aproximadamente 90 graus de flexão. O ombro do membro testado deve ficar aduzido e em rotação neutra, cotovelo em flexão de 90 graus, antebraço na posição neutra e punho entre 0 e 30 graus de extensão e entre 0 a 15 graus de adução. A mão do membro não testado deve repousar sobre a coxa do mesmo lado (conforme a figura). O participante deve ser instruído a manter o posicionamento durante os testes e deve ser corrigido pelo examinador quando necessário.

5. Explique ao voluntário que ele precisará apertar o dinamômetro com o máximo de força que ele puder, e que será necessário fazer isso três vezes, dando 1 minuto de intervalo entre cada medida.
6. Para realizar a 1ª medida, dê um comando ao voluntário para que ele pressione o dinamômetro com o máximo de força (dando apenas esse estímulo verbal).
OBS.: É muito importante que, durante a preensão, o voluntário não seja estimulado verbalmente com mensagens de incentivo, nem com tom de voz mais alto, pois isso irá gerar um viés na medida.

7. Anote no clínico a medida máxima (em quilogramas-força) marcada com o cursor que aparece no visor do dinamômetro. Cronometre 60 segundos.
8. Faça a 2ª medida e anote também no clínico.
9. Cronometre mais 60 segundos e, ao final, faça a 3ª medida e anote no clínico.

As três medidas são anotadas e o valor correspondente de força desse voluntário é obtido a partir do cálculo da média simples entre as três medidas (calculado automaticamente durante o preenchimento dos valores de força no RedCap).



O valor de força máxima será sempre marcado pelo cursor. Deve-se anotar no clínico o valor correspondente em quilogramas-força localizado na parte mais externa do visor. Atente-se que as grandes marcações aumentam de 10 em 10 unidades e as marcações menores aumentam de 2 em 2 unidades. Portanto, a força indicada na imagem acima é de 58kgf.

OBS.: a parte interna do visor corresponde à libras-força e não deve ser utilizada.

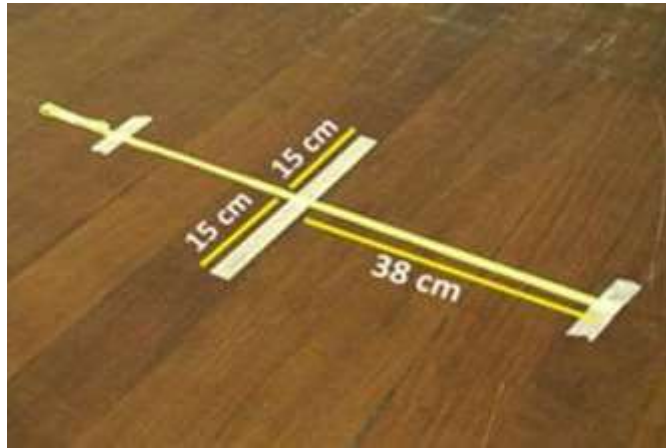
2. Protocolo de Avaliação da Flexibilidade

Materiais:

1. Fita métrica
2. Fita crepe

Procedimentos pré-teste:

1. Estender uma fita métrica no chão
2. Colocar uma faixa de 30 cm de comprimento perpendicular a marca de 38,1cm



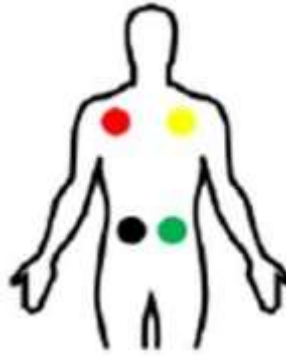
Procedimentos do teste:

1. O voluntário descalço coloca os calcanhares na faixa separados no comprimento indicado na mesma
2. Joelhos devem ficar estendidos
3. Mãos sobrepostas
4. Anotar 3 “mergulhos”



3. Protocolo de Avaliação Autonômica

1. Inicialmente, deve-se cumprimentar o voluntário, apresentar-se como aluno do projeto Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT) e pedir que o mesmo retire todos os objetos de metal que carrega e desligar o celular, pois ambos podem interferir no exame. Pergunte também se a pessoa está se sentindo bem, já que a mesma está em jejum, e se ela precisa ir ao banheiro. É sempre recomendável que o voluntário esvazie a bexiga antes do exame, assim são minimizados valores alterados de pressão arterial e possíveis incômodos durante o protocolo.
2. Em seguida, explique para o voluntário que naquele momento será realizado um eletrocardiograma de repouso que terá a duração de 15 minutos; no qual, 4 eletrodos irão ser fixados (indicando o local onde cada um será fixado, vide imagem). Fale que serão fixados dois eletrodos abaixo da clavícula e dois próximos à crista ilíaca. Adequar a fala ao nível de entendimento do voluntário, não usar termos que não serão compreendidos.
3. Pedir, educadamente, para que a pessoa dê abertura para a colação de cada eletrodo (limpando, anteriormente, os locais de fixação com álcool 70%, utilizando gaze). Avaliar a necessidade de pedir ao voluntário para retirar a blusa caso a mesma atrapalhe os eletrodos. Obs.: Só peça caso seja realmente necessário para não gerar nenhum constrangimento do participante.
4. Colocar a cinta peitoral do Polar® abaixo da linha intermamilar, de forma que o sensor fique sobre a área cardíaca. Antes de colocar o Polar®, explique para o voluntário que aquele aparelho é um cardiófrequencímetro, ou seja, é um dispositivo que nos permite acompanhar os batimentos cardíacos. Avise ao voluntário, antes de colocar a cinta, que a mesma será umedecida com água para aumentar a aderência e a captação da FC.
5. Após a realização de todo o preparo, pedir para que a pessoa se deite na maca cuja cabeceira estará elevada a 30 graus, obrigatoriamente. Fixar cada eletrodo e seus conectores (bico de jacaré) nos eletrodos adesivos, de maneira correta, como mostra a figura abaixo. Obs.: Ondas alteradas no ECG podem advir de eletrodos posicionados incorretamente, atentar-se sempre para posição correta.



6. Colocar o aparelho de pressão no braço direito do voluntário (atentar-se para a indicação da artéria braquial) e avisá-lo que a pressão dele será aferida em 3 momentos diferentes durante o exame. Pedir para que o voluntário evite falar e se movimentar durante o exame. Nesse momento, vale ressaltar que trabalhamos com uma técnica sensível que avalia o quanto a frequência cardíaca varia de forma normal/fisiológica. Dessa forma, pedir ao voluntário que tente relaxar e descansar nesses 15 minutos é uma forma de garantir um resultado mais confiável. Caso o voluntário queira, também é possível dormir. No entanto, caso ele durma, anote o tempo de início e término na ficha da “avaliação autonômica”.

7. Além disso, deve-se explicar também que ao final do exame pediremos que o mesmo se levante devagar e se posicione de frente para a maca, com os braços posicionados ao lado do corpo, para que façamos mais 3 minutos de registro do ECG com o indivíduo em pé. Indicar a posição que o mesmo ficará antes de iniciar o exame.

INÍCIO DO EXAME:

8. Colocar o nome completo e o número de execução do exame no topo da ficha de “Avaliação Autonômica”, exemplo: Fulano de tal (1), caso ele seja o primeiro a fazer o ECG. Ciclano (2), Beltrano (3), e assim por diante.

9. Iniciar o exame de eletrocardiograma através do programa ECGV6 com todos os dados preenchidos na ficha do paciente previamente, aferir a pressão arterial e anotar na ficha da “avaliação autonômica”. Ligar o Polar (Testes → Gravação RR). Deve-se sempre acompanhar a frequência cardíaca pelo Polar e ver se a mesma está compatível com a frequência cardíaca do ECG. Caso ela não esteja, verifique (1) se o cabo do ECG não está sobreposto ao cabo de rede do computador, (2) se o cabo

do eletrodo não está sobreposto ao sensor do polar, e por fim (3) umedeça a cinta novamente. Caso a alteração não se resolva, chamar ajuda.

10. Aplicar o filtro LB + 60, aguardar o traçado se estabilizar e salvar um arquivo do ECG. Caso esse arquivo não seja salvo, o ECG não será registrado ao final do exame.

11. Antes de completar 15 minutos de exame, aferir a pressão novamente e salvar um novo arquivo do ECG. Em seguida, deve-se salvar a gravação do Polar e iniciar o teste ortostático.

12. Após 15 minutos de exame, acione o cronômetro, peça gentilmente para que o voluntário se levante (isto estará sendo sinalizado no Polar), e fique de pé de frente para a maca com os braços posicionados ao lado do corpo, como já havia sido explicado no início do exame. Anote o tempo do ECG em que o voluntário se levantou. O mesmo permanecerá nessa posição por 3 minutos.

13. Aferir a PA do voluntário (em ortostase), por volta dos 17:30min.

FIM DO EXAME:

14. Anotar rapidamente os valores de FC repouso, pé e pico que forem disponibilizadas no Polar na ficha de “Avaliação Autonômica”.

15. Aos 18 minutos, aproximadamente, o ECG deve ser encerrado e deve-se salvar novamente o arquivo.

OBS.: Toda e qualquer alteração no ECG deve ser anotada na ficha de “Avaliação Autonômica”. Anotar mudanças no padrão de onda, interferências, arritmias, ou qualquer outra alteração e o tempo em que as mesmas ocorreram. Quantificar as possíveis extrassístoles que surgirem durante o exame, especificar se ocorrem durante o repouso ou durante a ortostase e o tempo em que ocorreram. Caso identifique uma alteração que não retorna ao normal, não parece benigna ou uma pressão arterial sistólica acima de 180mmHg, comunique ao mestrando responsável pela coleta do dia e/ou ao professor Luiz.

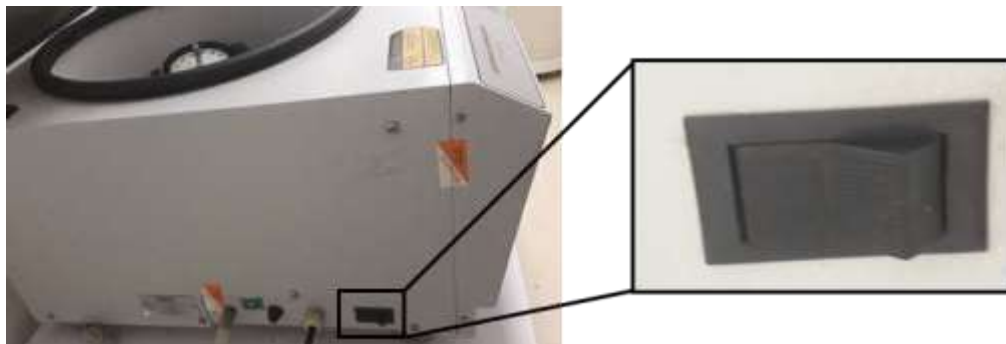
16. Ao final do exame, pergunte ao voluntário se o mesmo sentiu tontura ao levantar. Caso sim, anote o que ele relatar. Pergunte depois se o mesmo sentiu algum desconforto durante o eletrocardiograma, caso sim, anote também. Retire, gentilmente, a cinta do Polar do voluntário, guardando-a, e retire os eletrodos fixados, descartando-os. Peça que o voluntário se deite novamente, pois serão aferidas a pressão arterial no membro superior esquerdo e em ambos os membros inferiores. Lembre-se de posicionar adequadamente o manguito no membro inferior, com o símbolo de marcação da artéria em posição posterior ao maléolo medial, para que a aferição seja feita sob a artéria tibial posterior. Anote todos os valores de pressão obtidos na ficha de avaliação autonômica. Pergunte se o voluntário sente dor na panturrilha ao caminhar e, caso o mesmo sinta, anote a informação.

17. Agradeça a participação do voluntário e entregue, ao final, um lanche para o mesmo. Esclareça que não são gerados laudos dos ECGs e que a equipe entrará em contato com o mesmo caso haja alguma alteração no eletrocardiograma e no exame de sangue.

4. Protocolo de Centrifugação do Sangue e Aliquotagem do Soro

1. O tubo de sangue coletado deve ser transportado ao **CTC** (utilizando um isopor) para que o mesmo seja centrifugado. A chave da **sala de criopreservação de amostras** (onde fica a centrífuga) fica pendurada no mural de chaves, localizado atrás da porta da Divisão de Ensino (a chave está identificada como “centrífuga”);

2. Ligue a centrífuga pressionando o botão preto localizado na lateral do aparelho, conforme indicado na imagem abaixo:



3. Coloque os tubos na centrífuga de forma a equilibrar o peso. O número de tubos deverá ser sempre **par**, assim para cada tubo deve ser colocado outro tubo com o mesmo peso do lado oposto, balanceando a centrífuga.

OBS.1: Caso o número de tubos à centrifugar seja ímpar (1,3,5...), adicione um tubo com água (no mesmo nível da amostra) para balancear.

4. Feche a tampa e selecione o **Programa 2**, no qual a voltagem, tempo, aceleração, frenagem e temperatura já estão ajustados. Para selecionar o Programa 2, pressione o botão “MENU” e procure o Programa 2 (utilizando as setas). As configurações desse Programa 2 devem ser: tempo de **15 min**, velocidade de **3150rpm** e temperatura de **15°C**. Em seguida, para iniciar a centrifugação, aperte duas vezes o botão localizado abaixo do botão “MENU” conforme indicado abaixo:



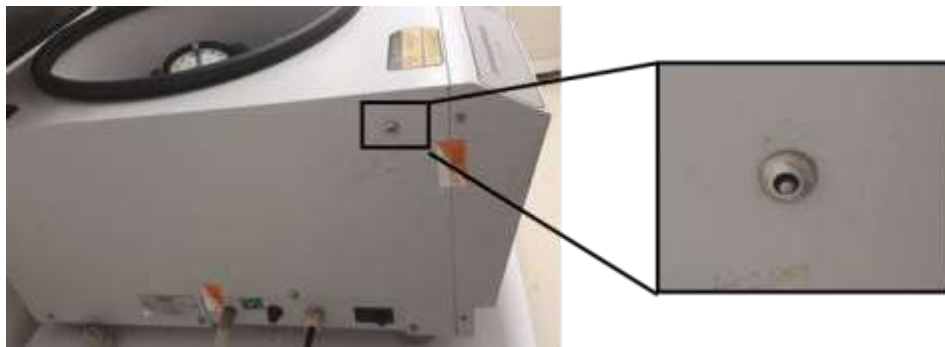
OBS.2: Caso seja necessário pausar a centrifugação, aperte 2 vezes o mesmo botão que foi utilizado para iniciar o processo.

5. As amostras serão centrifugadas por 15 minutos e, ao fim do processo, a tampa da centrífuga abrirá automaticamente. Retire as amostras, coloque-as no isopor com a estante e transporte para o LIM-1 (Laboratório Geral), que fica dentro do CTC, no final do corredor à esquerda. Não se esqueça de desligar a centrífuga e deixar a **tampa aberta**.

6. Na bancada, transfira 1 mL (**1000 µL**) de soro para **cada eppendorf** devidamente identificado, com o auxílio de uma **pipeta p1000**. Anote no caderno de protocolo do sangue a data da coleta e as seguintes informações: nome completo do voluntário - cadastro do voluntário - número padrão da amostra - característica do soro - pessoa que processou (Ex.: André Luiz Martins - 417765 - 56 - Amarelo límpido (AL) – Alessandra). Siga as anotações anteriores como exemplo também.

7. Após a aliquotagem, transfira os eppendorfs pro isopor e transporte-os até a sala para armazenamento localizada no “Núcleo de Bioestatística e Bioinformática”, no final do corredor (próximo ao setor de ensino), e armazene os eppendorfs no freezer (-20°C) nas caixas de criopreservação identificadas como “ESAT”.

OBS.3: A tampa da centrífuga é aberta automaticamente no final do processo de centrifugação; entretanto, caso isso não aconteça ou seja necessário abrir a tampa da centrífuga manualmente, pressione (com uma ponteira) o pino prateado que se localiza na lateral superior do aparelho, conforme indicado na imagem abaixo



OBS.4: Cada eppendorf deve estar devidamente identificado antes da centrifugação. Para isso, imprima a etiqueta no modelo abaixo e cole no eppendorf com fita adesiva.

417765 - A	417765 - B
S - 110719	S - 110719

Para cada voluntário (1 tubo de sangue) serão dois eppendorfs (A e B) com 1mL de soro cada. Na linha superior da etiqueta estará o número do cadastro seguido de A ou B, e na linha inferior estará S (soro) seguido da data do dia. Anote também na tampa do eppendorf o número correspondente à amostra de acordo com o caderno de protocolo do sangue. Por exemplo, caso a última amostra centrifugada seja número 56, a próxima terá número 57 e assim por diante. Na tampa dos eppendorfs, deverá estar 57 A (eppendorf A) e 57 B (eppendorf B).

5. Protocolo de Busca do Cadastro do Voluntário

1. Para busca do cadastro do voluntário acesse o programa PAGU contido na pasta “MV2000i” que está disponível na área de trabalho dos computadores do INC.
2. Insira login e senha e, em seguida, clique em “consultas” na parte superior da tela, e depois em “prontuário informatizado”.
3. Clique no ícone que representa uma seta para baixo ↓↓ e digite o nome do voluntário que se deseja pesquisar o cadastro no campo “paciente”. **OBS.:** Recomenda-se digitar apenas o nome e o primeiro sobrenome para realizar a busca.

Logo após, ao identificar o nome completo do voluntário no sistema de busca, clique sobre seu nome. Isso fará com que abra uma nova tela com o número de cadastro do voluntário disposto na parte superior esquerda. Normalmente, o número possui 6 dígitos. Anote esse número na ficha de cadastro/informações gerais do voluntário e o utilize para posterior impressão do pedido de exame de sangue.

6. Protocolo de Emissão de Pedido de Exame de Sangue

1. O número de prontuário, obtido através da consulta de cadastro, será utilizado para solicitação do pedido de exame de sangue. Essa solicitação é realizada pelo programa PARA.
2. Acesse o programa PARA, contido na pasta “MV2000i” da área de trabalho, e insira login e senha. Em seguida, clique em “atendimentos” no canto superior esquerdo e depois em “não agendados”.
3. Digite o número de cadastro do voluntário, que havia sido consultado no PAGU, clique em “pesquisar” e depois em “OK”.
4. Em seguida, uma interface com dados do voluntário irá abrir (cheque o nome completo do voluntário) e, para dar continuidade à solicitação do exame, clique em “atender”.
5. Clique no ícone de seta ao lado de “médico” e procure o nome Luiz Fernando.
6. Uma interface com diversos campos para serem preenchidos será aberta, e os mesmos deverão ser preenchidos da seguinte forma:

Campo: Origem → **Selecionar:** Ambulatório de pesquisa clínica

Campo: Convênio → **Selecionar:** SUS

Campo: Plano → **Selecionar:** INC

Campo: Serv. Ambulatorial → **Selecionar:** Pesquisa

Campo: Tipo de atendimento → **Selecionar:** Primeira consulta

Campo: Local de Procedência → **Selecionar:** Domicílio

Campo: Tipo de paciente → **Selecionar:** Exames de análises clínicas

Campo: C.I.D → **Selecionar:** Exame de saúde ocupacional

Campo: Procedimento ambulatorial → **Selecionar:** Consulta de profissionais da área da saúde

Campo: CBO → **Selecionar:** Fisioterapeuta geral

7. Após preencher todos os campos, clique no disquete amarelo (salvar registro) localizado na parte superior da tela, e depois clique em “sair”.
8. Após realizar os procedimentos acima, é preciso imprimir o pedido de exame de sangue. Para isso, clique em “atendimentos” e depois em “documentos”.
9. Check o nome do voluntário de que deseja imprimir o pedido e, depois, clique em, “confirma”.
10. Check “Requisição de Exames Laboratoriais” e depois clique em “1-Novo”.
11. Selecione os campos “Glicose”, “Lipidograma”, “Proteína C reativa”.
12. No campo “Outros:” escreva “Favor colher mais um tubo de Bioquímica (SORO) para entregar ao Responsável da Pesquisa”.
13. Por fim, clique “Gravar/Imprimir” e, assim, o pedido de exame de sangue será impresso.
14. Carimbe o documento impresso com o carimbo da Pesquisa Clínica, que fica no setor do Núcleo de Bioestatística e Bioinformática, ao lado do setor de Ensino e Pesquisa.
15. Escreva, na parte carimbada, o nome do estudo (ESAT), a data do dia da impressão do pedido, o nome Luiz Rodrigues e o número de sua matrícula.
16. Peça, gentilmente, que o Luiz Fernando assine o documento.
17. Após assinado e devidamente carimbado, agende a coleta de sangue no **ambulatório adulto (térreo)** para a data marcada previamente com o voluntário. Recomenda-se agendar os exames com **antecedência** de no mínimo 3-5 dias, para garantir disponibilidade na agenda.

Fluxo de coleta

Dia 1 – Ida ao setor

TCLE

Informações Gerais

Whoqol-bref

IPAQ

Escala de estresse

R24

Dia 2 – Ida do voluntário ao 5º andar

Coleta de sangue

Clínico

QFA

Bioimpedância

Antropometria

Flexibilidade

Teste de força

Avaliação autonômica

10. ANEXO 1 – Apresentação de Temas Livres

Trabalhos apresentados em congressos/eventos científicos

Título do Trabalho	Evento
Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Indivíduos com Sobrepeso considerados Metabolicamente Saudáveis	36º Congresso da SOCERJ, 2019
Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Obesos Metabolicamente Saudáveis: Fenótipo de Transição entre Eutróficos e Obesos Não Saudáveis?	16º Congresso Fluminense de Cardiologia, 2019
Variabilidade da Frequência Cardíaca na Obesidade Metabolicamente Saudável: Preditor Precoce de Alteração Autonômica?	40º Simpósio do INC, 2019
Obesidade de Peso Normal predispõe à Dislipidemia Aterogênica (IMC sem Percentual de Gordura é Insuficiente como Marcador de Risco Cardiovascular?)	37º Congresso da SOCERJ, 2020
Perfis Antropométrico-Metabólicos considerados Saudáveis estão Associados à menor Área de Gordura Visceral?	37º Congresso da SOCERJ, 2020
Inflamação Crônica nos Diferentes Perfis Antropométrico-Metabólicos: Associação Independente mesmo nos Perfis Metabolicamente Saudáveis?	37º Congresso da SOCERJ, 2020
Obesidade de Peso Normal: Eutróficos Sob Risco Cardiometabólico Precoce?	75º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2020
<i>Increased Cardiometabolic Risk and Autonomic Function Alterations in Normal Weight Obesity</i>	<i>EPI/Lifestyle Scientific Sessions. American Heart Association, 2021</i>

INC: Instituto Nacional de Cardiologia; EPI: *Epidemiology, Prevention | Lifestyle & Cardiometabolic Health*; SOCERJ: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.

11. ANEXO 2 – Prêmios

Prêmios de apresentação dos trabalhos em congressos/eventos científicos

16º Congresso Fluminense de Cardiologia, 2019



40º Simpósio do Instituto Nacional de Cardiologia, 2019



12. ANEXO 3 – Artigo 1

Artigos publicados durante o mestrado:

Revisão Narrativa (2020)

Artigo: *Emerging concepts in metabolically healthy obesity*

Revista: *American Journal of Cardiovascular Disease*

Journal List > Am J Cardiovasc Dis > v.10(2); 2020 > PMC7364278



[Am J Cardiovasc Dis](#), 2020; 10(2): 48–61.
Published online 2020 Jun 15.

PMCID: PMC7364278
PMID: [32685263](#)

Emerging concepts in metabolically healthy obesity

[Alice P Duque](#),¹ [Luiz F Rodrigues Junior](#),^{1,2} [Mauro F F Mediano](#),^{1,3} [Eduardo Tiberiça](#),¹ and [Andrea De Lorenzo](#)¹

▶ [Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Go to:

Obesity is a major risk factor for noncommunicable diseases that is responsible for more than 70% of early deaths in the world. In the 1980's decade, some studies started to describe a "benign" obesity phenotype, named "metabolically healthy obesity" (MHO), which represents obesity without comorbidities such as hypertension, cardiovascular diseases, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia or metabolic syndrome. However, it is still unclear if this "benign" obesity phenotype is really favorable or just a transition status to unhealthy obesity and if these subjects presented subclinical levels of cardiovascular risk that are not commonly detected. To further elucidate these issues, the investigation of pathophysiological mechanisms that can increase cardiovascular risk in MHO individuals, such as hormones and cytokines, may offer some responses. In parallel, the evaluation of subclinical cardiovascular derangement, using the systemic microcirculation as a proxy, may be an alternative to anticipate overt cardiovascular disease. Overall, further studies are needed to better understand the pathophysiology of MHO as well as to identify high-risk individuals who deserve more intensive management.

Keywords: Obesity, metabolically healthy obesity, cardiovascular risk, hormones, cytokines, microcirculation

13. ANEXO 4 – Artigo 2

Estudo Transversal (2020)

Artigo: *Health literacy and quality of life in hospitalized heart failure patients: a cross-sectional study*

Revista: *American Journal of Cardiovascular Disease*

Journal List > Am J Cardiovasc Dis > v.10(4); 2020 > PMC7675168



Am J Cardiovasc Dis. 2020; 10(4): 490–498.
Published online 2020 Oct 15.

PMCID: PMC7675168
PMID: 33224600

Health literacy and quality of life in hospitalized heart failure patients: a cross-sectional study

Marcone A Lima,¹ Alice P Dugue,¹ Luiz F Rodrigues Junior,^{1,2} Viviani CS Lima,¹ Liana AC Trotte,³ and Tereza CF Guimaraes¹

[Author information](#) • [Article notes](#) • [Copyright and License information](#) • [Disclaimer](#)

Abstract

Go to:

Introduction: Heart Failure (HF) treatment may be improved by good knowledge of the disease (Health Literacy) that, despite the well-established role on improving self-care, preventing complications and avoiding worse outcomes, has little evidence on affecting QoL of HF patients. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the impact of Health Literacy on QoL in hospitalized HF patients. **Methodology:** A cross-sectional exploratory study was conducted with HF patients hospitalized at a public cardiological hospital. Health Literacy was assessed using the “Questionnaire about Heart Failure Patients’ Knowledge of Disease” and QoL using the “Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire” (MLHFQ). The association between Health Literacy and QoL was assessed by linear regression ($P < 0.05$). **Results:** 50 patients were included in the study; the mean Health Literacy score was 34.2 ± 15.1 (the majority presenting acceptable or better knowledge). The mean MLHFQ score was 73.5 ± 19.8 . The one-year hospital readmission rate ($\beta = +3.8$; $P = 0.009$) and the patients’ Health Literacy score ($\beta = -0.4$; $P = 0.024$) or good knowledge category ($\beta = -20.2$; $P = 0.016$) were independently associated with QoL. **Conclusion:** While the readmission rate was inversely associated with QoL, the better the HF knowledge the better QoL in hospitalized HF patients.

Keywords: Health literacy, knowledge, quality of life, heart failure, multidisciplinary team

14. ANEXO 5 – Artigo 3

Ensaio Clínico (2019)

Artigo: Transcutaneous Electrical Stimulation of PC5 and PC6 Acupoints Modulates Autonomic Balance in Heart Transplant Patients: A Pilot Study
 Revista: *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*

J Acupunct Meridian Stud 2019;12(3): 84–89

**Research Article**

Transcutaneous Electrical Stimulation of PC5 and PC6 Acupoints Modulates Autonomic Balance in Heart Transplant Patients: A Pilot Study



Beatriz R. Moreira¹, Alice P. Duque², Carole S. Massolar²,
 Rodrigo de Lima Pimentel², Mauro F.F. Mediano^{3,4},
 Tereza C.F. Guimarães³, Luiz F. Rodrigues Jr^{1,2,*}

¹ Physiotherapy Service, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

² Laboratory of Cardiovascular Biophysics, Department of Physiological Sciences, Biomedical Institute, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³ Education and Research Department, National Institute of Cardiology, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴ Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Available online 23 April 2019

Received: Jul 31, 2018
 Accepted: Apr 16, 2019

KEYWORDS

acupuncture points;
 heart rate variability;
 heart transplantation;
 transcutaneous
 electrical stimulation

Abstract

The increased resting heart rate (HR) in heart transplant patients is associated with enhanced metabolic demand, the potential for fatigue, and lower quality of life. In the present study, we hypothesized that transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) could modulate autonomic balance and reduce resting HR in these patients. A single-arm clinical trial was conducted with patients aged > 18 years, at ambulatorial accompaniment after heart transplantation, who were submitted to a single TEAS (40 minutes at pericardium channel acupoints PC5 and PC6). The arterial blood pressure and RR interval were recorded from 20 minutes before to 20 minutes after TEAS. The RR intervals were used to calculate HR variability (HRV) and the sympathovagal index. Linear mixed models were used for comparing variables before, during, and after TEAS. The significance level was set as $P < 0.05$. TEAS acutely improved HRV in transplant patients and enhanced the sympathovagal index during its application. Significant increases in systolic

* Corresponding author. Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto Biológico, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rua Frei Caneca, 94, Centro, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20211-010, Brazil.
 E-mail: luiz_junior@unirio.br (L.F. Rodrigues).

pISSN 2005-2901 eISSN 2093-8152

<https://doi.org/10.1016/j.jams.2019.04.001>

© 2019 Medical Association of Pharmacopuncture Institute, Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

15. ANEXO 6 – Artigo 4

Revisão Narrativa (2019)

Artigo: Tabagismo e doenças cardiovasculares

Revista: Pesquisa Multidisciplinar em Ciências Cardiovasculares

Tabagismo e doenças cardiovasculares

Ilana de Castro Scheiner Nogueira¹, Aline Virginia Alves², Alice Pereira Duque^{1,3}, Gabriela Maria Costa Oliveira², Fernanda Celente⁴, Isadora Motta¹, Nayara Carvalho Goretti⁵, Carolina Nigro di Leone¹, Luiz Fernando Rodrigues Junior^{1,2}, Ana Carolina Azevedo Carvalho^{1,3}

¹Programa de Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, Brasil.

²Laboratório de Biofísica Cardiovascular, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

³Curso de Fisioterapia, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, Rio de Janeiro, Brasil.

E-mail: ilanacastro@gmail.com

Recebido em: 07/06/2019

Aceito para publicação em: 12/06/2019

Publicado em: 28/06/2019

Resumo

Atualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa mundial de morbidade e mortalidade. Dentre as DCV, de maior incidência e prevalência, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC); a insuficiência cardíaca; a angina; o infarto agudo do miocárdio (IAM); as doenças valvares; as arritmias; a hipertensão arterial sistêmica e a doença vascular periférica. Estudos, com fatores de risco associados às DCV, apontam o tabagismo como o principal preditor de morte súbita cardíaca por isquemia miocárdica, aumento de doença arterial periférica e acidentes vasculares cerebrais. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cigarro mata por ano cerca de 5,4 milhões de pessoas no mundo, mais do que a soma das vítimas de tuberculose, malária e AIDS. No Brasil, o tabagismo é responsável por aproximadamente 45% das mortes dos homens, com menos 65 anos, e 55% das mulheres com mais de 65 anos. Estima-se que o tabagismo seja mundialmente responsável por aproximadamente 6 milhões de mortes prematuras, ou seja, óbitos causados por doenças relacionadas ao tabagismo em indivíduos que, sem o fumo, teriam outra causa de morte. A primeira doença associada ao uso de tabaco foi o câncer de pulmão, contudo, atualmente, não apenas as doenças pulmonares, mas outros agravos à saúde estão relacionados ao tabagismo, como as doenças cardiovasculares.

16. ANEXO 7 – Artigo 5

Estudo Experimental (2019)

Artigo: Carqueja (*Baccharis trimera*) essential oil chronic treatment induces ventricular repolarization disorder in healthy rats but not in type 2 diabetic rats

Revista: Pharmacognosy Research

[Downloaded free from <http://www.phcogres.com> on Thursday, May 6, 2021, IP: 240.96.89.117]

Pharmacogn. Res.

International Journal of Pharmacognosy and Natural Products

SHORT COMMUNICATION

Carqueja (*Baccharis trimera*) Essential Oil Chronic Treatment Induces Ventricular Repolarization Disorder in Healthy Rats but Not in Type 2 Diabetic Rats

Alice Pereira Duque¹, Carole Sant'ana Massolar², Cristiane Barbosa Rocha³, Ana Paula Machado Da Rocha⁴, Ricardo Felipe Alves Moreira⁵, Luiz Fernando Rodrigues Junior^{1,6}

¹Department of Physiological Sciences, Cardiovascular Biophysics Laboratory, Federal University of The State of Rio De Janeiro, ²Department of Physiological Sciences, Laboratory of Molecular Markers Studies, Federal University of The State of Rio De Janeiro, ³Department of Collective Health, Laboratory of Food Composition and Food Studies, Federal University of The State of Rio De Janeiro, ⁴Department of Education and Research, National Institute of Cardiology, Rio De Janeiro, Brazil

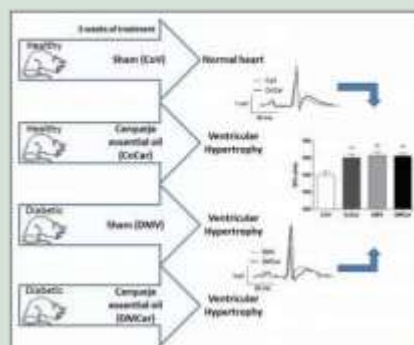
ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major risk factor for cardiovascular disease (CVD) development. The pharmacological treatment of T2DM can increase cardiovascular risk in diabetic patients. Carqueja (*Baccharis trimera*) is an antioxidant and hypoglycemic medicinal plant with promising action for T2DM non-pharmacological treatment. **Objectives:** The objective of this study is to investigate carqueja essential oil safety on the cardiovascular system of diabetic and non-diabetic rats. **Materials and Methods:** Four experimental groups were used to analyze the carqueja essential oil effects: control group (n = 5), carqueja-treated control group (n = 4), diabetic control group (n = 4), and carqueja-treated diabetic group (n = 5). T2DM was induced by hypercaloric diet followed by streptozotocin administration. Electrocardiogram parameters were used to analyze the alterations in the cardiovascular system. **Results:** Diabetic rats showed ventricular repolarization dysfunction with prolongation of QT and corrected QT intervals. The treatment increased ventricular repolarization duration in the control group. **Conclusion:** Carqueja essential oil treatment worsens ventricular repolarization in nondiabetic rats, increasing the arrhythmogenic risk.

Key words: Baccharis, cardiac hypertrophy, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, electrocardiography, type 2.

SUMMARY

- Carqueja (*Baccharis trimera*) is an antioxidant and hypoglycemic medicinal plant with promising action for type 2 diabetes mellitus non-pharmacological treatment.
- There are no safety studies regarding the effects of carqueja essential oil consumption.
- We investigated carqueja essential oil safety on the cardiovascular system of diabetic and nondiabetic rats.
- Carqueja essential oil treatment induced heart hypertrophy and ventricular repolarization prolongation in nondiabetic rats, increasing the arrhythmogenic risk.



Abbreviations Used: T2DM Type 2 diabetes mellitus, CVDs Cardiovascular diseases, CON Control group, CoCar Carqueja-treated control group, DMV Diabetic control group, DMCar Carqueja-treated diabetic group, QTc Interval, Corrected QT interval, CEUA Ethics Committee on the Use of Animals, UERJIO Federal University of the State of Rio de Janeiro, ECG Electrocardiogram recording, HWBW Heart weight/body weight hypertrophy index, ANOVA Analysis of variance, SEM Standard error of the mean, Ito₁ Transient outward potassium current.

Correspondence:

Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior,
Department of Physiological Sciences,
Biomedical Institute, Federal University of the
State of Rio de Janeiro/Unirio, Prt. Casaca N° 94,
Centro, CEP: 20211-000, Rio De Janeiro, Brazil.
E-mail: luz.junior@unirio.br
DOI: 10.4103/pr.54.19

Access this article online

Website: www.phcogres.com

Quick Response Code:

