Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Michelle Rabello da Cunha

Efeitos da perda ponderal sobre função vascular, sistema nervoso autonômico e biomarcadores metabólicos em obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa

Rio de Janeiro
2022

Michelle Rabello da Cunha

Efeitos da perda ponderal sobre função vascular, sistema nervoso autonômico e biomarcadores metabólicos em obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Coorientadora: Prof.ª Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

C972 Cunha, Michelle Rabello da.
Efeitos da perda ponderal sobre a função vascular, sistema nervoso autonômico e biomarcadores metabólicos em obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa / Michelle Rabello da Cunha – 2022.
135f.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Coorientadora: Prof.ª Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Obesidade - Teses. 2. Pressão arterial - Teses. 3. Rigidez vascular. 4. Função endotelial - Teses. I. Neves, Mario Fritsch Toros. II. Klein, Márcia Regina Simas. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 615.777.923

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

_____ _____
Assinatura Data

Michelle Rabello da Cunha

Efeitos da perda ponderal sobre função vascular, sistema nervoso autonômico e biomarcadores metabólicos em obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 8 de novembro de 2022.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.ª Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.ª Dra. Glorimar Rosa
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Prof.ª Dra. Célia Cohen
Universidade Federal Fluminense

_____
Pref.º Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____
Prof.ª Dra. Mariana Ribeiro Costa Portugal
Instituto de Nutrição – UERJ

Rio de Janeiro
2022

DEDICATÓRIA

A minha mãe, por sua total dedicação à família, sua fé e força que me acalentaram em tantos momentos de ansiedade e incertezas. Ao meu pai, por sua palavra amiga e sábios conselhos que me permitiram seguir em frente com a certeza de estar no caminho certo. Todas as minhas conquistas sempre serão para e por vocês, meus exemplos e inspirações.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Ana e Sérgio, por todo apoio e torcida nesta jornada de estudo e formação. Vocês me ensinaram princípios e valores que nenhuma titulação é capaz de dar. A minha irmã Daniela, minha primeira inspiração, exemplo de resiliência e que sempre torceu por minhas conquistas. Ao meu marido Igor, que foi incansável durante toda a minha trajetória de formação profissional (do ensino fundamental ao doutorado), sempre estando ao meu lado e me motivando a ser melhor a cada dia.

A minha amiga Samanta Mattos Cardoso, com quem tive a honra e alegria de compartilhar esta pesquisa e que foi meu braço direito e meu ombro amigo todos os dias nos últimos seis anos. Não tenho como descrever minha admiração por você e gratidão por estar ao meu lado nos momentos de medo, angústia e ansiedade por conduzirmos uma pesquisa em meio a uma pandemia. Você sempre terá minha torcida e carinho!

Ao meu orientador Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves, a quem devo gratidão e todo reconhecimento de cada conquista nos últimos seis anos de orientação. Obrigada por compartilhar seus conhecimentos com tanta maestria e paciência. Sua atenção e dedicação foram imprescindíveis para a sonhada defesa e fizeram da pós-graduação uma caminhada leve e repleta de aprendizado e boas lembranças. Que venha o pós-doutorado.

A minha coorientadora Profª Drª Márcia Regina Simas Torres Klein, meu exemplo e inspiração na nutrição, docência e pesquisa. Sou grata por tantos ensinamentos, por cada correção minuciosa de texto, por me motivar e torcer por mim em cada congresso e apresentação de trabalho. Sua caminhada profissional é minha motivação diária.

Ao Prof. Dr. Wille Oigman, pelos sábios conselhos, por toda sua preocupação e cuidado comigo, com nosso trabalho e cada paciente. O senhor sempre será uma das minhas maiores inspirações na pesquisa.

A minha família e amigos por trazerem leveza para os dias mais difíceis e me apoiarem na profissão e estudos. Seria impossível agradecer a todos aqui.

À equipe do CHAMA, em especial à Claudia Madureira pela coleta dos exames laboratoriais, sempre disposta, solícita e atenciosa. Não poderia deixar de agradecer à Monica Sampaio, que se tornou parte do grupo de pesquisa por todo apoio e ajuda para que as reuniões com o orientador fossem viáveis.

Aos pacientes, meu profundo respeito e agradecimento na certeza de que sem vocês este trabalho não teria se concretizado e na esperança de que esta pesquisa possa servir, de algum modo, à saúde.

RESUMO

CUNHA, Michelle Rabello da. **Efeitos da perda ponderal sobre função vascular, sistema nervoso autonômico e biomarcadores metabólicos em obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa**.2022. 135 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Segundo a *American Heart Association*, a maioria dos eventos cardiovasculares pode ser evitada através da adesão de oito comportamentos (tabagismo, atividade física, dieta e saúde do sono) e fatores de saúde (Índice de Massa Corporal (IMC), colesterol não-HDL, pressão arterial e hemoglobina glicada), refletindo a classificação de saúde cardiovascular (SCV) em alta, moderada e baixa. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da perda ponderal na função vascular, tônus simpático, biomarcadores metabólicos e inflamatórios em obesos com SCV moderada e baixa. Foi realizado um estudo prospectivo de intervenção, sendo selecionados pacientes de ambos os sexos, com idade entre 40 e 70 anos, IMC ≥30 e <40kg/m², instruídos a seguir uma dieta hipocalórica (redução de 800kcal/dia) por 16 semanas. Nos períodos basal, após oito e 16 semanas de intervenção nutricional os pacientes foram submetidos à avaliação da hemodinâmica central e rigidez arterial por oscilometria (Mobil-O-Graph®), sistema autonômico pela variabilidade da frequência cardíaca (Polar® RS800), e reatividade microvascular por meio do sistema de laser com contraste de imagem (Pericam®). O estudo do sono foi realizado nos períodos basal e após 16 semanas de intervenção com um dispositivo domiciliar (Watch-PAT 200®), assim como a dilatação mediada por fluxo (DMF) na arterial braquial. A espessura média-intimal foi avaliada apenas no período basal a partir da ultrassonografia das carótidas. Foram incluídos 82 pacientes, sendo 75% do sexo feminino, com média de idade de 50 nas mulheres e 55 anos nos homens, divididos em dois grupos com base na classificação da SCV no período basal: SCV moderada (escore SCV ≥ 50 ≤ 79 pontos, n=47); e SCV baixa (escore SCV ≤ 49, n=35). O escore de SCV foi calculado a partir da média da pontuação das oito métricas. No período basal as pressões sistólicas periférica (119±10 vs 125±15 mmHg, p=0,048) e central (111±10 vs 118±15 mmHg; p=0,016) foram significativamente maiores no grupo SCV baixa, que também apresentou menor DMF (9,24±5,41 vs 6,79±4,74%, p=0,043) comparado ao grupo SCV moderada. Após oito semanas de intervenção nutricional, apenas o grupo SCV baixa apresentou diminuição nas pressões periférica (131±15 vs 122±17 mmHg, p<0,001), e central (119±15 vs 113±12 mmHg, p=0,049), e aumento da condutância vascular cutânea pós-hiperemia reativa (0,99±0,28 vs 1,08±0,28 UAP/mmHg, p=0,039). O grupo SCV moderada obteve aumento do intervalo RR (933±130 vs 994±131 bpm, p=0,006) neste mesmo período de intervenção. Após 16 semanas de intervenção o grupo SCV moderada, com redução de 4,1% de peso, diminuiu o escore de risco de Framingham (7,8±7,6 vs 7,0±6,8 %, p=0,024), relação colesterol/HDL-c (4,0±0,9 vs 3,8±0,9, p=0,030), e índice aterogênico do plasma (0,01±0,22 vs -0,08±0,20, p=0,004). Já o grupo SCV baixa, com redução de 5,1% de peso, mostrou diminuição na idade vascular (62±13 vs 58±14 anos, p=0,023), insulina (20±11 vs 14±9 mcU/ml, p=0,002) e HOMA-IR (4,4±2,4 vs 3,1±2,0, p=0,002). Os dois grupos reduziram significativamente a proteína C reativa (-0,18 vs -0,25 mg/dl). Em conclusão, os maiores benefícios da intervenção nutricional ocorreram no grupo de saúde cardiovascular baixa, que apresentou melhora da resistência à insulina e redução da pressão arterial periférica e central, com melhora da função endotelial já a partir de 8 semanas. O grupo com saúde cardiovascular moderada necessitou de um tempo maior de intervenção nutricional para mostrar benefícios vasculares e pressóricos, com melhora do perfil lipídico.

Palavras chaves: Obesidade. Saúde cardiovascular. Perda ponderal. Rigidez arterial. Função endotelial.

ABSTRACT

CUNHA, Michelle Rabello da. **Effects of weight loss on vascular function, autonomic nervous system and metabolic biomarkers in obese subjects with moderate and low cardiovascular health**. 2022. 135 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

According to the American Heart Association, most cardiovascular events can be prevented through adherence to eight behavior (smoking, physical activity, diet, and sleep health) and health factors (Body Mass Index (BMI), non-HDL-cholesterol, blood pressure and glycated hemoglobin), reflecting the classification of cardiovascular health (CVH) as high, moderate and low. This study aimed to evaluate the effects of weight loss on vascular function, sympathetic tone, metabolic and inflammatory biomarkers in obese subjects with moderate and low CVH. A prospective intervention study was conducted with patients of both sexes, aged between 40 and 70 years, BMI ≥30 and <40kg/m², instructed to follow a low-calorie diet (800kcal/day reduction) for 16 weeks. At baseline, after eight and 16 weeks of nutritional intervention, patients underwent assessment of central hemodynamics and arterial stiffness by oscillometry (Mobil-O-Graph®), autonomic system by heart rate variability (Polar® RS800), and microvasculature reactivity using the laser system contrast image (LSCI,Pericam®). The sleep study was performed at baseline and after 16 weeks of intervention with a home device (Watch-PAT 200®), as well as brachial artery flow-mediated dilation (FMD). The intima-media thickness was evaluated only in the baseline period from carotid ultrasound. Eighty-two patients were included, 75% female, with a mean age of 50 for women and 55 years for men, divided into two groups based on the CVH classification at baseline: moderate CVH (CVH score ≥ 50 ≤ 79 points, n=47); and low CVH (CVH score ≤ 49, n=35). The CVH score was calculated from the average score of the eight metrics. At baseline, peripheral (119±10 vs 125±15 mmHg, p=0.048) and central (111±10 vs 118±15 mmHg; p=0.016) systolic pressures were significantly higher in the low CVH group, which also had lower FMD (9.24±5.41 vs 6.79±4.74%, p=0.043) compared to the moderate CVH group. After eight weeks of nutritional intervention, only the low CVH group showed a decrease in peripheral (131±15 vs 122±17 mmHg, p<0.001) and central (119±15 vs 113±12 mmHg, p=0.049) pressures and increased cutaneous vascular conductance after reactive hyperemia (0.99±0.28 vs 1.08±0.28 UAP/mmHg, p=0.039). The moderate CVH group had an increase in the RR interval (933±130 vs 994±131 bpm, p=0.006) in the same intervention period. After 16 weeks of intervention, the moderate CVH group, with a 4.1% weight loss, decreased the Framingham risk score (7.8±7.6 vs 7.0±6.8%, p=0.024), cholesterol/HDL-c ratio (4.0±0.9 vs 3.8±0.9, p=0.030), and atherogenic index of plasma (0.01±0.22 vs -0.08±0.20, p=0.004). The low CVH group, with a 5.1% weight loss, showed a decrease in vascular age (62±13 vs 58±14 years, p=0.023), insulin (20±11 vs 14±9 mcU/ml, p=0.002) and HOMA-IR (4.4±2.4 vs 3.1±2.0, p=0.002). Both groups significantly reduced C-reactive protein (-0.18 vs -0.25 mg/dl). In conclusion, the greatest benefits of the nutritional intervention occurred in the low cardiovascular health group, which showed improvement in insulin resistance and a reduction in peripheral and central blood pressure, with improvement in endothelial function as early as 8 weeks. The group with moderate cardiovascular health required a longer period of nutritional intervention to show vascular and blood pressure benefits, with an improvement in the lipid profile.

Keywords: Obesity. Cardiovascular Health. Weight Loss. Arterial stiffness. Endothelial function.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Distribuição de gordura corporal..... 26

Figura 2 - Compartimentos de gordura corporal..... 26

Figura 3 - Desenho do Estudo..... 47

Figura 4 - Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal..... 57

Figura 5 - Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem, com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)..... 58

Figura 6 - Percentual de casos com escore ≤ 50 pontos para cada métrica no período basal, de acordo com o grupo de saúde cardiovascular..... 63

Figura 7 - Correlação do total de pontos da saúde cardiovascular com escore de risco de Framingham (A), índice aterogênico do plasma (B), condutância vascular cutânea da hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) (C) e Dilatação Mediada por Fluxo (D), na população estudada no período basal..... 70

Figura 8 - Correlação da razão LF/HF com a velocidade da onda de pulso (A) e o aumento de pressão (B), e do Índice Aterogênico do Plasma com o escore de risco de Framingham (C) e a insulina plasmática (D), no período basal, no grupo de saúde cardiovascular baixa..... 71

Figura 9 - Percentual de pacientes com parâmetros adversos de função endotelial, rigidez arterial e índice aterogênico plasmático, segundo os grupos de saúde cardiovascular..... 72

Figura 10 - Correlação das variações (Δ) da condutância vascular cutânea na hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) com a velocidade da onda de pulso (A) e com o índice do sistema nervoso simpático (B), e do delta da pressão sistólica central com as variações da condutância vascular cutânea na hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) (C), e do índice do sistema nervoso simpático (D), no grupo SCV baixa, após 8 semanas de intervenção nutricional..... 78

Figura 11 - Correlações das variações (Δ da pontuação da SCV com aumento da perfusão (A), proteína C-reativa com a idade vascular (B), do índice aterogênico do plasma com a relação SD2/SD1 (C), entre a relação LDL-c/HDL-c e o percentual de aumento da perfusão (D), da pressão de pulso central com o índice de adiposidade corporal (E), e da velocidade da onda de pulso com o índice do Sistema Nervoso Simpático (F), nos indivíduos com saúde cardiovascular baixa..... 85
Figura 12 - Percentual de perda de peso em cada grupo após 8 e 16 semanas de intervenção nutricional..... 87
Figura 13 - Mudança nos níveis pressóricos periférico e central ao longo do estudo de acordo com a saúde cardiovascular..... 88
Figura 14 - Mudança no intervalo RR ao longo do estudo de acordo com a saúde cardiovascular..... 89
Figura 15 - Mudança no índice do sistema nervoso simpático (iSNS) ao longo do estudo de acordo com a saúde cardiovascular..... 90
Figura 16 - Representação do escore para cada métrica de saúde cardiovascular nos períodos basal e após 16 semanas de intervenção nutricional nos dois grupos..... 91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Avaliação quantitativa das novas métricas de saúde cardiovascular..... 54

Tabela 2 - Variáveis clínicas e antropométricas no período basal, de acordo com a classificação de saúde cardiovascular..... 65

Tabela 3 - Variáveis bioquímicas no período basal de acordo com a classificação de saúde cardiovascular..... 66

Tabela 4 - Velocidade da onda de pulso e hemodinâmica central no período basal, de acordo com a classificação de saúde cardiovascular..... 67

Tabela 5 - Função endotelial e parâmetros de aterosclerose subclínica no período basal, de acordo com a classificação de saúde cardiovascular..... 68

Tabela 6 - Variabilidade da frequência cardíaca no período basal de acordo com os grupos de saúde cardiovascular, excluídos os pacientes em uso de betabloqueador..... 69

Tabela 7 - Regressão linear múltipla de diferentes modelos utilizando como variáveis dependentes a Velocidade da Onda de Pulso (VOP), a pressão de aumento (AP), o escore de risco de Framingham e o Índice Aterogênico do Plasma (IAP), após ajustes para idade e sexo, no grupo de saúde cardiovascular baixa..... 72

Tabela 8 - Variáveis pressóricas e antropométricas no período basal e 8 semanas após intervenção, de acordo com os grupos de saúde cardiovascular (SCV) 74

Tabela 9 - Velocidade da onda de pulso, pressões periférica e central no período basal e 8 semanas após a intervenção nutricional, de acordo com a classificação da saúde cardiovascular..... 75

Tabela 10 - Parâmetros de função endotelial no período basal e após 8 semanas de intervenção de acordo com os grupos de saúde cardiovascular..... 76

Tabela 11 - Variabilidade da frequência cardíaca no período basal e após 8 semanas de intervenção de acordo com o grupo de saúde cardiovascular, excluídos os pacientes em uso de betabloqueador..... 77

Tabela 12 - Regressão linear múltipla utilizando como variáveis dependentes, após 8 semanas de intervenção: as variações (Δ) da velocidade da

onda de pulso (VOP), condutância vascular cutânea na hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) e pressão sistólica central (PSc), com ajustes para idade e sexo..... 79
Tabela 13 - Variáveis pressóricas e antropométricas no período basal e 16 semanas após intervenção nutricional, de acordo com os grupos de saúde cardiovascular..... 80
Tabela 14 - Variáveis bioquímicas no período basal e após16 semanas de intervenção, de acordo com os grupos de saúde cardiovascular..... 81
Tabela 15 - Velocidade da onda de pulso e hemodinâmica central no período basal e após 16 semanas de intervenção nutricional, de acordo com a classificação da saúde cardiovascular. 82
Tabela 16 - Parâmetros de função endotelial no período basal e após 16 semanas de intervenção de acordo com os grupos de saúde cardiovascular..... 83
Tabela 17 - Variabilidade da frequência cardíaca no período basal e 16 semanas após a intervenção de acordo com o grupo de saúde cardiovascular, excluídos os pacientes em uso de betabloqueador..... 84
Tabela 18 - Regressão linear múltipla considerando como variáveis dependentes: variações da idade vascular, pressão de pulso central (PPc), índice aterogênico do plasma (IAP), velocidade da onda de pulso (VOP) e percentual do aumento da perfusão, com ajustes para idade e sexo..... 86

LISTA DE ABREVIATURAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
ACC	Antagonistas de canais de cálcio
AF	Ângulo de fase
AGL	Ácidos graxos livres
AHA	*American Heart Association*
Aix	Índice de incremento
Aix75	Índice de incremento corrigido para 75% da frequência cardíaca
Alt	Altura
AOP	Análise da onda de pulso
AP	Pressão de aumento
ASC	Área sob a curva
ATPIII	Painel de Tratamento para Adultos III
AVC	Acidente vascular cerebral
BIA	Análise de impedância corporal
CC	Circunferência da cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHAMA	Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas
CIHR	*Canadian Institute for Health Research*
CKD-EPI	*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*
CQ	Circunferência do quadril
CVC	Condutância vascular cutânea
DAC	Doença arterial coronariana
DBAB	Diâmetro basal da artéria braquial
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes melito
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DPOAB	Diâmetro pós-oclusão da artéria braquial
DRI	*Dietary Reference Intake*
ECLIA	Imunoensaio por eletroquimioluminescência
EMI	Espessura médio-intimal
FC	Frequência cardíaca

HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Alta frequência
HOMA-β	Modelo de avaliação da homeostase da função da célula beta / *Homeostatic Model Assessment Beta Cell Function*
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina / *Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*
HRPO	Hiperemia reativa pós-oclusão
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAC	Índice de adiposidade corporal
IAV	Índice de adiposidade visceral
IC	Índice de conicidade
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular-1
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IFNγ	Interferon gama
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
iRR	Intervalo entre cada batimento cardíaco
ISRA	Inibidor do sistema renina angiotensina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LF	Baixa frequência
LF/HF	Balanço simpatovagal
LPS	Lipopolissacarídeo
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
NCEP	Terceiro Relatório do Painel de Especialistas em Detecção, Avaliação e Tratamento do Colesterol
NFκB	Fator nuclear *kappa* B
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica

PC	Peso corporal
PCR	Proteína C-reativa
PDc	Pressão diastólica central
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms
PNS	Sistema nervoso parassimpático
PP	Pressão de pulso
PSc	Pressão sistólica central
QFCA	Questionário de frequência do consumo alimentar
RCE	Relação cintura-estatura
RCQ	Relação cintura-quadril
rMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes
SCV	Saúde cardiovascular
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
SNA	Sistema Nervoso Autonômico
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
TA	Tecido adiposo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicerídeos
TLR-4	*Toll like receptor-4*
TNF	Fator de necrose tumoral
UCP-1	Proteína desacopladora-1
USG	Ultrassonografia
S_{1a}	Primeira semana de visita
S_{1b}	Segunda visita basal
S_8	Visita com 8 semanas pós-intervenção
S_{16}	Visita com 16 semanas pós-intervenção
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
VET	Valor energético total

VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
VOP	Velocidade de onda de pulso

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 18
1 **REVISÃO DA LITERATURA** 20
1.1 **Obesidade e composição corporal** 20
1.2 **Tecido adiposo: distribuição corporal** 22
1.3 **Obesidade e Inflamação** 27
1.4 **Obesidade e Adipocinas** 29
1.5 **Obesidade e Doença Cardiovascular** 32
1.6 **Obesidade e Função Vascular** 36
1.7 **Obesidade e Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)** 38
1.8 **Avaliação da Saúde Cardiovascular** 39
1.9 **Tratamento Nutricional da Obesidade** 41
2. **OBJETIVOS** 43
2.1 **Objetivo Geral** 43
2.2 **Objetivos Específicos** 43
3. **MÉTODOS** 44
3.1 **Casuística** 44
3.1.1 Critérios de inclusão 44
3.1.2 Critérios de exclusão 44
3.2 **Questões éticas** 45
3.3 **Desenho do estudo** 45
3.4 **Procedimentos** 47
3.4.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida 47
3.4.2 Pressão arterial 48
3.4.3 Avaliação do nível de atividade física 48
3.4.4 Avaliação Nutricional 48
3.4.5 Avaliação da ingestão alimentar 50
3.4.6 Avaliação laboratorial 51
3.4.7 Saúde do sono 52
3.4.8 Saúde Cardiovascular 52
3.4.9 Risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham 55
3.4.10 Idade cardiometabólica 55
3.4.11 Análise da Onda de Pulso (AOP) por oscilometria 55

3.4.12 Reatividade Microvascular 56
3.4.13 Dilatação Mediada por Fluxo (DMF) da artéria braquial 58
3.4.14 Ultrassonografia de Carótida 59
3.4.15 Avaliação do Sistema Nervoso Autonômico 60
3.4.16 Intervenção nutricional – Prescrição dietética 61
3.5 **Cálculo amostral** 61
3.6 **Análises estatísticas** 62
4. **RESULTADOS** 63
4.1 **Resultados basais** 63
4.2 **Resultados com 8 semanas pós-intervenção nutricional** 73
4.3 **Resultados com 16 semanas pós-intervenção nutricional** 79
5. **DISCUSSÃO** 92
CONCLUSÃO 101
REFERÊNCIAS 102
APÊNDICE A – Artigos publicados e submetidos 121
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido 126
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto 128
ANEXO B – Questionário internacional de atividade física 130
ANEXO C – Questionário de Frequência do Consumo Alimentar 131
ANEXO D – Critério de pontuação do Padrão Dietético Mediterrâneo para Americanos (MEPA) 135

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. [1] O aumento na prevalência é alarmante uma vez que está associada a efeitos metabólicos adversos e constitui importante fator de risco para doenças crônicas, como diabetes melito (DM) tipo 2, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia.[2] O risco de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico se eleva com o aumento do índice de massa corporal (IMC). Além disso, o IMC é considerado preditor significativo de mortalidade geral, com redução da sobrevida à medida que o índice aumenta. [3] Dessa forma, a obesidade desempenha impacto negativo na morbidade e mortalidade, elevando o custo dos cuidados de saúde. [1]

Antes considerado mero depósito de gordura, o tecido adiposo (TA) é visto hoje como órgão endócrino e parácrino ativo, produtor de diversas substâncias bioativas conhecidas como adipocinas. Contém vários tipos celulares incluindo adipócitos, pré-adipócitos e macrófagos. As respostas inflamatórias ao nível celular e molecular se encontram mais exacerbadas em pacientes obesos, favorecendo a ocorrência de alterações estruturais e funcionais vasculares, com aumento no risco cardiometabólico. [4–6] Este estado pró-inflamatório é mediado pelo desequilíbrio na produção de citocinas e adipocinas, com aumento do fator de necrose tumoral (TNF)-α, interleucina (IL)-6, IL-1β, leptina e resistina e redução da adiponectina e IL-10, promovendo desordens metabólicas como a resistência à insulina e podendo favorecer alterações vasculares e elevação da pressão arterial. [7,8]

Uma intervenção no estilo de vida em obesos tem o potencial de diminuir o risco cardiovascular, melhorando a nutrição, aptidão física, saúde do sono, composição corporal e os resultados de saúde relacionados. O tratamento para a obesidade inclui adesão a um estilo de vida saudável, com acompanhamento nutricional a partir de dietas hipocalóricas. O percentual mínimo de perda ponderal considerado clinicamente útil varia entre diferentes Diretrizes, em média entre 5% e 10% para melhora das doenças associadas. [2,9]

Segundo a *American Heart Association* (AHA), a maioria dos eventos cardiovasculares pode ser evitada através da adesão a práticas saudáveis. Em 2010, a AHA definiu sete comportamentos (tabagismo, atividade física e dieta) e fatores de saúde (IMC, colesterol total, pressão arterial e glicemia de jejum) como métricas de saúde, e criou três estágios para cada métrica, refletindo a classificação de saúde cardiovascular (SCV) em ideal, intermediária ou pobre, definindo a *Life's Simple* 7 (L7).[10] Após 12 anos, a AHA publicou uma atualização,

incluindo o sono como a oitava e nova métrica e modificando alguns parâmetros e pontuação das demais, tornando a definição da SCV como alta, intermediária ou baixa, sendo esta nova publicação conhecida como *Life's Essential* 8 (L8).[11] Nos últimos 12 anos, estudos epidemiológicos indicaram que indivíduos e comunidades que apresentam um número maior de comportamentos e fatores de SCV-L7 ideais têm um risco significativamente reduzido de incidência e mortalidade por DCV. [12–15] Aliado a isso, a implementação e disseminação das novas métricas de saúde cardiovascular (SCV-L8) auxiliariam no "Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil 2021-2030" como, aumentar o consumo recomendado de frutas e hortaliças em 10%; aumentar a prevalência da prática de atividade física; reduzir a prevalência de tabagismo e deter o crescimento da obesidade, por exemplo.[16]

No contexto atual de alta prevalência da obesidade e seu impacto na morbidade e mortalidade, a perda de peso consiste em uma alternativa eficaz para melhora metabólica, inflamatória, vascular e da qualidade de vida. Dessa forma, questionou-se se a perda ponderal em obesos com saúde cardiovascular baixa traria mais benefícios vasculares, metabólicos e inflamatórios do que naqueles com saúde moderada.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Obesidade e composição corporal

A obesidade é reconhecida como um problema de saúde pública e, em virtude da sua elevada e crescente prevalência no mundo, tem sido considerada uma pandemia.[1,17–19] Segundo relatório da OMS, de 2006 a 2019 houve aumento de 72% na prevalência de obesidade em adultos das capitais brasileiras, que foi observado tanto no sexo masculino como no feminino. Desde 1975 a prevalência mundial triplicou, sendo, atualmente, mais de 650 milhões de pessoas obesas. [20,21] No Brasil, segundo o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a frequência de obesidade foi de 22,4% em 2021, sendo semelhante entre as mulheres (22,6%) e os homens (22,0%).[22] A Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) afirma que essa doença crônica aumentou 67,8% no país de 2006 para 2018. No Rio de Janeiro 21,5% da população está obesa e 56,1% com sobrepeso. [9,23]

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT), caracterizada como uma condição médica complexa com grande impacto negativo na morbidade, mortalidade e custos na saúde. 1,24 Apresenta etiologia multifatorial com interação entre fatores biológicos, ambientais, comportamentais, e de estilo de vida, que geram um balanço energético positivo. 9,25,26 Os principais fatores biológicos incluem genética, microbiota intestinal, programação metabólica e condições neuroendócrinas. A propensão para desenvolver obesidade devido a um ou mais desses elementos é exacerbada por fatores ambientais e influências comportamentais. Fatores ambientais incluem abundância de alimentos, ambiente obesogênico, cultura e condição socioeconômica. A ingestão calórica excessiva, estilo de vida sedentário, privação de sono e cessação do tabagismo estão entre os fatores comportamentais que influenciam no ganho de peso. É essencial identificar os determinantes da adiposidade em indivíduos com obesidade para adequar a prevenção e o tratamento através de técnicas efetivas. 9,25

Para avaliar o TA total, e a distribuição subcutânea e visceral da gordura corporal, os métodos de imagem como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser usados, sendo considerados padrão-ouro. Embora sejam considerados bem estabelecidos e de alta precisão para quantificação de gordura abdominal, 27 devido ao seu alto custo, a

necessidade de equipamento radiológico e exposição à radiação ionizante na tomografia, seus usos são limitados na prática clínica e em estudos epidemiológicos. 28

Os indicadores antropométricos de obesidade abdominal são bons preditores de risco cardiovascular e mortalidade, além de simples e de baixo custo. A distribuição de gordura corporal tem sido notada como mais preditiva de saúde do que o peso isolado ou ajustado pela altura, como IMC. 29,30 O IMC é prático e sem custo, entretanto não é considerado um bom índice, pois não distingue massa gordurosa de massa magra e nem a distribuição da gordura, sendo menos preciso. Na população brasileira, tem-se utilizado os valores propostos pela OMS para classificação de obesidade, baseados em padrões internacionais desenvolvidos para adultos descendentes de europeus. Convenciona-se chamar de obesidade o IMC maior ou igual a 30 kg/m². 31,32

A circunferência da cintura (CC) se correlaciona com o conteúdo de gordura intra-abdominal, porém, se avaliada de forma isolada, não é capaz de diferenciar a gordura visceral da subcutânea. 33 Sua medida é realizada no ponto médio entre a crista ilíaca e a margem inferior da última costela. 24 A relação cintura-quadril (RCQ) foi inicialmente a medida mais comum para avaliação da obesidade central. 34 Na população brasileira, a RCQ demonstrou associar-se a risco de comorbidades.35,36 Além disso, a RCQ reflete o efeito protetor da circunferência do quadril (CQ), em comparação com a CC, representando menor risco de doença coronariana e mortalidade total.34 Estudos sugerem que a relação cintura-estatura (RCE) apresenta superioridade sobre a CC e o IMC para a detecção de fatores de risco cardiometabólicos 34,37,38 e mortalidade em ambos os sexos. 39 A RCQ e a CC também foram determinadas como métodos superiores ao IMC para avaliação de risco coronariano. 28,40 A RCE é uma medida simples para avaliação do risco associado ao estilo de vida e excesso de peso em adultos e tem sido denominada como marcadora precoce de risco de saúde. 34,41

O Índice de conicidade (IC) foi proposto no início da década de 1990 para a avaliação da obesidade e distribuição da gordura corporal, considerando que a obesidade central está mais associada às doenças cardiovasculares.42 O Índice de adiposidade visceral (IAV) expressa a função da gordura visceral associada ao risco cardiometabólico e avalia o risco de complicações relacionadas à obesidade visceral. 33 Este índice já foi associado com o risco de desenvolvimento de fatores de risco para DCV 43,44, de aterosclerose coronariana 45 e de eventos cardiovasculares 46. Entretanto, ainda não se conhece sua capacidade de discriminar o excesso de gordura visceral, como medido na tomografia computadorizada. Além disso, poucos estudos avaliaram sua precisão entre adultos e idosos, em ambos os sexos. 41,47

Em 2011, foi proposto um índice baseado em medidas antropométricas para avaliar o percentual de gordura corporal em adultos, conhecido como índice de adiposidade corporal (IAC). [48,49] As vantagens de ser um método rápido, fácil e de baixo custo o tornam uma alternativa para avaliar a composição corporal na prática clínica e em estudos. Entretanto, uma revisão sistemática concluiu que o IAC apresenta limitações em predizer o percentual de gordura corporal quando comparado ao método de absorciometria radiológica de dupla energia (DXA).[50]

Com o desenvolvimento de dispositivos e equipamentos para medir com mais precisão a gordura corporal, como a análise de impedância corporal (BIA), tornou-se possível classificar mais facilmente os indivíduos de acordo com o grau de gordura corporal, independente do IMC. Essa abordagem também permitiu a avaliação da massa livre de gordura ou massa magra, e sua contribuição para o funcionamento fisiológico, patologia e bem-estar. 24,51 A avaliação da composição corporal não é essencial para o manejo da obesidade na prática clínica de rotina, mas pode ser uma ferramenta útil para estimar a gordura e massa livre de gordura antes e durante o tratamento. 24 A BIA é um método de avaliação da composição corporal simples, rápido e não invasivo, relativamente preciso, fácil de executar e amplamente utilizado. Este método consiste na passagem pelo corpo de uma corrente elétrica de baixa amplitude e alta frequência, permitindo avaliar a resistência e a reatância. Como a reatância é determinada principalmente pela quantidade de água, presente apenas na massa livre de gordura, a BIA permite o cálculo desta e do percentual de gordura corporal. 52

1.2 **Tecido adiposo: distribuição corporal**

Originalmente visto como um tecido conjuntivo com capacidade de armazenamento, atualmente o TA é considerado um órgão endócrino, organizado e vascularizado, capaz de responder às mudanças corporais e ambientais. É o principal depósito de armazenamento lipídico, sendo importante para atenuar o influxo diário de gordura proveniente da dieta e presente na circulação. Ele exerce sua ação de homeostase, suprimindo a liberação de ácidos graxos livres (AGL) na circulação e aumentando a depuração dos triglicerídeos (TG). [53] Além disso, apresenta diversos depósitos anatômicos e é crucial para resposta imunológica, termogênese, fertilidade e lactação. [54,55]

Dentre as células que compõem o TA, os adipócitos brancos estão presentes em maior parte do TA, enquanto os marrons são encontrados principalmente na região supra Em resposta ao balanço energético positivo prolongado, o TA se expande através do aumento no número (hiperplasia) e/ou no tamanho dos adipócitos (hipertrofia). A hiperplasia do TA (adipogênese) é tradicionalmente considerada um mecanismo "saudável" de sua expansão, pois é mediado pela formação de adipócitos funcionais por meio da mobilização de células progenitoras. Em contraste, a hipertrofia do adipócito leva a formação de adipócitos ricos em lipídeos e disfuncionais que podem sofrer apoptose e contribuir para inflamação, estresse oxidativo e alterações metabólicas. Existem evidências de que o TA subcutâneo em muitos indivíduos apresenta uma capacidade limitada de expansão devido a um déficit na adipogênese, o que leva a obesidade hipertrófica. Adicionalmente, quando a capacidade de armazenamento do TA subcutâneo é excedida, uma sobrecarga calórica adicional leva ao acúmulo de gordura na região visceral e em tecidos ectópicos, predispondo a inflamação e complicações metabólicas. clavicular e coluna vertebral. Os adipócitos marrons são altamente especializados e dissipam a energia armazenada na forma de calor. Esta ação é realizada através da proteína desacopladora-1 (UCP-1), específica do TA marrom, localizada nas mitocôndrias, que são densamente compactadas nessas células. 56 Além destas, foi descoberta a célula adiposa bege, presente no TA branco, que apresenta um padrão de expressão gênica semelhante da marrom, porém com supressão de genes termogênicos e mitocondriais no seu estado basal (não estimulado). Por outro lado, quando estimuladas, essas células ativam a expressão da UCP-1 a níveis similares aqueles das células marrons. 57

O TA não é um órgão homogêneo, incluindo numerosos e distintos depósitos anatômicos influenciados pela etnia, sexo e idade, podendo representar de 5 a 60% do peso corporal total. Em uma escala mais ampla, inclui o TA visceral, localizado centralmente e delimitado pelo peritôneo, o subcutâneo, diretamente abaixo da pele, e o ectópico, que consiste em depósitos em localidades não diretamente associadas ao armazenamento (Figura 1). 58

A gordura intra e retroperitoneal corresponde a 10 a 20% da reserva gordurosa em homens e 5 a 10% em mulheres. O compartimento subcutâneo compreende 80% da gordura corporal total e é encontrado na região glútea, femoral e abdominal, com o abdominal subdividido pela fáscia de Scarpa em subcutâneo superficial, localizado abaixo da epiderme, e profundo, adjacente ao peritônio. 59 O TA visceral está localizado dentro da cavidade abdominal e envolve os órgãos internos, em particular os órgãos digestivos, e inclui o TA omental, que está associado ao estômago, o mesentérico ao intestino, e o epiplóico ao cólon. No retroperitônio, encontram-se depósitos de TA delimitados pela borda dorsal do intestino e

borda ventral do rim, que tendem a ser mais evidentes e influentes em homens adultos 59 (Figura 2).

Os depósitos ectópicos de TA incluem fígado, epicárdico, renal, pancreático, intramuscular e perivascular. 58 O mecanismo pelo qual a distribuição ectópica de gordura ocorre pode ser explicado pela limitada capacidade do TA subcutâneo de aumentar sua massa através da hiperplasia dos adipócitos, promovendo sua hipertrofia durante um balanço energético positivo prolongado. 53,60–62

Em resposta ao balanço energético positivo prolongado, o TA se expande através do aumento no número (hiperplasia) e/ou no tamanho dos adipócitos (hipertrofia). A hiperplasia do TA (adipogênese) é tradicionalmente considerada um mecanismo "saudável" de sua expansão, pois é mediado pela formação de adipócitos funcionais por meio da mobilização de células progenitoras. Em contraste, a hipertrofia do adipócito leva a formação de adipócitos ricos em lipídeos e disfuncionais que podem sofrer apoptose e contribuir para inflamação, estresse oxidativo e alterações metabólicas. Existem evidências de que o TA subcutâneo em muitos indivíduos apresenta uma capacidade limitada de expansão devido a um déficit na adipogênese, o que leva a obesidade hipertrófica. Adicionalmente, quando a capacidade de armazenamento do TA subcutâneo é excedida, uma sobrecarga calórica adicional leva ao acúmulo de gordura na região visceral e em tecidos ectópicos, predispondo a inflamação e complicações metabólicas. 5,63,64

As diferentes possibilidades de depósito de gordura representam um fator de risco metabólico e cardiovascular, e os mecanismos envolvidos são complexos e ainda precisam ser elucidados. Evidências indicam que os hormônios sexuais, o uso de glicocorticoides, 65 a genética 66 e os mecanismos epigenéticos 67 determinam onde as calorias excessivas da dieta são armazenadas. O acúmulo de TA na região abdominal está associado ao desenvolvimento de comorbidades relacionadas à obesidade e à maior mortalidade. Por outro lado, o acúmulo de gordura na região gluteofemoral está associado a um perfil lipídico e glicêmico protetor, bem como a uma diminuição na prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas. As diferenças no risco de desenvolvimento de doenças estão relacionadas às propriedades funcionais dos depósitos de TA. 62,68

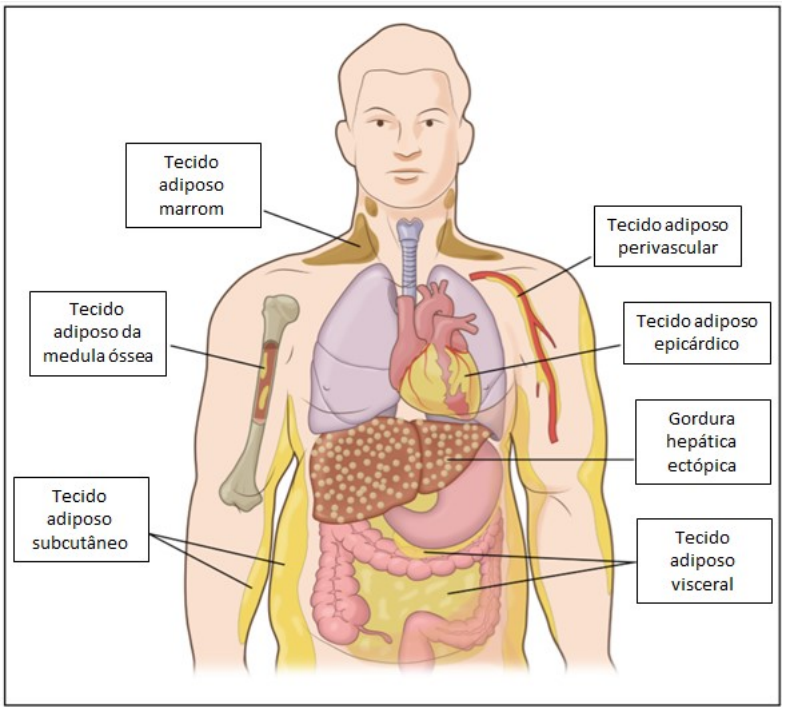
O acúmulo de TG no TA visceral está associado ao aumento da produção de adipocitocinas, atividade pró-inflamatória, 69 redução da sensibilidade à insulina, 70 maior risco de diabetes, dislipidemia com alto nível de TG / baixo de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão, aterosclerose e maior taxa de mortalidade. 33,71,72 Além disso, o aumento da liberação de AG no fígado leva a uma maior produção de glicose, aumento da produção

hepática de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e redução da depuração de insulina pelo fígado, resultando em condições associadas à resistência à insulina, como intolerância à glicose, hiperinsulinemia e hiperlipidemia. 73

A função prejudicada do TA é causada pela interação de fatores genéticos, comportamentais e ambientais que levam à hipertrofia dos adipócitos, acúmulo ectópico de gordura, hipóxia, prejudicada função mitocondrial e processos inflamatórios. 74 A hipertrofia dos adipócitos viscerais favorece o influxo células imunológicas, citocinas pró-inflamatórias e secreção alterada de adipocinas. 53,56

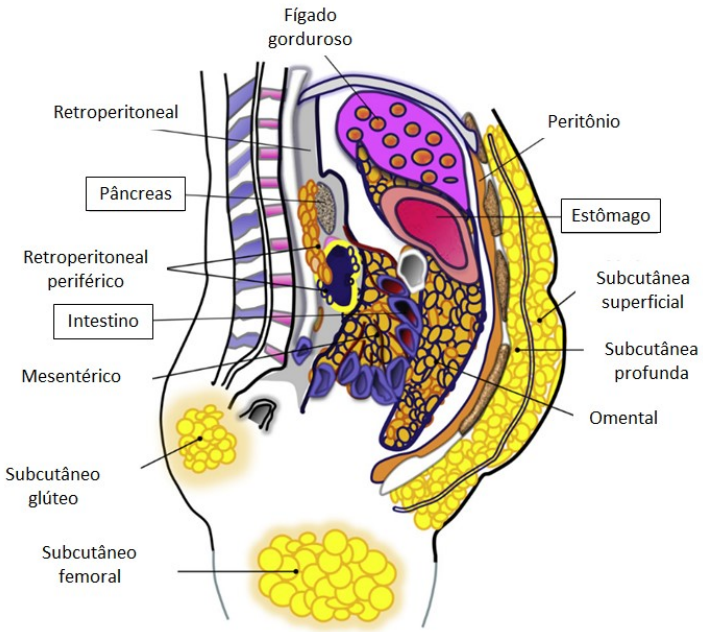
Por fim, a obesidade central é caracterizada por maior ativação simpática do que a obesidade periférica. 75 Os mecanismos de ativação simpática na obesidade não são completamente compreendidos, mas a participação do eixo hipotálamo-hipófise, 76 estimulação da via pró-opiomelanocortina hipotalâmica pela hiperleptinemia e apnéia obstrutiva do sono frequentemente coexistentem e podem estar implicadas. 77 Além disso, também parece ser mediada por hipóxia, ativação de quimiorreceptores, disfunção barorreflexa e adipocinas, incluindo a leptina, que ativa a via da melanocortina no sistema nervoso central. 78

Figura 1 - Distribuição de gordura corporal



Fonte: Adaptado de Fuster, 2016 [5]

Figura 2 - Compartimentos de gordura corporal



Legenda: Principais depósitos adiposos. Os tecidos adiposos subcutâneos incluem abdominal e glúteo, bem como femoral. Os tecidos adiposos viscerais estão associados aos órgãos digestivos. Omental está ligado ao estômago e mesentérico e epiplóico estão associados ao intestino e ao cólon, respectivamente. A gordura periférica envolve o rim e a gordura retroperitoneal está localizada no compartimento retroperitoneal.

Fonte: Adaptado de Lee, 2013 [79]

1.3 **Obesidade e Inflamação**

Além da medula óssea e fígado, hoje sabe-se que o TA também está associado a reações imunes. O TA é dividido amplamente em duas categorias principais de células: os adipócitos, o principal tipo de célula parenquimatosa, e os componentes celulares denominados de fração vascular estromal, como os pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, e células imunológicas, dentre as quais encontram-se macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células T. 59

Em relação a fração vascular estromal, o número de células é maior no TA visceral do que no subcutâneo. Os pré-adipócitos, que dão origem a novas células adiposas, ocupam entre 15 e 50% do TA, com maior população no subcutâneo do que no visceral. 79,80 Já o tecido visceral possui maior acúmulo de linfócitos, incluindo células B, T, natural killer, e natural killer T, devido a presença de linfonodos. Foi proposto que linfócitos específicos do TA visceral representam a imunidade inata, enquanto linfócitos do subcutâneo fazem parte da imunidade adaptativa. 81

Comparativamente, o TA subcutâneo profundo apresenta uma maior infiltração de linfócitos T CD3+, do que o superficial. Autores sugerem que essa alteração no número, tipo e atividade de linfócitos precede a infiltração de macrófagos. 80 O maior número de macrófagos é encontrado no TA visceral, sem diferença entre o superficial e o profundo em indivíduos saudáveis ou com sobrepeso. Na obesidade, observa-se aumento dessas células no TA visceral profundo, comparado ao superficial. 82

As células imunes do TA incluem quase todo o espectro desse tipo celular, desempenhando papéis importantes na manutenção do tecido, remoção de detritos e células apoptóticas e manutenção da homeostase tecidual, na ausência de obesidade. 83 No entanto, o acúmulo excessivo de gordura leva a alterações na quantidade e na função das células imunes, aumentando o número e a atividade de algumas delas (principalmente macrófagos, mastócitos, neutrófilos e linfócitos T e B), reduzindo simultaneamente outros, incluindo eosinófilos e vários subconjuntos de linfócitos T. 84 Esse desequilíbrio é o responsável pelo desenvolvimento da inflamação local e sistêmica relacionada à obesidade. 55

Curiosamente, a inflamação no TA acompanha não apenas o acúmulo de gordura corporal, mas também sua rápida redução induzida, como por grande restrição calórica a curto prazo. Esses dados sugerem que mudanças rápidas ou extremas no conteúdo de gordura corporal provocam resposta imune. 85 A microbiota intestinal também foi identificada como um importante modificador das reações inflamatórias locais e sistêmicas que influenciam

também tecidos remotos, principalmente o TA. Seu compartimento visceral pode apresentar produtos microbianos drenados diretamente através da veia porta intestinal. 86

No mesmo contexto, o aumento da permeabilidade intestinal na obesidade pode favorecer a ocorrência de endotoxemia, propiciando translocação e circulação de lipopolissacarídeo (LPS) na corrente sanguínea. O LPS pode iniciar uma resposta inflamatória ao se ligar a receptores específicos nos macrófagos e adipócitos, como o Toll like receptor-4 (TLR-4), ativando o fator nuclear kappa B (NFκB), a secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), e estimulando a infiltração de macrófagos no TA. Essa cascata pode ocorrer principalmente no TA visceral. 87

Outra forma de ativação da via inflamatória é através de AG saturados na dieta, ou os AG livres circulantes provenientes da lipólise aumentada nos obesos. Os AG se ligam aos TLR-4 e iniciam a cascata de inflamação. No TA disfuncional, ocorre infiltração de células do sistema imune como macrófagos e linfócitos B e T. Em obesos, observa-se o predomínio de linfócitos T com fenótipo de resposta Th1 (pró-inflamatório), em detrimento do Th2 (anti-inflamatório). 87,88

Os macrófagos presentes no TA são divididos em dois subtipos: macrófagos M1, com ação pró-inflamatória, e macrófagos M2, anti-inflamatórios. Em obesos há predomínio do subtipo M1. A infiltração de linfócitos T CD4+ e CD8+ precede o acúmulo de macrófagos no TA, e ativam os macrófagos M1 através de citocinas, como interferon gama (IFNγ). 89 O aumento do IMC e do TA promove proporcional elevação na infiltração de macrófagos M1, sendo mais significativa no TA visceral comparado ao subcutâneo. Além disso, outras células do sistema imune estão envolvidas, como as células T reguladoras, responsáveis pelo controle da inflamação encontram-se diminuídas em obesos, contribuindo para o estado inflamatório. 90 Já os macrófagos M2 estão presentes em maior número em indivíduos magros, estimulados por linfócitos Th2, com produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10. 91,92

Os mediadores pró-inflamatórios associados à obesidade mais estudados incluem o TNF-α, IL-6, IL-1β e MCP-1. A maior fonte de secreção destes mediadores são os macrófagos M1. O TNF-α foi a primeira citocina identificada derivada dos macrófagos do TA, ligando obesidade à inflamação. Está relacionado à resistência à insulina, induz liberação de IL-6 e IL-1β, 93 e apresenta correlação positiva com o IMC, adiposidade corporal e hiperinsulinemia, enquanto a perda de peso reduz sua concentração sérica. 89,91 Além disso, pode causar diretamente apoptose em pré-adipócitos e adipócitos viscerais. Em conjunto, as ações do TNF-α funcionam para reduzir o tamanho e o número de adipócitos, levando à liberação de AG livres na circulação. 90

A IL-6 é secretada por vários tipos celulares, incluindo adipócitos e macrófagos, e está associada à resistência à insulina e à elevação da proteína C-reativa (PCR), importante marcador inflamatório. O TA visceral é apontado como o principal contribuinte da IL-6 circulante. 91 Além disso, apresenta correlação positiva com o IMC, tem sido considerada um preditor independente precoce de diabetes tipo 2 e desempenha um papel na patogênese da DAC. 94

Dessa forma, os impactos negativos do depósito de gordura no metabolismo são atribuíveis à infiltração e inflamação de macrófagos que ocorrem principalmente no TA visceral. O sistema imunológico desempenha um papel complexo ao lado da disfunção adiposa durante o desenvolvimento das comorbidades relacionada à obesidade, como síndrome metabólica, resistência à insulina e DCV. A doença metabólica induzida pela obesidade passou a ser classificada como uma doença inflamatória crônica devido à presença de células imunes e níveis elevados de citocinas inflamatórias. 90

1.4 **Obesidade e Adipocinas**

O TA é um órgão endócrino secretor de várias moléculas bioativas, denominadas adipocinas. As adipocinas estão envolvidas na regulação do apetite e saciedade, gasto energético, atividade endotelial, hemostasia, pressão arterial, sensibilidade à insulina, metabolismo energético em tecidos sensíveis à insulina, adipogênese, distribuição de gordura e secreção de insulina nas células β-pancreáticas. Portanto, são clinicamente relevantes como biomarcadores na distribuição de gordura, função do TA, conteúdo de gordura hepática, sensibilidade à insulina e inflamação crônica. 95

Como sinal da disfunção do TA, a secreção de adipocinas assume um padrão pró-inflamatório, aterogênico e diabetogênico. Embora seja difícil determinar a contribuição do TA para o estado inflamatório na obesidade, o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias contribui significativamente para sua manutenção, e pode causar resistência à insulina no fígado, músculo e outros órgãos. 96 As adipocinas apresentam importância etiológica na patogênese de doenças metabólicas e cardiovasculares. Tem sido caracterizado o papel da leptina, adiponectina, resistina e visfatina como mediadores que ligam o aumento e/ou função prejudicada do TA com doenças metabólicas e cardiovasculares. 97

A adiponectina é uma adipocina secretada predominantemente pelo TA subcutâneo, porém com expressão também em miócitos, células do parênquima hepático, células epiteliais

e placenta. 91 Os receptores de adiponectina são expressos em tecidos alvo de insulina, onde desempenham funções específicas. No músculo esquelético, a adiponectina estimula a captação de glicose e oxidação de AG. 98 No fígado diminui a produção de glicose e hiperglicemia pós-prandial, e inibe o acúmulo de TG, contribuindo para melhor sensibilidade à insulina em ambos tecidos. 99

Além da sua atuação no metabolismo glicídico e lipídico, exerce ação anti-inflamatória, antiaterogênica, antidiabética e sensibilizadora de insulina. 8 Em sua atividade anti-inflamatória, a adiponectina é capaz de promover polarização de macrófagos no TA para o fenótipo M2, com produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e IL-1. 89,99 Dessa forma, suprime a ativação de macrófagos M1 e sua secreção de TNF-α, IL-6 e MCP-1, contribuindo indiretamente para a sensibilidade à insulina. 100

A concentração sérica diminuída de adiponectina é marcante em obesos, principalmente na obesidade visceral, enquanto encontra-se mais elevada em indivíduos magros. A hipoadiponectinemia está fortemente associada à resistência à insulina, diabetes tipo 2 e dislipidemia. 101 O principal mecanismos de ação da adiponectina na sensibilização à insulina baseia-se na interação entre as vias de sinalização celular da adiponectina e sinalização celular da insulina. Verifica-se ainda atuação dessa adipocina nas células β pancreáticas, promovendo estímulo à expressão gênica da insulina, e sua subsequente secreção. 7

Com relação ao seu papel na proteção cardiovascular, a adiponectina promove aumento da produção de óxido nítrico, através de ativação do óxido nítrico sintase endotelial. Além de diminuir a expressão de moléculas de adesão no endotélio como a molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), 98 inibir a diferenciação de monócitos em macrófagos e consecutiva formação de células espumosas, e dificultar a proliferação de células musculares lisas na íntima arterial, caracterizando sua ação antiaterosclerótica. 8

A leptina é um hormônio secretado principalmente por adipócitos, e produzido em níveis menores por outros tecidos como estômago, músculo esquelético e placenta. Secretada por adipócitos, seus níveis séricos estão positivamente correlacionados com a quantidade de gordura corporal. Dessa forma, obesos secretam mais leptina em comparação aos indivíduos magros. Embora tenham maior secreção, com consequente hiperleptinemia, ocorre resistência à ação dessa adipocina, associada a mutações na leptina ou em seu receptor. A secreção de leptina parece ser dependente do depósito de TA, com o subcutâneo produzindo quantidades maiores que o visceral. 90,102

Em estados normais, a leptina participa da regulação hipotalâmica da ingestão alimentar e do gasto energético, suprimindo o apetite e aumentando o gasto energético. Em períodos de privação alimentar, sua concentração sérica reduz, havendo aumento da ingestão e diminuição do gasto calórico, através do estímulo à liberação de orexígenos, a fim de preservar os estoques de energia. O mesmo mecanismo é observado após perda de peso. 103 Apesar de haver resistência aos efeitos supressivos da leptina sobre a ingestão alimentar na obesidade, os efeitos da leptina sobre o sistema nervoso simpático parecem ser preservados, sugerindo resistência seletiva à leptina. A leptina aumenta a atividade do sistema nervoso simpático contribuindo para a hipertensão induzida pela obesidade. 78,104

Considerando a alteração da secreção de adipocinas na obesidade, sugere-se utilizar a razão adiponectina/leptina como marcador de disfunção do TA. 105 Além disso, uma baixa razão adiponectina/leptina também tem sido intimamente relacionada à resistência à insulina. Um estudo evidenciou que indivíduos com sobrepeso e obesidade com maior razão adiponectina/leptina tinham maior sensibilidade à insulina, concluindo que a razão adiponectina/leptina é um bom marcador de sensibilidade à insulina nesses indivíduos. Também foi demonstrada correlação negativa entre a razão adiponectina/leptina e o aumento dos fatores de risco cardiometabólicos, onde à medida que aumentam os fatores de risco, diminui a razão adiponectina/leptina. 101

A resistina é um hormônio expresso no TA, principalmente a partir dos macrófagos viscerais. Diante de concentrações aumentadas de resistina ocorre um prejuízo no metabolismo de glicose e insulina, e exacerbação da inflamação do TA. 106

A visfatina é uma adipocina predominantemente sintetizada e secretada no TA visceral, a partir de macrófagos. No plasma, se correlaciona positivamente com o IMC e a gordura corporal. Foi demonstrado que a visfatina tem ação endócrina, parácrina e autócrina e pode funcionar através da ligação do receptor de insulina. 107

A proteína ligadora de retinol 4 é um fator secretado pelo TA com efeitos metabólicos no fígado e no músculo esquelético. Sua redução no organismo leva a melhorias no metabolismo da glicose e insulina, enquanto níveis elevados prejudicam a sinalização de insulina no músculo. Sua expressão está aumentada na obesidade e resistência à insulina, e é mais expressa em tecido visceral do que em subcutâneo. 108

A apelina é uma adipocina regulada pela insulina, expressa em adipócitos maduros e aumentada na obesidade, é igualmente expressa no TA visceral e subcutâneo. Inibe a obesidade induzida pela dieta, aumentando a integridade dos vasos sanguíneos e linfáticos e melhorando a adipogênese marrom. 109

1.5 **Obesidade e Doença Cardiovascular**

Com a obesidade, o TA se torna cada vez mais disfuncional. A circulação aumentada de AG livres e a produção alterada de adipocinas desempenham papéis críticos na etiologia das complicações metabólicas relacionadas à obesidade. Os AG livres aumentam a secreção de insulina pancreática, diminuem sua sensibilidade no músculo e no fígado, aumentam a secreção hepática de VLDL e induzem disfunção endotelial. A lipólise aumentada do TA contribui para as complicações metabólicas relacionadas à obesidade visceral, aumentando a liberação de AG livres diretamente no fígado. A produção de citocinas pró-inflamatórias contribui para a inflamação sistêmica. A medida que os adipócitos se tornam hipertróficos, os macrófagos se infiltram no tecido, se ativam e secretam moléculas pró-inflamatórias, enquanto a produção de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, é suprimida. A menos que a vasculatura se expanda proporcionalmente à expansão do volume de adipócitos, a micro-hipóxia resulta e contribui para a inflamação no tecido. 110 O equilíbrio desses fatores, atuando nos tecidos-alvo, especialmente músculo e fígado, influencia a ação da insulina, a utilização de substratos e a inflamação, desempenhando um papel importante no aumento do risco metabólico de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. 79,95

A obesidade tem inúmeras consequências e apresenta-se como fator de risco independente para DCV, além de promover alterações em outros fatores de risco intermediários, como dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, estado inflamatório, apneia obstrutiva do sono, e estado pro-trombótico. 111 Obesos com IMC semelhante podem apresentar diferenças no risco cardiometabólico, o que pode ser atribuído aos diversos padrões de distribuição de gordura e às propriedades do TA, incluindo capacidade adipogênica e proliferativa, sensibilidade à insulina, controle hormonal, capacidade termogênica e vascularização. 73,112 Embora a doença arterial tenda a piorar com o aumento da gordura corporal total, o volume de gordura visceral foi identificado como o mais associado à disfunção endotelial, em comparação com o TA subcutâneo. Além disso, o TA visceral foi caracterizado por maior expressão de genes inflamatórios, oxidativos e antiangiogênicos, tornando-o mais aterogênico. 5

Na obesidade visceral, a gordura epicárdica pode influenciar os vasos sanguíneos por sua ação como um órgão parácrino enquanto secreta moléculas pró-ateroscleróticas, como IL-6 e TNF-α, e menos adiponectina em comparação à gordura subcutânea. A infiltração de gordura no coração pode causar danos diretos e levar à insuficiência cardíaca. Em indivíduos eutróficos, o depósito de gordura epicárdica é distribuído na superfície do coração, próximo às

artérias coronárias. Na obesidade, uma quantidade maior de gordura ectópica se acumula no epicárdio. A proximidade da gordura epicárdica e das artérias coronárias pode estar associada à aterosclerose. 113 Além disso, a gordura epicárdica parece produzir adipocitocinas e sinais de macrófagos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de doença coronariana. 114

A dislipidemia, comumente presente na obesidade visceral, contribui para concentrações aumentadas de apolipoproteína-B, proporção aumentada de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), diminuição de HDL e hipertrigliceridemia, influenciando no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. 71

Comum na obesidade visceral, a resistência à insulina também se apresenta como fator de risco para DCV através de diversos mecanismos fisiopatológicos. A intolerância à glicose e a hiperglicemia facilitam a formação acelerada de produtos de glicação avançada, que interagem com seus receptores favorecendo a aterosclerose através de alterações na função das células endoteliais, do músculo liso e do macrófago. A resistência à insulina também prejudica a produção vascular de óxido nítrico, crucial para a resposta vasodilatadora normal e a função endotelial. Além disso, compromete a trombólise através do aumento dos níveis do inibidor de ativador do plasminogênio-1. 71,97

Adicionalmente, a obesidade pode induzir efeitos hemodinâmicos adversos e modificações na estrutura e função cardiovascular. As principais adaptações cardíacas incluem: aumento no volume total de sangue circulante, do débito cardíaco através de um aumento no volume sistólico, e elevação na frequência cardíaca devido à ativação simpática, a fim de atender às demandas metabólicas do TA. Pode ocorrer um aumento da resistência vascular periférica em resposta à inflamação, hiperinsulinemia, hiperatividade simpática e distúrbios respiratórios do sono. Como resultado da elevação do débito cardíaco e da resistência vascular, a pressão arterial pode estar aumentada, justificando as altas taxas de hipertensão nesta população.112,115 A hipertensão persistente é um dos fatores de risco para acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e aneurisma. A elevação da pressão arterial leva a uma expectativa de vida reduzida, o que também aumenta o risco de doenças cardíacas. 116

Algumas condições que estão relacionadas à obesidade, como estresse oxidativo e inflamação sistêmica podem ocorrer como manifestações associadas à apneia obstrutiva do sono (AOS). O excesso de peso corporal é o principal fator de risco para AOS, e o IMC e a elevação da circunferência da cintura correlacionam-se com a gravidade da AOS. Dentre os indivíduos diagnosticados com AOS, cerca de 70% apresentam obesidade e 58% dos casos de AOS moderada à grave podem ser atribuídas ao excesso de peso. 117

A AOS é um distúrbio que consiste na respiração desordenada durante o sono, com uma interrupção do fluxo de ar inspiratório com duração de 10 segundos ou mais, causando dessaturação de oxigênio e episódios de aumento do esforço respiratório com asfixia noturna e falta de ar. Essas alterações podem causar manifestações diurnas como sono não reparador, sonolência excessiva, baixa concentração, cansaço e fadiga, gatilhos para alteração das concentrações séricas de grelina e leptina. Quando associada à obesidade, a AOS pode representar importante fator de risco para distúrbios metabólicos, atuando sinergicamente no prejuízo à saúde, aumentando o risco de morte em até 14% por DCV. 118

Diversos estudos demonstraram associação entre a curta duração do sono e o ganho de peso, principalmente quando o período de sono é <4,5h/dia em adultos. Alguns autores encontraram maiores valores de IMC naqueles indivíduos com sono <6h/dia, além de maior ganho de peso nos pacientes com descanso <5-6h/dia, comparado àqueles com tempo de sono ≥7h/dia. 119,117O desequilíbrio entre os hormônios grelina e leptina é um dos principais responsáveis pela alteração do padrão alimentar e aumento de peso. A grelina atua na redução do metabolismo basal e indução de fome, enquanto a leptina é responsável por aumentar o gasto energético e promover saciedade. Quando há privação do tempo de sono ocorre maior produção da grelina e menor da leptina, resultando em aumento do apetite e redução do gasto calórico, além do cansaço, que induz o consumo de alimentos mais calóricos, como os ricos em açúcar e gorduras.117

Dos 5.881 participantes acompanhados por 14 anos no Framingham Heart Study, 496 indivíduos desenvolveram insuficiência cardíaca. Obesos apresentaram duas vezes mais risco de desenvolvimento da doença do que indivíduos com peso normal. Foi observado um risco aumentado de 5% para homens e 7% para mulheres para cada aumento de IMC após o ajuste dos fatores de risco estabelecidos, sugerindo uma ligação direta entre excesso de gordura corporal e disfunção cardíaca. 120,121

Outros grandes estudos prospectivos como o Manitoba Study e o Harvard School of Public Health Nurses Study documentaram a obesidade como um preditor independente de DCV. 122,123 Especialistas preveem que atual taxa de crescimento da obesidade levará um aumento de 14% nos eventos cardiovasculares até 2035. A obesidade foi positivamente relacionada ao desenvolvimento da aterosclerose, avaliada pela espessura médio-intimal (EMI) da carótida. Esse achado apoia a ação de um potencial efeito cumulativo da obesidade infantil nos resultados cardiovasculares em adultos. 124 Do ponto de vista fisiopatológico, obesos com maior TA visceral parecem ter mais macrófagos infiltrados em suas lesões ateroscleróticas. Foi

relatado que jovens obesos estão mais sujeitos à disfunção endotelial, rigidez arterial e inflamação vascular. 121,125

O endotélio vascular tem sido estudado como mais que uma simples barreira, desempenhando um papel crítico na modulação do tônus vascular através da liberação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras. Os agentes vasoconstritores agem localmente, mas podem também exercer alguns efeitos sistêmicos e têm um papel importante na regulação e remodelamento estrutural da artéria. Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção destas substâncias com uma tendência à vasodilatação. O óxido nítrico é considerado o mais potente vasodilatador derivado do endotélio, e possui propriedades antiaterogênicas que incluem inibição de adesão e agregação de plaquetas, adesão e migração de leucócitos, proliferação de células musculares lisas e inflamação. 126

A disfunção endotelial pode ser o processo inicial da aterosclerose que resulta nas doenças cardiovasculares. Fatores de risco como diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade e o envelhecimento prejudicam a função endotelial, e consequentemente propiciam o acometimento cardíaco. A obesidade, em associação com a aterosclerose e a disfunção endotelial, constituem fatores de risco que elevam consideravelmente a morbidade e a mortalidade cardiovascular. 126

A rigidez arterial também apresenta importância clínica, sendo considerada preditora de eventos cardiovasculares. 127 Vários fatores foram propostos para explicar o aumento da rigidez observada em indivíduos com obesidade visceral. Um dos mecanismos propostos é a alteração da dilatação mediada pelo fluxo dependente do endotélio, em que apesar do fluxo sanguíneo braquial se apresentar aumentado na obesidade, o diâmetro da artéria se mantém inalterado, sugerindo distúrbio na síntese de óxido nítrico. Além disso, a ativação simpática parece ser outra explicação, pois, após a perda de peso, a rigidez é revertida paralelamente à redução da frequência cardíaca. 128

A rigidez arterial também pode ser consequência da hiperglicemia ou resistência à insulina. A glicosilação não enzimática das proteínas da matriz dos vasos arteriais pode aumentar a produção de ligações cruzadas entre as fibras de colágeno, que por sua vez são responsáveis pelo aumento da rigidez arterial e da hipertensão sistólica. 129 Em obesos, o aumento da rigidez aórtica também pode contribuir para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca, além da hipertensão. A adiposidade abdominal continua sendo um bom preditor de DCV, e mostrou-se relacionada ao aumento da rigidez aórtica em diversos estudos. 130,131 Para avaliação da rigidez arterial de forma não invasiva podem ser utilizados aparelhos que aferem a velocidade da onda de pulso ou a análise da onda de pulso por oscilometria. 128

O primeiro estudo a avaliar as propriedades clínicas de grandes artérias em indivíduos obesos verificou que a velocidade da onda de pulso dos membros superiores aumentou significativamente em pacientes obesos em comparação com não obesos, ambos hipertensos, independentemente da idade, sexo e nível de pressão arterial. Após a redução do peso corporal, a pressão arterial diminuiu e a complacência arterial sistêmica aumentou, indicando que a redução do peso corporal está associada a uma maior elasticidade arterial. 132

1.6 **Obesidade e Função Vascular**

O endotélio tem papel fundamental na homeostase e modulação do tônus vascular, através da produção e liberação de substâncias vasodilatadoras e vasoconstrictoras. Essa regulação no tônus e diâmetro vascular desempenha um importante papel no equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio nos tecidos metabólicos, e pode influenciar no remodelamento da estrutura vascular. Em condições patológicas, as respostas às substâncias vasoativas podem estar comprometidas, favorecendo um estado vasoconstritor, pró-trombótico e pró-inflamatório, característicos da disfunção endotelial. [133]

Na disfunção endotelial ocorre menor liberação de óxido nítrico, um potente vasodilatador, e aumento das espécies reativas de oxigênio, provocando aumento da contratilidade e permeabilidade vascular, favorecendo a formação de edema subendotelial, expressão de moléculas de adesão leucocitária, coagulação intravascular e proliferação de células musculares lisas. O início e o curso clínico de eventos cardiovasculares adversos dependem diretamente das alterações na biologia vascular, sendo o endotélio responsável por promover a homeostasia. 134

A maior parte do sistema circulatório é coberta por TA. O TA perivascular envolve praticamente todos os vasos sanguíneos e nenhuma fáscia separa este depósito de gordura de sua adventícia, permitindo fácil acesso para fatores secretados em ambos os tecidos. Esse TA auxilia na regulação da função vascular, produzindo um grande número de moléculas vasoativas que, em condições normais, exercem efeitos de vasodilatação a partir de fatores de relaxamento derivados do adipócito e adiponectina. Na obesidade, o TA perivascular torna-se altamente inflamado e induz disfunção vascular por secreção aumentada de fatores de vasoconstrição, como os principais componentes do sistema renina-angiotensina–aldosterona, superóxido, adipocinas pró-inflamatórias, TNF-α e IL-6, os quais são importantes contribuintes para ativação endotelial, inflamação vascular e formação neointimal. 135

Várias adipocinas são capazes de controlar a função vascular indiretamente, através da ativação do sistema nervoso simpático ou exercendo suas ações nos principais órgãos metabólicos, induzindo resistência à insulina, que agrava a disfunção endotelial. A secreção anormal de adipocinas e outros fatores vasoativos pelo TA é um dos principais contribuintes para o início e progressão de processos metabólicos e vasculares relacionados à obesidade. Além disso, no TA perivascular ocorre um descoplamento da óxido nítrico sintase endotelial, induzida pela atividade exacerbada da arginase, indisponibilizando arginina para síntese de óxido nítrico.134,135

A inflamação do TA, a biodisponibilidade do óxido nítrico, a resistência à insulina e a LDL oxidada são os principais fatores intervenientes na disfunção endotelial da obesidade. 136 A avaliação da função do endotélio tem atraído muita atenção nos contextos clínicos, pois serve como um marcador de risco de eventos cardiovasculares. As modalidades de diagnóstico disponíveis incluem formas de natureza invasiva e não invasiva. A primeira forma engloba a avaliação da função microvascular epicárdica endotelial coronária, realizada através da angiografia coronária e a avaliação do fluxo sanguíneo obtido pela pletismografia de oclusão venosa. A segunda forma engloba a dilatação mediada por fluxo, análise da onda de pulso arterial e a tonometria de amplitude de pulso, além da medida do fluxo sanguíneo microvascular com fluxometria por laser Doppler. A habilidade destes métodos para detectar a disfunção endotelial, antes da manifestação da DCV, os torna atraentes ferramentas clínicas para a prevenção e reabilitação. 137

1.7 **Obesidade e Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)**

Várias técnicas estão disponíveis para avaliar a atividade do Sistema Nervoso Autonômico (SNA) em humanos, cada uma com suas vantagens e limitações. Medidas indiretas e não invasivas da atividade autonômica cardíaca têm sido baseadas na análise espectral de variações da frequência cardíaca e vem sendo usadas para quantificar o equilíbrio entre as atividades dos nervos simpático e vagal no coração. O SNA influencia a frequência cardíaca e a VFC, parâmetro que mede as mudanças, batimento a batimento, em intervalos de tempo. A VFC é frequentemente usada para avaliar o sistema simpático cardíaco e modulação parassimpática em resposta a diversos fatores. Parâmetros de VFC no domínio do tempo, da frequência e não lineares podem medir a probabilidade de desenvolver DCV relacionada à obesidade e o risco de mortalidade por todas as causas. [138]

A regulação do balanço energético a longo e curto prazo sofre influência do SNA, e sua desregulação pode estar associada à patogênese da obesidade. Esta condição e suas complicações precoces (resistência à insulina, por exemplo) estão associadas à hiperestimulação do sistema nervoso simpático (SNS) e diminuição do tônus parassimpático. Além disso, a disfunção do SNA precede maiores complicações da obesidade, como DM2, sugerindo que o comprometimento do SNA é paralelo ao desenvolvimento de obesidade. Dessa forma, medir as atividades simpática e parassimpática pode fornecer marcadores precoces de doenças em obesos, pois podem indicar risco de DCV, como infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca. 139

Existe uma forte associação entre SNA e alimentação, o que poderia explicar a base para o excesso de atividade do SNS com o acúmulo de gordura. A atividade do SNS é ativada com o estado alimentado e diminuída com o jejum. Isso sugere que a ativação do SNS pode ser um mecanismo homeostático para prevenir o excesso de armazenamento de gordura, estimulando a lipólise no tecido adiposo na obesidade. Elevações nos níveis circulantes de leptina, insulina e ácidos graxos livres atuam como sinais de adiposidade que cruzam a barreira hematoencefálica e, por meio de mecanismos mediados por receptores, direcionam a saída da atividade simpática para os tecidos metabólicos, estimulando a termogênese. Paradoxalmente, esse mecanismo de ativação simpática para estimular a termogênese apresenta efeitos adversos no sistema cardiovascular, incluindo, mas não limitado, o aumento da pressão arterial, redução do fluxo sanguíneo periférico e hipertrofia de grandes artérias. Além disso, embora fisiologicamente apropriada nos estágios iniciais, a ativação crônica do SNS causa

dessensibilização da sinalização β-adrenérgica no tecido adiposo que afeta de forma contraproducente a termogênese, basal e aguda, no tecido adiposo induzida pela ingestão energética. Isso resulta em um ciclo de acúmulo de massa gorda em meio à atividade aumentada do SNS. 140,141

A perda de peso induzida pela dieta pode aumentar significativamente a VFC, indicando melhora da função autonômica. A gordura visceral abdominal tem sido fortemente associada à ativação do SNS, um fator chave na patogênese da resistência à insulina relacionada à obesidade. Adultos com obesidade apresentam níveis urinários de norepinefrina aumentados e menor VFC, indicando maior fluxo simpático em comparação com indivíduos eutróficos. Além disso, adultos com obesidade central têm maior ativação simpática quando comparados a indivíduos com maior depósito de gordura subcutânea. 138,142 O SNA é um regulador chave da pressão arterial e processos metabólicos, incluindo metabolismo de glicose, gordura, e balanço energético, por isso o estudo da VFC em indivíduos obesos segue sendo de grande relevância.

1.8 **Avaliação da Saúde Cardiovascular**

Em 2010, a AHA definiu uma estratégia para melhorar a SCV e reduzir as mortes por DCV e acidente vascular cerebral em 20%, até 2020. Para atingir esse objetivo, sete métricas de SCV foram introduzidas considerando comportamentos de saúde como, tabagismo, IMC, atividade física e padrão alimentar, e fatores de saúde como, colesterol total, pressão arterial e glicemia, e ausência de DCV. Cada métrica era classificada em três categorias: ideal, intermediária e pobre. 10,15 De acordo com a AHA, indivíduos sem DCV clínica e que atendem aos critérios para a categoria ideal para todas as sete métricas estão com a saúde cardiovascular ideal. Esta publicação era denominada pela Associação de Life's Simple 7 (L7). 143

Após 12 anos, mais de 2500 estudos foram publicados considerando as métricas da AHA de SCV-L7. Recentemente a Associação publicou uma atualização da classificação, incluindo uma oitava métrica, de grande importância no contexto de saúde e de vida da população mundial, a saúde do sono. As demais métricas da AHA também foram revisadas, passando por mudanças em seus parâmetros e nos métodos de pontuação, ganhando também uma nova nomenclatura, agora conhecida como Life's Essential 8 (L8). Atualmente, são considerados como comportamentos de saúde o tabagismo, atividade física, dieta baseada no

padrão mediterrâneo adaptado aos americanos e a saúde do sono, e como fatores de saúde o IMC, colesterol não-HDL (high density lipoprotein), a glicemia de jejum ou hemoglobina glicada e a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).11

Desde que o conceito de saúde cardiovascular ideal foi criado, em 2010, vários estudos indicaram que ter um maior número de componentes ideais está associado a menor risco de aterosclerose subclínica. 144–146 Também estão relacionados à menor morbimortalidade por doença cardíaca coronariana e acidente vascular cerebral em uma variedade de grupos raciais e étnicos, em homens e mulheres. 14,147 A saúde cardiovascular ideal também está relacionada à menor mortalidade por todas as causas 148 e a longevidade maior e mais saudável. 149 Esse efeito de envelhecimento saudável é suportado por dados que demonstram taxas reduzidas de doenças não cardiovasculares como, câncer, 150 doença renal, 151 declínio cognitivo 152 e depressão, 153 naqueles com maior número de métricas. Os mecanismos que relacionam a saúde cardiovascular ideal a esses benefícios são apenas parcialmente compreendidos. Embora a melhor função vascular possa ser um fator primordial, é provável que taxas mais baixas de inflamação também desempenhem um papel importante. 154

Como baixos níveis de atividade física, maus hábitos alimentares, obesidade, má qualidade do sono e uso de tabaco são os principais contribuintes para o desenvolvimento do risco de DCV, são necessárias estratégias individuais e populacionais para melhorar esses estilos de vida. São necessárias orientações estratégicas para intervenção e promoção da saúde em vários níveis, incluindo fatores individuais, ambientes sociais e físicos, intervenções e políticas de saúde pública, além da acessibilidade aos serviços de saúde. 155 As abordagens específicas para melhorar a saúde cardiovascular incluem medicina preventiva, adesão ao planejamento nutricional, estratégias de políticas de saúde e intervenções destinadas a melhorar a qualidade e o acesso à saúde e promover a prestação de cuidados primários. 15

Para efetivar comportamentos de saúde como atividade física e dieta, fatores ambientais individuais e comunitários devem ser considerados.155 Recomendam-se modificações no ambiente que incentivem a atividade física, estimulem exercícios regulares e disponibilizem alimentos saudáveis prontamente. 156 Um estudo multiétnico forneceu evidências de que características da vizinhança, como lojas de alimentos saudáveis, recursos para praticar atividade física, ambientes passíveis de caminhar e status socioeconômico da vizinhança estão associados com o nível de saúde cardiovascular. 157 Mídia e campanhas de educação também são eficazes para melhorar atitudes e conscientização relacionadas à atividade física e alimentação, por exemplo. 158

A maioria dos estudos publicados até o momento relatam a prevalência das métricas de SCV-L7 em diferentes regiões ou populações,12,143,145,157 ou a incidência de DCV e outras doenças associada ao número de métricas.146,148,150,153 Poucos estudos avaliaram a SCV em obesos e sobre a perspectiva de indução de perda de peso a partir da dieta.

1.9 **Tratamento Nutricional da Obesidade**

O tratamento para o excesso de peso consiste em uma abordagem complexa e multidisciplinar, sendo necessária mudança do estilo de vida e acompanhamento nutricional através de dietas hipocalóricas. A escolha do tratamento deve ser baseada na gravidade do excesso de peso e presença de comorbidades, priorizando inicialmente, uma tentativa de abordagem clínica não medicamentosa. 2,9,24

A terapia farmacológica pode ser considerada como parte do tratamento, devendo sempre ser associada às modificações no estilo de vida. O tratamento farmacológico pode ser utilizado para melhorar os riscos de saúde associados à obesidade e melhorar a qualidade de vida, quando houver falha em perder peso com o tratamento não farmacológico em pacientes com IMC ≥ 30,0 kg/m² aliado a comorbidades. 9,24 Pacientes com IMC ≥ 40,0 kg/m² ou entre 35,5 e 39,9 kg/m² com comorbidades e que não respondem ao tratamento clínico prévio podem apresentar indicação para cirurgia bariátrica. 2

O tratamento adequado da obesidade deve enfatizar um objetivo tangível para perda ponderal que seja clinicamente útil, permitindo alcançar efeitos benéficos sobre doenças associadas à obesidade como diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia. Além disto, deve incluir não só a promoção da perda ponderal, como também a manutenção do peso e a prevenção da recuperação do mesmo. O tratamento deve ser realizado em longo prazo, pois a obesidade é uma doença crônica que tende a recorrer após a perda de peso. 9,24 Dados na literatura mostram que a manutenção da perda de peso em longo prazo é um desafio e que, além da interação entre a biologia, comportamento e ambiente obesogênico, fatores psicológicos estão associados à taxa de insucesso. 159,160

O percentual mínimo de perda ponderal considerado clinicamente útil varia entre diferentes Diretrizes, ficando em torno de 5%. Por exemplo, de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Obesidade uma perda de peso de 5%, mantida por pelo menos um ano, é um critério mínimo de sucesso, pois leva a melhora das doenças associadas. 9 Enquanto segundo a

Diretriz Americana para Obesidade, uma perda de peso sustentada entre 3 e 5%, através de mudança do estilo de vida, já produz benefícios clínicos em indivíduos com risco cardiovascular. 2 A Diretriz Europeia para Obesidade sugere que uma perda ponderal de 5 a 15% do peso durante um período de 6 meses comprovadamente apresenta benefícios para a saúde. A perda ponderal mais acentuada (≥ 20%) pode ser considerada para graus mais elevados de obesidade (IMC ≥ 35 kg/m2). 24

Evidências na literatura mostram diferentes resultados de perda de peso em indivíduos obesos dependendo do tratamento implementado. Em um ensaio clínico, indivíduos obesos e com sobrepeso pré-diabéticos foram submetidos apenas à intervenção nutricional com restrição calórica. Após 6 meses, foi verificada uma perda de peso de 3,3 kg, e após 12 meses, uma perda de 5,5 kg nos indivíduos obesos. Também foi observada melhora dos indicadores de risco cardiovascular e manutenção da perda de peso em 1 ano de seguimento. 161 Em outro estudo, indivíduos obesos participaram de um programa multidisciplinar, incluindo acompanhamento nutricional e com educador físico, com o objetivo de mudança de estilo de vida. Ao final de 1 ano de acompanhamento, os participantes tiveram uma média de perda de peso de 4,8%. 162

Uma metanálise com 48 ensaios clínicos randomizados, envolvendo diferentes tipos de dietas para perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade, demonstrou que tanto dietas de baixo teor de carboidratos quanto com baixo teor de gordura se associaram com perda ponderal estimada de 8 kg durante 6 meses em comparação com os indivíduos que não seguiram nenhuma dieta. Aos 12 meses de acompanhamento, a perda ponderal foi 1 a 2 kg menor do que a observada aos 6 meses. Apesar de haver diferenças estatísticas entre as dietas, as mesmas foram pequenas e provavelmente sem significado clínico. Os autores concluíram que para a perda de peso a maioria das dietas hipocalóricas são clinicamente importantes desde que sejam mantidas. 163

Não foram encontrados estudos que avaliassem os efeitos da perda de peso sobre alterações metabólicas, inflamatória, vasculares e no SNA em indivíduos obesos com saúde cardiovascular pobre, considerando a antiga classificação de SCV-L7, e principalmente em relação à atualização da AHA sobre a SCV-L8. A realização do presente estudo se justificou pela falta de dados na literatura sobre esta temática e pela importância da perda ponderal em obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa, e seus possíveis efeitos no envelhecimento e função vascular, no perfil lipídico, no metabolismo da glicose e em marcador inflamatório.

2. **OBJETIVOS**

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito da perda ponderal na função vascular, tônus simpático e biomarcadores metabólicos e inflamatórios em adultos obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa.

2.2 Objetivos Específicos

Em adultos obesos com saúde cardiovascular moderada e baixa, avaliar os efeitos da perda ponderal sobre:

a) Adiposidade corporal
b) Pressão arterial periférica
c) Variabilidade da frequência cardíaca
d) Parâmetros hemodinâmicos centrais
e) Rigidez arterial
f) Função endotelial
g) Resistência à insulina
h) Perfil lipídico e inflamatório

3. MÉTODOS

3.1 Casuística

Estudo prospectivo de intervenção realizado na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA), no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da sua inclusão no estudo.

3.1.1 Critérios de inclusão

a) Pacientes ambulatoriais com idade entre 40 e 70 anos;
b) Ambos os sexos;
c) Índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m^2 e < 40 kg/m^2;
d) Consumo alimentar habitual mantido por pelo menos quatro semanas.

3.1.2 Critérios de exclusão

a) Pressão arterial sistólica ≥ 160 e/ou diastólica ≥ 100 mmHg
b) Diabetes mellitus e/ou uso de insulina;
c) Terapia de reposição hormonal;
d) Evidências de hipertensão secundária;
e) Alterações da função tireoidiana clinicamente evidentes;
f) Doenças renais (taxa de filtração glomerular <60ml/min/1,73m^3) ou hepáticas, agudas ou crônicas;
g) História de câncer nos últimos 5 anos;
h) Doença coronária clinicamente evidente com história prévia de infarto agudo do miocárdio e/ou revascularização miocárdica, sinais clínicos de insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca ou doença valvar clinicamente significativa;
i) Acidente vascular cerebral prévio;

j) Outras condições médicas que os pesquisadores considerarem como risco ou inadequada a participação no estudo clínico

3.2 **Questões éticas**

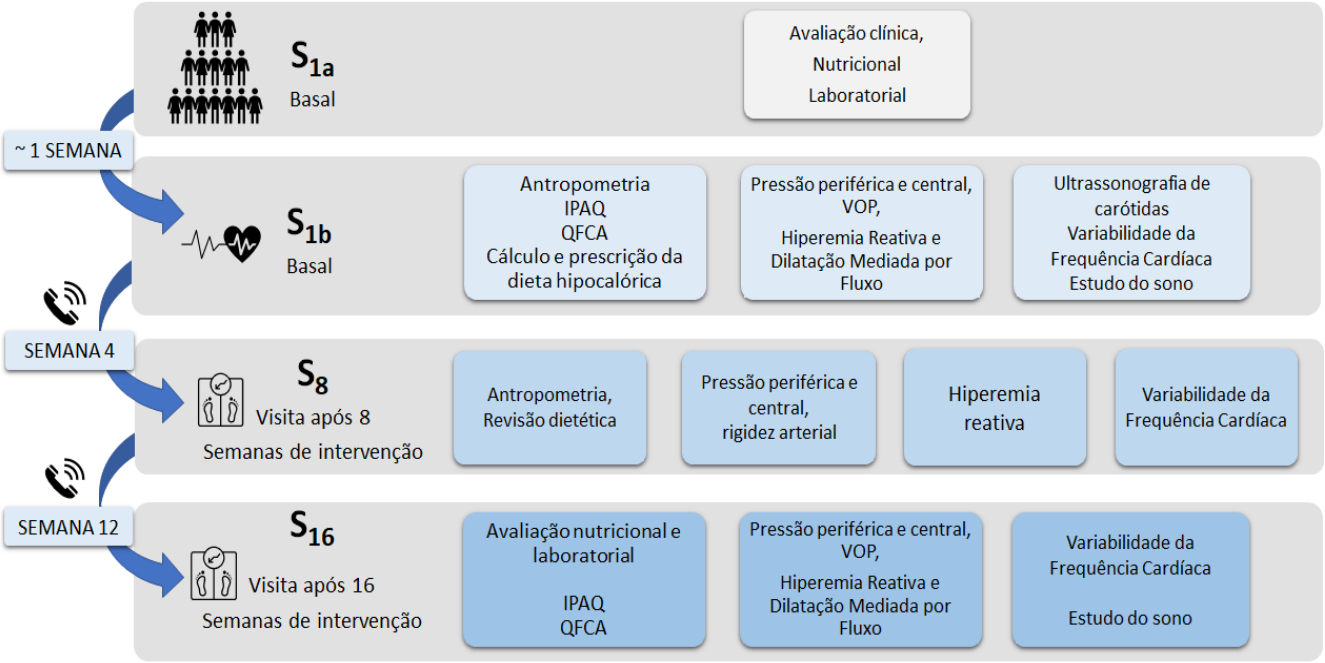
Todos os pacientes selecionados foram convidados a participar voluntariamente do estudo e informados sobre todos os exames realizados. Os pacientes foram incluídos após leitura, compreensão e assinatura do TCLE antes de qualquer procedimento ser realizado. O presente estudo e o respectivo TCLE (Apêndice B) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) sob o registro 13035419.0.0000.5259 (Anexo A), encontrando-se dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3.3 **Desenho do estudo**

O estudo foi realizado com pacientes obesos grau I e II submetidos à intervenção nutricional hipocalórica durante 16 semanas para a promoção de perda ponderal. Os pacientes incluídos realizaram quatro visitas durante o estudo. Na primeira visita (S_{1a}) foram convidados a participar voluntariamente do projeto conforme preenchimento dos critérios de inclusão e após esclarecimento e assinatura do TCLE, sendo submetidos à avaliação clínica por um médico da clínica, coleta de exame laboratorial e avaliação nutricional sendo feitas medidas antropométricas e anamnese alimentar com recordatório de 24h. Os pacientes retornaram em um prazo máximo de uma semana para avaliação da estrutura e função vascular, incluindo pressões periférica e central, rigidez arterial, reatividade microvascular, dilatação mediada por fluxo (DMF), ultrassonografia de carótida, VFC, estudo do sono, antropometria (peso, altura, circunferências e bioimpedância) e aplicação dos questionários de atividade física e de frequência do consumo alimentar, ainda no período basal (S_{1b}). Ao final desta visita foi realizada a orientação da intervenção nutricional hipocalórica. Com oito semanas de intervenção (S_8), os pacientes retornaram para uma nova avaliação clínica, nutricional, VFC e de alguns exames vasculares (pressão central, rigidez arterial e reatividade microvascular). Na

última semana de acompanhamento (S_{16}), os pacientes realizaram nova avaliação clínica, laboratorial, nutricional, do sono, VFC, estrutura e função vascular e preenchimento dos questionários, semelhante aos exames feitos no período basal. A cada quatro semanas de intervalo (semanas 4 e 12) foi feito contato telefônico para manter o paciente motivado e esclarecer possíveis dúvidas (Figura 3).

Figura 3 - Desenho do estudo



Legenda: S, semana da visita; a, primeira visita do período basal; b, segunda visita do período basal; TCLE, Termo de Consentimento Livre Esclarecido; IPAQ, Questionário internacional de atividade física; QFCA, Questionário de frequência do consumo alimentar; VOP, Velocidade da Onda de Pulso

Fonte: A autora, 2022

3.4 **Procedimentos**

3.4.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e estilo de vida

Os dados da história clínica foram coletados por meio da anamnese, e incluíram informações como sexo, idade, cor, doença atual e pregressa, história familiar de doença, tempo de diagnóstico de hipertensão, caso presente, menopausa, tabagismo, etilismo e medicamentos em uso. Foram considerados tabagistas os fumantes atuais ou que pararam há menos de 12 meses. O etilismo foi considerado para homens com consumo superior a duas doses diárias da respectiva bebida alcóolica e mulheres uma dose, sendo a dose considerada 15g de etanol.

3.4.2 Pressão arterial

As medidas da PAS e PAD foram obtidas com aparelho digital calibrado (modelo HEM-705CP, OMRON Healthcare Inc., Illinois) e manguito apropriado, colocado cerca de dois centímetros acima da dobra cubital. As aferições foram realizadas na sala de atendimento estando o paciente em posição sentada e após cinco minutos de repouso. Após seis medidas no intervalo de um minuto, as médias da PAS e PAD foram consideradas para análise. A pressão de pulso (PP) foi determinada a partir da diferença entre a PAS e PAD. A pressão arterial média (PAM) foi determinada pela equação: PAM = PAD + PP/3. [164]

3.4.3 Avaliação do nível de atividade física

O nível de atividade física foi avaliado utilizando o questionário internacional de atividade física (IPAQ) curto (Anexo B), validado no Brasil[165], aplicado na visita basal ($S_{1b)}$ e ao final do estudo, possibilitando detalhar os dias e tempo de duração de atividade consideradas vigorosas e moderadas, além do tempo de caminhada até o trabalho e sentado durante a semana e aos finais de semana. A partir deste instrumento foi possível estimar o tempo de atividade física realizado semanalmente, necessário para classificação da SCV.

3.4.4 Avaliação Nutricional

Antropometria

As medidas antropométricas foram realizadas por duas nutricionistas, sendo uma delas a presente autora. A estatura foi medida em estadiômetro com precisão de ± 0,5 cm e o peso obtido em balança digital com precisão de ± 0,1 kg (Filizola SA, São Paulo, SP, Brasil), de acordo com as técnicas recomendadas pela OMS. O IMC foi calculado usando a equação padrão (kg / m^2). [31] Uma fita métrica de fibra de vidro flexível e inextensível foi usada para obter as circunferências da cintura, quadril. A circunferência da cintura (CC) foi medida na posição de

pé, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no meio da expiração. A circunferência do quadril (CQ) foi medida no ponto mais largo sobre o quadril / nádegas, com a fita paralela ao chão. A relação cintura-quadril (RCQ) foi obtida dividindo-se a CC (cm) pela CQ (cm) e relação cintura-estatura (RCE) dividindo a CC (cm) pela altura (cm). [31]

Índice de Conicidade (IC)

O cálculo do índice de conicidade, foi realizado utilizando a seguinte fórmula: [42]

$IC = CC/ (0,109 X \sqrt{} PC/Alt)$

Onde: CC=Circunferência de cintura (m); PC= Peso corporal (Kg); Alt= Altura (m).

Índice de Adiposidade Corporal (IAC)

O índice de adiposidade corporal (IAC), foi calculado a partir da medida da circunferência do quadril e da estatura. [48]

A fórmula para cálculo do IAC, segue abaixo:

$IAC = CQ / (Alt X \sqrt{}Alt) – 18$

Onde: CQ = Circunferência de quadril (cm); Alt = Altura (m).

Índice de Adiposidade Visceral (IAV)

O índice de adiposidade visceral utilizado, foi o proposto por Amato e colaboradores, utilizando dados antropométricos e bioquímicos. O IAV foi calculado, levando em consideração as variações por gênero. Seguem abaixo as fórmulas que foram utilizadas para os cálculos: [33]

Homens: $IAV = (CC/ 39,68+ 1,88 X IMC) X (TG/ 1,03) X (1,31 / HDL-c)$

Mulheres: $IAV = (CC/ 39,68 + 1,89 X IMC) X (TG/ 0,81) X (1,52/ HDL-c)$

Onde: CC = Circunferência de cintura (cm); IMC = Índice de Massa Corporal (kg/m²); TG = Triglicerídeo (mmol/l); HDL-c = lipoproteína de alta densidade (mmol/l).

Bioimpedância elétrica

A bioimpedância elétrica (BIA) é um método não invasivo utilizado para avaliação da composição corporal. O aparelho tetrapolar *Biodynamics* modelo 310e foi utilizado para avaliação seguindo as seguintes recomendações prévias: [166]

- Não comer ou beber 4 horas antes do exame
- Não ingerir bebidas alcoólicas 48 h antes do exame
- Não realizar atividades físicas intensas 24 h antes do exame

- Urinar pelo menos 30 min antes da medida.

Quando em uso, por questões éticas do estudo, o medicamento diurético não foi interrompido.

O procedimento foi realizado com o paciente em decúbito dorsal sobre uma superfície isolante (colchonete) em uma sala com temperatura ambiente de 23°C, após a retirada de qualquer material metálico unido ao corpo. Como padronização, as medidas de BIA foram executadas no hemicorpo direito com a colocação de quatro eletrodos. Os eletrodos distais foram afixados na base da segunda ou terceira articulação metacarpo-falângica e metatarso-falângica a pelo menos cinco centímetros de distância dos eletrodos proximais, colocados na superfície dorsal da articulação do punho, coincidindo o processo estiloide do rádio e da ulna, e do tornozelo de modo que a borda do eletrodo se alinhasse aos maléolos medial e lateral. A partir do valor de massa gorda foi calculado o percentual de adequação de gordura corporal, utilizando valores ajustados por etnia considerando branco não hispânico, sexo e IMC de 25kg/m². Os pontos de corte para homens foram de 25,4% e 28,0% e para as mulheres de 37,4% e 39,9%, para idade de 30 a 49 anos e 50 a 84 anos, respectivamente.

Percentual de adequação de gordura corporal = (percentual de gordura obtido / percentual de gordura ideal para idade e sexo) x 100.[167,168]

Resistência é a oposição oferecida ao corpo pela alternância do fluxo da corrente elétrica, sendo inversamente relacionada ao conteúdo de água e de eletrólitos no tecido. Reatância é relacionada com as propriedades de capacitância da membrana celular e pode variar dependendo de sua integridade, função e composição. [169]

3.4.5 Avaliação da ingestão alimentar

A avaliação da ingestão alimentar foi realizada por meio de um recordatório alimentar de 24 horas e um questionário semiquantitativo de frequência do consumo alimentar (QFCA), ambos administrados por uma nutricionista. Esse QFCA (Anexo C) foi desenvolvido para a população brasileira e validado com métodos mais precisos para avaliar a ingestão alimentar. [170] Na visita basal (S_{1b}), a avaliação da ingestão foi usada para avaliar o consumo alimentar habitual e, na última visita (S_{16}), para avaliar a melhora de hábitos e adesão à dieta. Além disso, os dados do questionário auxiliaram no cálculo de pontos da métrica “dieta”, descrita no tópico de SCV.

3.4.6 Avaliação laboratorial

As amostras de sangue venoso foram coletadas em uma sala refrigerada na CHAMA, estando os pacientes em jejum de 12h. Dois tubos com amostras em frasco de bioquímica foram centrifugados após a coleta do sangue, a 3000 rotações por minuto (rpm), durante 15 minutos, para a separação do soro. Uma alíquota pipetada foi levada ao Laboratório do CLINEX/HUPE tendo sido armazenada em freezer a -80ºC, por período máximo de 30 dias, para posterior dosagem da PCR no laboratório Richet, realizado pelo método de turbidimetria (Látex de alta sensibilidade).

As demais análises foram realizadas de acordo no laboratório central do HUPE, sendo avaliados os seguintes parâmetros:

- A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. A hemoglobina glicada e creatinina plasmáticas foram dosadas pelo método enzimático colorimétrico.
- A insulina plasmática foi determinada por método de imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizando o kit comercial (Roche Diagnostics, In, USA).
- O índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do HOMA-IR, e o ponto de corte utilizado para identificar resistência à insulina foi ≥ 2,71. [171] Fórmula para o cálculo foi: HOMA-IR = insulina jejum (μU/mL) x glicemia de jejum (mmol/L) / 22,5
- O HOMA-β foi calculado através da fórmula:

20 × insulina (μU/mL) / (glicose (mmol/L) − 3,5).

- No lipidograma foram obtidos os valores de CT, TG e HDL-c pelo método colorimétrico enzimático. A estimativa do LDL-c foi calculada pela fórmula de Friedewald: LDL = CT – HDL-c – (TG / 5). [172] O colesterol não-HDL-c foi calculado como: CT – HDL-c.
- Foram calculados os índices de Castelli I (razão CT/HDL-c) e de Castelli II (razão LDL-c/HDL-c)
- O Índice Aterogênico do Plasma (IAP) foi calculado pelo logaritmo da razão TG/HDL-c.[173]
- A avaliação da função renal foi realizada através da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a equação *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) de 2009 com base na creatinina sérica, sendo excluídos pacientes com TFGe < 60 ml/min/1,73m^3. [174]

3.4.7 Saúde do sono

Todos os participantes incluídos nesta pesquisa foram submetidos a um estudo de sono noturno utilizando o Watch-PAT 200® (Itamar Medical, Cesareia, Israel), um aparelho portátil com 4 canais: tonometria de artéria periférica (PAT), oximetria de pulso, frequência cardíaca (FC) e actigrafia. Este dispositivo doméstico de 4 canais foi validado com polissonografia como dispositivo de monitoramento do sono. De acordo com a Diretriz Americana,[175] a apneia obstrutiva do sono é classificada com base no índice de apneia-hipopneia (IAH, em eventos/h) em ausente <5 eventos/h, leve ≥5 a <15 eventos/h, moderada ≥15 a <30 eventos/h e grave ≥30 eventos/h. Após o estudo do sono, as gravações foram analisadas pelo software zzzPAT e detectados diferentes parâmetros como IAH e tempo de sono, que foram utilizados para classificar da SCV, subtraindo 20 pontos em caso de apneia obstrutiva do sono moderada ou grave, conforme sugerido pela AHA.

3.4.8 Saúde Cardiovascular

A nova definição da AHA de SCV foi usada neste estudo. A Tabela 1 fornece detalhes sobre a categorização das oito métricas, descritas a seguir: (1) dieta, avaliada usando um novo método proposto para indivíduos, um padrão de alimentação mediterrâneo modificado para americanos (MEPA - Anexo D), que inclui a frequência e as porções consumidas de dezesseis itens, tais como: azeite, folhosos verdes, outros vegetais, frutas vermelhas, outras frutas, carne, peixe, frango, queijo, manteiga, feijão, grãos integrais, doces e tortas, oleaginosas, *fast foods* e bebidas alcoólicas. Para avaliação destes itens foi considerado o relato de frequência de consumo do QFCA; (2) atividade física, avaliada neste estudo por meio do questionário IPAQ, que solicitava aos participantes que relatassem a intensidade e a frequência de esportes e atividades diárias em minutos por semana; (3) tabagismo, avaliado na anamnese clínica; (4) Saúde do sono: a duração do sono foi avaliada por um aparelho portátil (Watch-PAT 200®, Itamar Medical, Caesarea, Israel), conforme descrito anteriormente; (5) IMC (kg/m2); (6) O colesterol não-HDL-c foi calculado pela diferença entre CT e HDL-c; (7) Hemoglobina glicada; (8) A PA, aferida 6 vezes na posição sentada após 5 minutos de repouso. [11]

Cada métrica atinge uma pontuação que varia de 0 a 100, sendo a pontuação final a média dos pontos de cada categoria. Se algumas condições fossem assumidas, subtraímos 20 pontos das métricas, como no tabagismo, para pacientes expostos ao fumo passivo em casa; PA, hemoglobina glicada e colesterol não-HDL-c para pacientes em tratamento farmacológico; saúde do sono, para aqueles com apneia obstrutiva do sono moderada ou grave. Para classificar os grupos de estudo, utilizou-se a recomendação do AHA para o escore de SCV, considerando 80 a 100 pontos como SCV alta; 50 a 79, SCV moderada; e 0 a 49 pontos, grupo SCV baixa. [11]

Por ser conhecida como *Life's Essential* 8, quando for referenciada a nova classificação será utilizada a sigla "SCV-L8", e quando for mencionada a classificação anterior, de 2010, será usada a abreviação "SCV-L7", no presente estudo.

Tabela 1 - Avaliação quantitativa das novas métricas de saúde cardiovascular

MÉTRICAS SCV	PONTUAÇÃO DOS COMPORTAMENTOS		MÉTRICAS SCV	PONTUAÇÃO DOS FATORES DE SAÚDE	
Dieta	**Pontos**	***MEPA***	**IMC**	**Pontos**	**Kg/m²**
	100	15-16		100	<25
	80	12-14		70	25.0–29.9
	50	8-11		30	30.0–34.9
	25	4-7		15	35.0–39.9
	0	0-3		0	≥40.0
Atividade física	**Pontos**	**Minutos/semana**	**HDL não-colesterol***		
	100	≥150		**Pontos**	**mg/dl**
	90	120–149		100	<130
	80	90–119		60	130–159
	60	60–89		40	160–189
	40	30–59		20	190–219
	20	1–29		0	≥220
	0	0			
Tabagismo#	**Pontos**	**Classificação**	**Hemoglobina glicada (HbA1c)***	**Pontos**	**%**
	100	Nunca fumou		100	HbA1c <5.7
	75	Parou há ≥5 anos		60	HbA1c 5.7–6.4
	50	Parou de 1–<5 anos		40	HbA1c <7.0
	25	Parou há <1 ano		30	HbA1c 7.0–7.9
	0	Fumante atual		20	HbA1c 8.0–8.9
				10	HbA1c 9.0–9.9
				0	HbA1c ≥10.0
Saúde do sono	**Pontos**	**Horas**	**Pressão arterial***	**Pontos**	**mmHg**
	100	7–<9		100	<120/<80
	90	9–<10		75	120–129/<80
	70	6–<7		50	130–139 or 80–89
	40	5–<6 or ≥10		25	140–159 or 90–99
	20	4–<5		0	≥160 or ≥100
	0	<4			

Fonte: Adaptado de Lloyd-Jones, 2022.[11] MEPA, padrão alimentar mediterrâneo para americanos (*Mediterranean Eating Pattern for Americans*); IMC, índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade. # Subtrair 20 pontos dos que são fumantes passivos (com exceção para o fumante atual); *Se tratamento farmacológico, subtrair 20 pontos

3.4.9 Risco cardiovascular e idade vascular pelo escore de risco de Framingham

O cálculo da idade vascular foi baseado no estudo de D'Agostino que avaliou o risco de DCV com base no *Framingham Heart Study*, considerando o risco estimado em 10 anos de alguns eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, doença cerebrovascular, aterosclerose em membros inferiores ou insuficiência cardíaca. O escore de risco <10% representa risco baixo, entre 10% e 20% risco intermediário, e ≥20% risco elevado de eventos cardiovasculares. A população envolvida nessa avaliação era de ambos os sexos, entre 30 e 74 anos, sem DCV prévia. De acordo com o número de pontos em diferentes tabelas para mulheres e homens, é obtida a porcentagem de risco de DCV em 10 anos e, com uma outra tabela de associação, a idade vascular. [176] A variação (Δ) da idade foi calculada como a diferença entre a idade vascular e a idade biológica do paciente.

3.4.10 Idade cardiometabólica

A idade cardiometabólica foi obtida através do endereço eletrônico https://myhealthcheckup.com, buscando-se o link para *Cardiometabolic Age*. Este calculador de risco de idade cardiometabólica é apoiado pelo *Canadian Institute for Health Research* (CIHR), desenvolvido por médicos e estatísticos na Universidade McGill, no Canadá. O cálculo foi validado em 2015 utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 2003–10 e comparando com expectativa de vida para Americanos com dados do *Framingham Heart Study*.[177] A estimativa de risco para diabetes e DCV leva em consideração sexo, idade, etnia, altura, peso, CC, CT, LDL-c, HDL-c, PAS e PAD, uso de medicação anti-hipertensiva, glicemia, história clínica de DCV, infarto ou ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, diabetes, história familiar de diabetes e DCV prematura, realização, duração e intensidade de atividade física, e tabagismo. [178]

3.4.11 Análise da Onda de Pulso (AOP) por oscilometria

A hemodinâmica central foi avaliada com o aparelho Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Alemanha). Este aparelho foi devidamente validado para uso em pesquisa científica pela *European Society of Hypertension*. Os parâmetros hemodinâmicos centrais foram obtidos através de um método não invasivo, que verifica simultaneamente a onda de pulso do fluxo sanguíneo arterial, permitindo a análise da pressão arterial, da pressão sistólica central (PSc), da velocidade de onda de pulso (VOP), da pressão de aumento (AP, *augmentation pressure*) e do índice de incremento (Aix, *augmentation index*) pelo método ARCsolver. Esse método determina a PSc com base em ondas de pulso braquial gravadas através de um manguito ligado ao aparelho oscilométrico Mobil-O-Graph que verifica a pressão arterial. Os registros são obtidos mantendo-se o manguito inflado por 10 segundos ao nível da PAD com utilização de braçadeiras convencionais para adultos obesos e um sensor MPX50550 (Freescale Inc., Tempe, AZ, EUA) de pressão com alta fidelidade. [179]

O Mobil-O-Graph é um dispositivo que permite medidas simultâneas da pressão central e periférica. O aparelho é capaz de oferecer uma série de resultados úteis da condição cardiovascular do paciente avaliado, pois as medidas de pressão arterial e VOP são correlacionadas com os dados de peso, altura e idade previamente fornecidos para o programa do aparelho (*software* HMS *Client-Server data management*). Foram coletadas as seguintes variáveis: PSc, VOP, AP, Aix, Aix@75 (Aix corrigido para frequência cardíaca de 75 bpm) e idade vascular. [180] A mediana da VOP foi avaliada entre o mínimo e o máximo esperado para cada paciente de acordo com a idade e sexo, e a adequação da VOP foi calculada da seguinte forma: VOP aferida – mediana da VOP. O mesmo foi utilizado para a adequação do Aix, considerando o Aix aferido – mediana do Aix.

3.4.12 Reatividade Microvascular

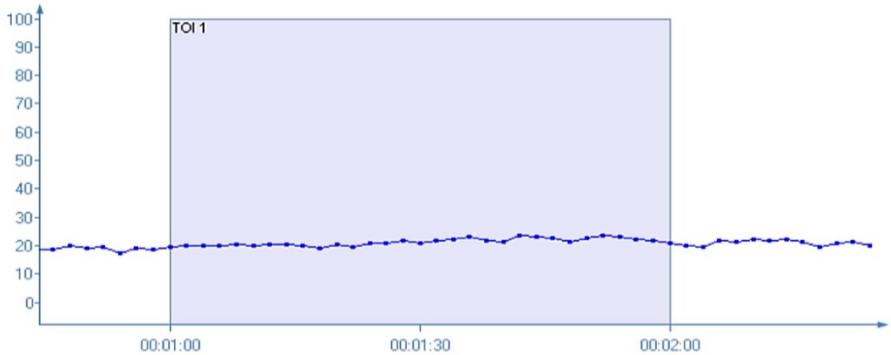
A reatividade microvascular foi avaliada utilizando o sistema de laser com contraste de imagem (*laser speckle contrast image* - LSCI) com um comprimento de onda do *laser* 785 mm (Sistema PSI Pericam, Perimed, Suécia), em combinação com Hiperemia Reativa Pós-oclusão (HRPO) para avaliação fisiológica, não invasiva e contínua das alterações de perfusão

microvascular cutâneas endotélio dependente expressas em unidades arbitrárias de perfusão. [181] A taxa de aquisição de imagem foi de uma imagem por segundo e a distância entre a cabeça do laser e a superfície da pele foi fixada em 20 cm.

O exame foi realizado no período da manhã, e o paciente foi submetido a um período de aclimatação por cerca de 10 minutos em uma sala com temperatura em torno de 22°C ± 1. O laser foi localizado a uma distância de aproximadamente três centímetros na superfície ventral do antebraço esquerdo sem pelo, com pele íntegra, sem áreas de hiperpigmentação e veias visíveis. Foi selecionado um local da pele (regiões circulares de interesse – ROI) com medição acima de 250 mm^3 de diâmetro determinado aleatoriamente.

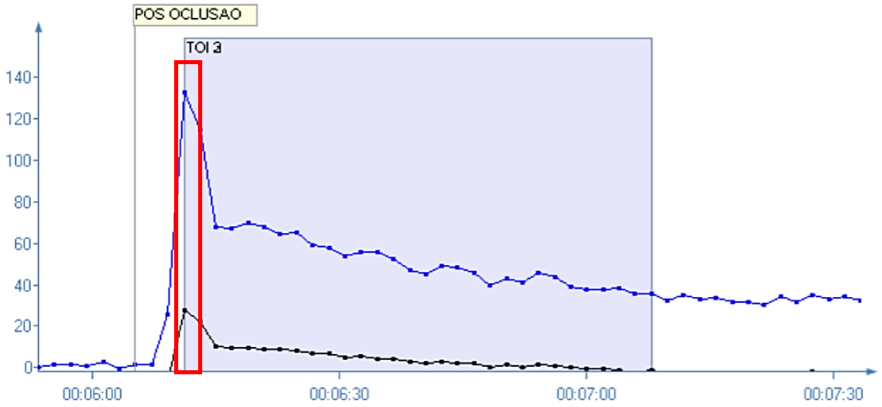
Utilizou-se um esfigmomanômetro sobre a artéria braquial para aplicar uma pressão de 50 mmHg acima da PAS por três minutos. Após rápida descompressão, as alterações do fluxo foram gravadas para avaliar a HRPO. O fluxo é então registrado durante os 3 min de oclusão e 3 min após o período de hiperemia reativa (figuras 5 e 6). O software do fabricante (PIMSoft, Perimed) foi utilizado para analisar as imagens. Através das análises obteve-se resultados da perfusão média do período basal, área sob a curva (ASC) do período basal, marcando-se um minuto deste período, média do pico de HRPO e a ASC do período após a oclusão, marcando-se um minuto deste período. A condutância vascular cutânea (CVC) foi obtida pela fórmula: CVC = perfusão basal (ou HRPO) / PAM periférica.

Figura 4 - Representação do período basal pelo sistema de laser com contraste de imagem e marcação do período de um minuto para avaliação da área sob a curva basal.



Fonte: A autora, 2022

Figura 5 - Representação do período de HRPO pelo sistema de laser com contraste de imagem, com marcação do pico de hiperemia (em vermelho) e do período de um minuto para avaliação da área sob a curva na HRPO (em azul)



Fonte: A autora, 2022.

3.4.13 Dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial

Este método não invasivo utiliza a ultrassonografia de alta resolução para medir o diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa, [182] que provoca aumento do fluxo sanguíneo e estresse de cisalhamento (*shear stress*), estimulando a liberação de óxido nítrico que pode ser quantificada como um indicador da função vasomotora. [183] As imagens foram obtidas por aparelho de ultrassonografia bidimensional com *Doppler* colorido e espectral (*Philips, Affiniti 70*®) e transdutor linear com frequência de 10 MHz. O paciente permaneceu deitado em decúbito dorsal com o braço esquerdo ligeiramente abduzido. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face antero-medial do braço esquerdo, perpendicularmente ao eixo do braço, 5 a 10 cm acima da prega antecubital, sobre a artéria. Para atestar a boa localização e a qualidade do pulso arterial obtido, o Doppler foi acionado.

O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (DPOAB) foram medidos manualmente entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole. Após a medida do DBAB, o local de contato do transdutor na pele foi marcado, a fim de que a aferição do DPOAB ocorresse no mesmo sítio. A oclusão ocorreu durante cinco minutos, através de manguito posicionado no braço, o qual imprimiu uma pressão ligeiramente acima da PAS, confirmada pela ausência de pulso no Doppler. O DPOAB foi medido 30, 45, 60, 75 e 90 segundos após a liberação do fluxo. Os testes foram realizados sempre pelo mesmo

avaliador. A DMF foi calculada como o percentual de aumento do DPOAB em relação aos seus valores basais, ou seja: DMF = (DPOAB – DBAB) / DBAB] x 100%. O tempo para se obter o maior DPOAB também foi registrado.

3.4.14 Ultrassonografia de Carótida

A possível presença de placas ateromatosas e a medida da espessura médio-intimal (EMI) foi analisada em área sem placas ateromatosas, na artéria carótida comum. As artérias carótidas direita e esquerda foram examinadas com aparelho de ultrassonografia de alta resolução (*Philips*, Affiniti 70®) equipado com transdutor linear de 10 MHz e os pacientes foram examinados na posição supina com a cabeça em leve rotação contralateral. O mesmo ultrassonografista treinado realizou todos os exames. A região localizada até 2 cm proximal do início do bulbo carotídeo foi utilizada para medida da EMI. As medidas foram feitas no final da diástole, identificada pelo registro eletrocardiográfico simultâneo. Os valores médios da EMI neste comprimento de 20 mm foram calculados. A mensuração da EMI foi realizada nas duas carótidas, com medida automática em até 20mm distais à bifurcação da carótida comum. Para determinar a presença de placas ateromatosas, foi considerada EMI ≥ 1,5mm. [184]

3.4.15 Avaliação do Sistema Nervoso Autonômico

Os indivíduos foram avaliados seguindo os critérios de realização da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte-Americana de Marca-Passos e Eletrofisiologia, em repouso na posição supina, utilizando-se um período de 20 minutos, sendo os 10 minutos iniciais de estabilização e 10 minutos seguintes de registro. Todos os dados foram processados utilizando o software livre *Kubios HRV* (Finlândia). A partir do registro do frequencímetro (Polar® RS800, Polar Electro OY, Kempele, Finland) foram identificados os intervalos entre cada batimento cardíaco (onda R), denominados intervalos R-R (iRR). [185] Para a análise dos dados da VFC foram excluídos os pacientes em uso de betabloqueador.

A análise da VFC pode ser realizada de três formas. No domínio do tempo, assim denominado por expressar os resultados em unidade de tempo (milissegundos), mede-se cada

intervalo R-R normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos R-R), calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos. A análise no domínio do tempo reflete a atividade autonômica de maneira global, ou seja, se ela apresenta alguma alteração ou não. As variáveis avaliadas são:

a) média dos intervalos R-R – que representa a média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos normais consecutivos;

b) SDNN – que representa o desvio-padrão da média dos intervalos de acoplamento de todos os batimentos normais consecutivos

c) rMSSD – que representa a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos R-R normais sucessivos, em um intervalo de tempo, expresso em ms;

d) pNN50 – Representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

O índice SDNN é obtido a partir de registros de longa duração e representa as atividades simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC ocorrem pelo aumento do tônus simpático ou retirada do tônus vagal. Já os índices rMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, pois são encontrados a partir da análise de intervalos R-R adjacentes.

O domínio da frequência permite a caracterização quantitativa e qualitativa, individualizada e simultânea, em termos absolutos e relativos, das atividades simpática e parassimpática cardíacas, por meio das frequências das ondas e suas respectivas origens fisiológicas:

a) Componente de baixa frequência – (LF, *low frequency*) – (0,04 a 0,15Hz) – mediado pelo reflexo barorreceptor, com influências mistas do simpático e parassimpático, com predominância do simpático;

b) Componente de alta frequência – (HF, *high frequency*) – (0,15 a 0,40Hz) – indicador do tônus vagal, expressa a influência parassimpática sobre o nó sinusal e frequência respiratória.

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração. Neste trabalho, foram considerados para fins de cálculos os componentes LF e HF. Para a análise, foram observados os seguintes parâmetros: LF, HF e a razão entre LF e HF, representando o balanço simpatovagal (LF/HF) em unidades absolutas (ms2).

A terceira forma de análise é através de parâmetros não-lineares. A variável SD2 representa o desvio padrão da variabilidade global do gráfico de Poincaré, e a SD1 o desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento do gráfico de Poincaré. A relação SD2/SD1 foi calculada como indicador do balanço simpatovagal, semelhante à interpretação da relação LF/HF. Os índices do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (PNS) também foram interpretados como indicadores da atividade simpática e parassimpática, respectivamente. [185]

3.4.16 Intervenção nutricional - Prescrição dietética

O valor energético total (VET) foi determinado subtraindo 800 kcal/dia do gasto energético total diário, calculado individualmente para cada participante do estudo na S_{1a}, sendo estimado a partir das equações da *Dietary Reference Intake* (DRI) com base no peso corporal atual. O objetivo desta prescrição nutricional foi alcançar uma redução mínima de peso de 5 a 10% nas 16 semanas de estudo. A distribuição dos macronutrientes foi a seguinte: proteína 15 a 20% do VET, lipídios 25 a 30% do VET e carboidratos 50 a 60% do VET. [186] Após 8 semanas de intervenção, o VET da dieta foi ajustado de acordo com o peso corporal do participante nesta visita, como uma tentativa de manter a perda de peso. O cálculo das prescrições dietéticas foi realizado utilizando o Software NutWin.

3.5 **Cálculo amostral**

Não há estudos com objetivos, métodos e desfechos semelhantes que possibilitem o cálculo mais preciso do tamanho da amostra. De fato, não há na literatura estudos que avaliem os efeitos da perda ponderal sobre a função endotelial medida através da HRPO no laser com contraste de imagem. Portanto, para determinação do tamanho da amostra para este estudo, foi considerada a variação da DMF como desfecho primário de intervenção baseada em redução de peso e os resultados dos estudos de Dengel e cols e de Angelico e cols. [187,188] Dessa forma, para uma diferença de 1,1% na DMF, desvio-padrão de 1,3, com 80% de poder de estudo e significância em 5%, um número mínimo de 22 participantes em cada grupo seria necessário.

Considerando uma perda estimada de 10% da amostra, o número mínimo seria de 50 participantes.

3.6 **Análises estatísticas**

As variáveis foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As diferenças entre os grupos foram analisadas por meio do teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal, e teste U de Mann-Whitney para variáveis com distribuição não normal. Nas análises intragrupo, foi realizado o teste de t pareado para comparar os resultados do basal com oito semanas de intervenção e basal com dezesseis semanas de intervenção, em cada grupo. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar as variáveis categóricas. Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão, e as variáveis categóricas foram apresentadas como porcentagens (%). O coeficiente de Pearson foi utilizado para analisar a correlação entre as variáveis contínuas. A regressão linear múltipla foi realizada de acordo com os resultados significativos dos testes de correlação, com ajustes para sexo e idade. Para todas as análises foi adotado um intervalo de confiança de 95% e um valor de $p<0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada por meio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, Illinois, EUA) versão 25.0.

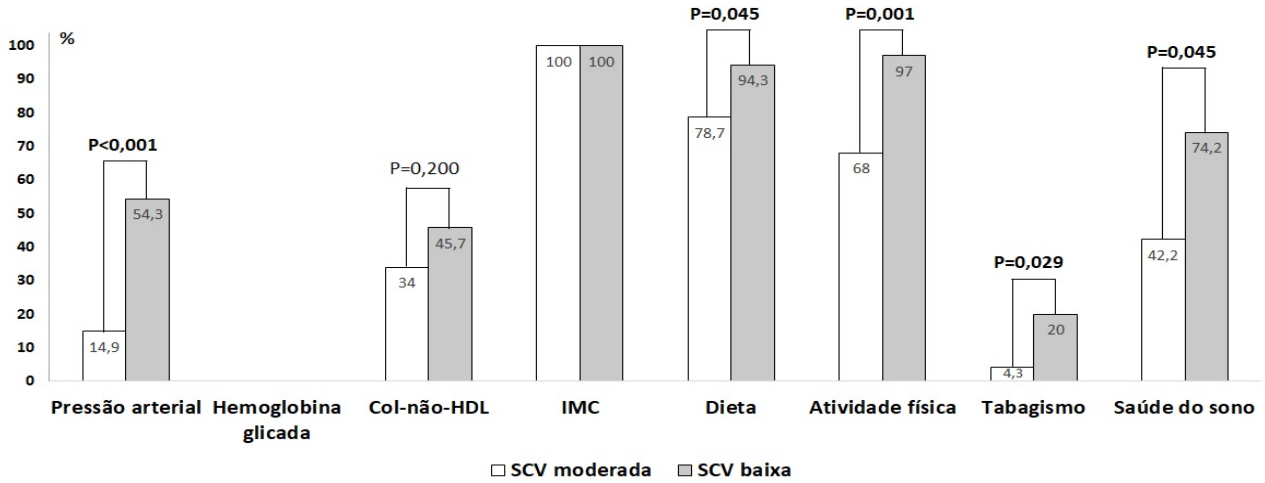
4. **RESULTADOS**

Para este estudo, 86 pacientes foram selecionados, sendo dois excluídos por diagnóstico de diabetes melito nos exames iniciais, um por infarto agudo do miocárdio nas primeiras oito semanas de intervenção e um paciente por uso excessivo de bebida alcoólica. Portanto, os resultados apresentados a seguir referem-se aos 82 pacientes incluídos no estudo, 75% do sexo feminino (n=62), e média de idade de 50 anos para as mulheres (40 - 65 anos) e 55 anos para os homens (43 - 70 anos).

4.1 **Resultados basais**

Os pacientes foram divididos de acordo com a classificação da SCV-L8 em moderada ou baixa, através da pontuação total das métricas. O grupo SCV moderada (n=47) tinha escore entre 50 e 79 pontos (8 homens, 39 mulheres), enquanto o grupo SCV baixa (n=35) foi classificado quando o total de pontos foi igual ou inferior a 49 (12 homens, 23 mulheres). O escore basal de cada grupo pode ser observado na tabela 2. As métricas foram avaliadas de acordo com suas pontuações. O tempo total de sono no período basal foi significativamente menor (367±75 vs 323±68 min, p=0,010) no grupo SCV moderada. A porcentagem de métricas com pontuação inferior a 50 pontos em cada grupo de SC pode ser vista na Figura 6. Nenhum paciente apresentou pontuação igual ou superior a 80 pontos, não havendo grupo com SCV alta.

Figura 6 - Percentual de casos com escore ≤ 50 pontos para cada métrica no período basal, de acordo com o grupo de saúde cardiovascular



Legenda: HDL, lipoproteína de alta densidade; SCV, saúde cardiovascular
Fonte: A autora, 2022

As características clínicas, antropométricas e bioquímicas no período basal, divididas de acordo com a classificação da SCV-L8 da população estudada foram apresentadas na Tabela 2. Não houve diferença significativa na média de idade, sexo, história pregressa ou tempo de hipertensão entre os grupos, que também apresentaram semelhança nos parâmetros antropométricos. O escore de risco de Framingham, a idade vascular e a variação (Δ) da idade, assim como a PAS, PAD e PAM foram significativamente maiores no grupo de SCV baixa, enquanto o tempo de sono foi menor (367±75 vs 323±68, p=0,011).

Os dados bioquímicos (Tabela 3) foram semelhantes entre os grupos, não havendo diferença significativa na função renal e nos parâmetros inflamatórios, como proteína C-reativa e relação neutrófilos/linfócitos. Algumas variáveis do lipidograma como CT, LDL-c, colesterol não-HDL, CT/HDL-c e LDL-c/HDL-c, assim como o IAP foram significativamente maiores no grupo de SCV baixa. O perfil glicídico foi semelhante entre os grupos, mas a insulina plasmática de jejum foi maior nos pacientes de SCV baixa.

Os indivíduos com SCV baixa representavam um número significativamente maior de tabagistas do que os do grupo de SCV moderada (2,1 vs 20,0%, p=0,010). A classe anti-hipertensiva mais utilizada no grupo de SCV baixa foi a de inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores de receptores de angiotensina (IECA/BRA, 60,0%), seguido de diuréticos (31,4%), betabloqueadores (14,3%) e antagonistas dos canais de cálcio (11,4%). O grupo SCV moderada apresentou maior uso de IECA/BRA (44,7%), seguido de diuréticos (25,5%) e betabloqueadores (14,9%). O uso de estatinas foi semelhante entre os grupos (8,6 vs 10,6%, p=0,532).

Tabela 2 - Variáveis clínicas e antropométricas no período basal, de acordo com a classificação de saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SAÚDE CARDIOVASCULAR		P-VALOR
	MODERADA (n=47)	BAIXA (n=35)	
CLÍNICAS			
Idade, anos	52 ± 8	51 ± 7	0,446
Sexo feminino, n (%)	39 (83)	23 (66)	0,062
Escore de risco de Framingham, %	7,2 ± 7,3	12,7 ± 11,7	**0,011**
Idade vascular, anos	53 ± 14	61 ± 17	**0,031**
Idade cardiometabólica, anos	49 ± 8	51 ± 7	0,367
Δ idade, anos	1,57 ± 8,98	11,71 ± 9,97	**<0,001**
Escore de SCV, pontos	58 ± 7	44 ± 6	**<0,001**
PA Sistólica, mmHg	118 ± 13	129 ± 13	**<0,001**
PA Diastólica, mmHg	76 ± 8	84 ± 10	**<0,001**
Frequência Cardíaca, bpm	71 ± 9	71 ± 10	0,942
PA Média, mmHg	90 ± 8	99 ± 10	**<0,001**
Pressão de pulso, mmHg	42 ± 10	45 ± 9	0,270
Hipertensão prévia, n (%)	28 (60)	24 (69)	0,274
Tempo de hipertensão, anos	12 ± 9	13 ± 10	0,663
ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL			
IMC, kg/m^2	34,0 ± 2,5	33,8 ± 2,7	0,793
Índice de Adiposidade Corporal, %	39 ± 4	38 ± 5	0,290
Gordura corporal, %	39 ± 5	37 ± 5	0,071
Gordura corporal, kg	35 ± 7	34 ± 6	0,255
Massa magra, kg	55 ± 10	58 ± 11	0,175
Ângulo de fase	7,0 ± 0,8	6,9 ± 0,7	0,799
ÍNDICES NOS HOMENS			
Razão Cintura-Quadril	0,95 ± 0,05	0,94 ± 0,03	0,616
Razão Cintura-Estatura	0,64 ± 0,03	0,61 ± 0,03	0,076
Índice de Adiposidade Visceral, %	3,02 ± 0,68	3,31 ± 1,64	0,651
Índice de Conicidade	1,31 ± 0,04	1,31 ± 0,03	0,738
Adequação da gordura corporal, %	133 ± 13	111 ± 13	0,125
ÍNDICES NAS MULHERES			
Razão Cintura-Quadril	0,84 ± 0,07	0,83 ± 0,06	0,788
Razão Cintura-Estatura	0,61 ± 0,05	0,62 ± 0,03	0,599
Índice de Adiposidade Visceral, %	2,87 ± 1,09	3,23 ± 1,52	0,288
Índice de Conicidade (≤ 49 anos), %	1,21 ± 0,07	1,25 ± 0,05	0,182
Índice de Conicidade (≥ 50 anos), %	1,25 ± 0,08	1,22 ± 0,05	0,149
Adequação da gordura corporal, %	103 ± 7	104 ± 8	0,431

Dados expressos como proporção ou média ± desvio padrão. O P-Valor corresponde ao Qui-quadrado para variáveis categóricas e o Teste t para variáveis contínuas. Δ idade: idade vascular - biológica; PA: pressão arterial; IMC, índice de massa corporal. Fonte: A autora, 2022

Tabela 3 - Variáveis bioquímicas no período basal de acordo com a classificação de saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SAÚDE CARDIOVASCULAR		P-VALOR
	MODERADA	BAIXA	
Razão Neutrófilo/Linfócito	1,83 ± 0,67	1,95 ± 0,74	0,447
TFGe, ml/min/1.73 m^2	92 ± 15	92 ± 13	0,931
Colesterol total, mg/dl	190 ± 34	207 ± 25	**0,019**
HDL-colesterol ♂, mg/dl	40 ± 4	40 ± 8	0,957
HDL-colesterol ♀, mg/dl	52 ± 10	51 ± 16	0,796
LDL-colesterol, mg/dl	117 ± 27	131 ± 27	**0,024**
Colesterol não-HDL, mg/dl	141 ± 31	160 ± 24	**0,004**
Triglicerídeos, mg/dl	117 ± 48	132 ± 66	0,245
Colesterol total / HDL-colesterol	3,9 ± 0,9	4,6 ± 1,1	**0,002**
Triglicerídeos / HDL-colesterol	2,54 ± 1,36	3,25 ± 2,29	0,084
LDL-colesterol / HDL-colesterol	2,44 ± 0,70	2,98 ± 0,90	**0,003**
Índice Aterogênico do Plasma	-0,01 ±0,23	0,10 ±0,24	**0,038**
Glicose, mg/dl	87 ± 9	86 ± 8	0,520
Insulina, mcU/ml	16 ± 7	19 ± 9	**0,030**
Hemoglobina Glicada, %	5,3 ± 0,4	5,4 ± 0,3	0,668
HOMA-IR	3,5 ± 1,9	4,1 ± 2,0	0,181
HOMA-β	264 ± 139	320 ± 170	0,106
Proteína-C reativa, mg/dl	0,61 ± 0,56	0,60 ± 0,57	0,972

Dados expressos como média ± desvio padrão. O P-Valor corresponde ao Teste t para variáveis contínuas. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HOMA: avaliação do modelo de homeostase; IR: resistência à insulina; β: função da célula beta.
Fonte: A autora, 2022

Em relação aos exames vasculares (Tabela 4), a PSc foi significativamente maior no grupo SCV baixa, semelhante à adequação da VOP. Os demais parâmetros não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Conforme Tabela 5, os resultados obtidos pelo LSCI não mostraram diferença significativa entre os grupos, exceto na CVC-HRPO, que foi significativamente menor no grupo de SCV baixa, semelhante à DMF. A ultrassonografia de carótidas demonstrou valores semelhantes de EMI média, máxima e relação média-luz entre os grupos. Para avaliar os dados da VFC (Tabela 6), foram excluídos os pacientes em uso de betabloqueadores, mas não foram encontradas diferenças entre os grupos no período basal.

Tabela 4 - Velocidade da onda de pulso e hemodinâmica central no período basal, de acordo com a classificação de saúde cardiovascular

	SAÚDE CARDIOVASCULAR		
VARIÁVEIS	**MODERADA**	**BAIXA**	**P-VALOR**
Pressão sistólica central, mmHg	111 ± 10	118 ± 15	**0,016**
Pressão de pulso central, mmHg	31 ± 8	32 ± 8	0,704
Amplificação PP, mmHg	1,31 ± 0,14	1,28 ± 0,09	0,243
Aumento de pressão, mmHg	8,0 ± 5,6	8,6 ± 6,5	0,693
Aix, %	25 ± 15	26 ± 14	0,828
Aix@75, %	19 ± 13	22 ± 13	0,515
Adequação do Aix	-7,2 ± 13,1	-4,3 ± 12,5	0,311
Velocidade da Onda de Pulso, m/s	7,2 ± 1,0	7,4 ± 1,1	0,332
Adequação da VOP, m/s	-0,08 ± 0,34	0,15 ± 0,42	**0,008**

Dados expressos como média ± desvio padrão. O P-Valor corresponde ao Teste t para variáveis contínuas.
Legenda: Aix: índice de incremento; Aix@75: Aix normalizado para frequência cardíaca de 75 bpm; VOP: velocidade da onda de pulso.
Fonte: A autora, 2022

Tabela 5 - Função endotelial e parâmetros de aterosclerose subclínica no período basal, de acordo com a classificação de saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SAÚDE CARDIOVASCULAR		P-VALOR
	MODERADA	BAIXA	
REATIVIDADE MICROVASCULAR			
Perfusão basal, UAP	41 ± 9	40 ± 9	0,751
HRPO - pico de perfusão, UAP	100 ± 20	98 ± 20	0,660
Aumento da perfusão, %	153 ± 48	150 ± 41	0,815
CVC basal, UAP/mmHg	0,45 ± 0,11	0,41 ± 0,12	0,097
CVC-HRPO, UAP/mmHg	1,12 ± 0,26	1,00 ± 0,27	**0,047**
ASC basal, UAP	2502 ± 609	2456 ± 620	0,740
ASC-HRPO, UAP	3976 ± 812	3764 ± 877	0,265
Aumento da ASC, %	63 ± 34	56 ± 24	0,282
DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO BRAQUIAL			
Diâmetro basal da artéria braquial, mm	3,25 ± 0,55	3,35 ± 0,60	0,456
DMF, %	9,24 ± 5,41	6,79 ± 4,74	**0,043**
Tempo máximo DMF, s	53 ± 12	55 ± 12	0,476
ULTRASSONOGRAFIA DE CARÓTIDA			
EMI média, mm	0,632 ± 0,127	0,611 ± 0,098	0,426
EMI máxima, mm	0,693 ± 0,141	0,656 ± 0,119	0,234
Razão média-luz	0,113 ± 0,022	0,106 ± 0,017	0,150

Dados expressos como média ± desvio padrão. O P-Valor corresponde ao Teste t para variáveis contínuas.
Legenda: CVC; condutância vascular cutânea; UAP, Unidade Arbitrária de Perfusão; ASC, área sob a curva; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusão. DMF: dilatação mediada por fluxo; EMI: espessura média-intimal.
Fonte: A autora, 2022

Tabela 6 - Variabilidade da frequência cardíaca no período basal de acordo com os grupos de saúde cardiovascular, excluídos os pacientes em uso de betabloqueador

VARIÁVEIS	SAÚDE CARDIOVASCULAR		P-VALOR
	MODERADA (n=37)	BAIXA (n=29)	
iRR, ms	932 ± 119	925 ± 126	0,789
Frequência cardíaca, bpm	65 ± 8	66 ± 9	0,658
SDNN, ms	29 ± 16	30 ± 10	0,661
RMSSD	34 ± 22	33 ± 13	0,875
pNN50, %	16 ± 16	14 ± 17	0,491
LF, ms²	388 ± 528	431 ± 354	0,675
HF, ms²	554 ± 810	488 ± 384	0,659
LF/HF ratio	1,05 ± 0,78	1,24 ± 1,09	0,384
SD2/SD1	1,52 ± 0,51	1,62 ± 0,54	0,407
Índice SNP	-0,053 ± 1,002	-0,173 ± 0,842	0,573
Índice SNS	0,659 ± 1,202	0,627 ± 1,120	0,903

Dados expressos como média ± desvio padrão. O P-Valor corresponde ao Teste t para variáveis numéricas contínuas.

Legenda: iRR: série de intervalos batimento a batimento; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada média das diferenças sucessivas entre intervalos RR; pNN50: número de pares de intervalos NN consecutivos que diferem mais de 50ms, dividido pelo número total de todos os intervalos NN; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; SD2: desvio padrão da variabilidade global do gráfico de Poincaré; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento do gráfico de Poincaré; SNP: sistema nervoso parassimpático; SNS: sistema nervoso simpático.

Fonte: A autora, 2022

A pontuação total das oito métricas avaliadas através da classificação da SCV-L8, nesta amostra de pacientes obesos, foi apresentada na figura 7 e inversamente correlacionada com o escore de risco de Framingham (A) e o IAP (B), e positivamente com a CVC-HRPO (C) e a DMF (D). Conforme pode ser observado na figura 8, apenas o grupo SCV baixa apresentou uma correlação positiva da razão LF/HF com a VOP (A) e AP (B), e do IAP com o escore de risco de Framingham (C) e a insulina plasmática (D),

Figura 7 - Correlação do total de pontos da saúde cardiovascular com escore de risco de Framingham (A), índice aterogênico do plasma (B), condutância vascular cutânea da hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) (C) e Dilatação Mediada por Fluxo (D), na população estudada no período basal

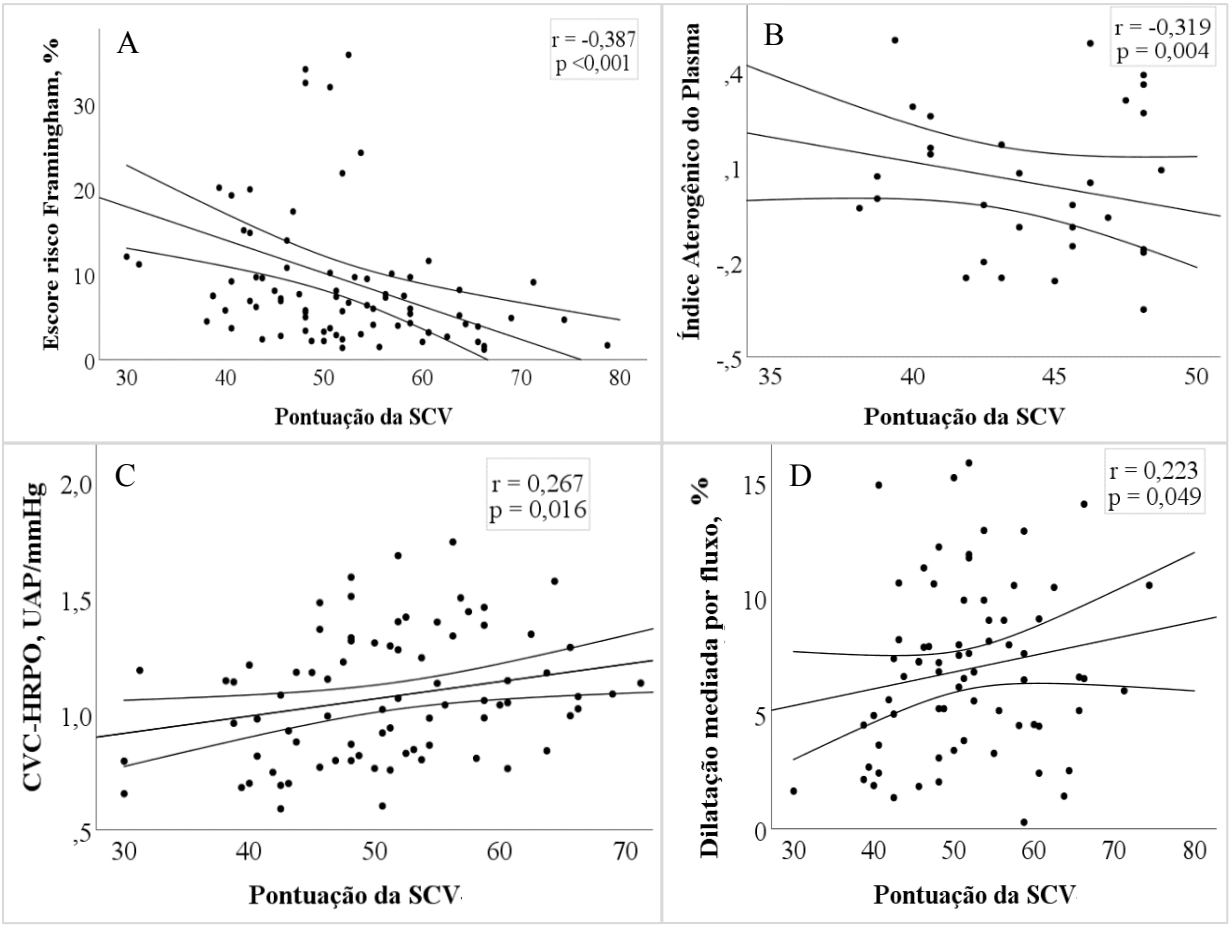
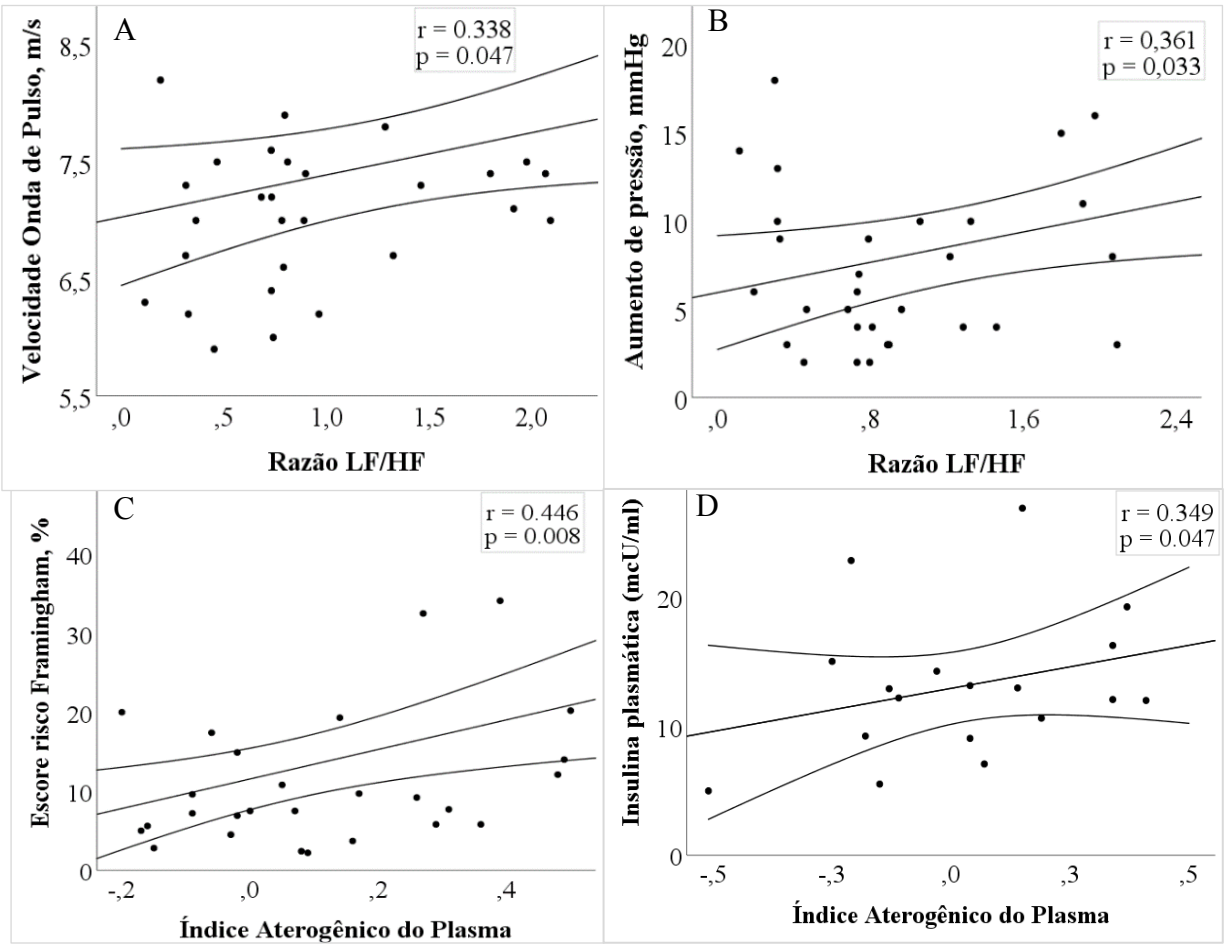


Figura 8 - Correlação da razão LF/HF com a velocidade da onda de pulso (A) e o aumento de pressão (B), e do Índice Aterogênico do Plasma com o escore de risco de Framingham (C) e a insulina plasmática (D), no período basal, no grupo de saúde cardiovascular baixa



Legenda: LF: baixa frequência; HF: alta frequência; Aix@75: Aix normalizado pela frequências cardíaca de 75 bpm.
Fonte: A autora, 2022

A regressão linear múltipla foi realizada considerando VOP, AP, escore de risco de Framingham e insulina plasmática como variáveis dependentes em medidas separadas. No grupo de SCV baixa, a relação entre AP e razão LF/HF, e do escore de risco de Framingham com o IAP permaneceram significativas mesmo após ajuste por idade e sexo (Tabela 7).

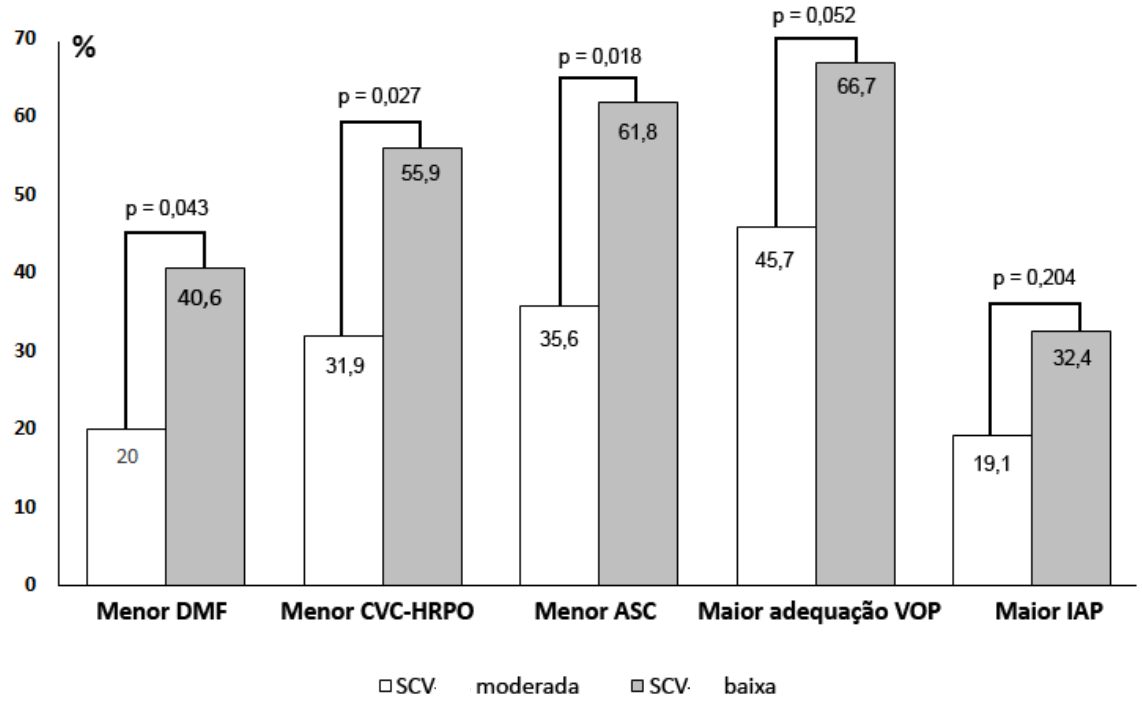
A figura 9 apresenta o percentual de pacientes com parâmetros adversos de função endotelial, rigidez arterial e IAP, demonstrando alterações vasculares funcionais e estruturais no grupo de SCV baixa.

Tabela 7 - Regressão linear múltipla de diferentes modelos utilizando como variáveis dependentes a Velocidade da Onda de Pulso (VOP), a pressão de aumento (AP), o escore de risco de Framingham e o Índice Aterogênico do Plasma (IAP), após ajustes para idade e sexo, no grupo de saúde cardiovascular baixa

Variável dependente	Variáveis independentes	Coeficiente B não padronizado	IC 95%	P-valor
VOP	LF/HF	0,09	0,04 / 0,14	0,413
AP	LF/HF	2,14	0,18 / 4,11	**0,033**
Escore de risco de Framingham	IAP	8,25	16,01 / 0,49	**0,038**
IAP	Insulina	0,02	-0,01 / 0,05	0,106

Legenda: LF: baixa frequência; HF: alta frequência;
Fonte: A autora, 2022

Figura 9 - Percentual de pacientes com parâmetros adversos de função endotelial, rigidez arterial e índice aterogênico plasmático, segundo os grupos de saúde cardiovascular



Os pontos de corte considerados foram: Dilatação Mediada por Fluxo (DMF) ≤ 5%, condutância vascular cutânea-hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) ≤ 1,0 UAP/mmHg, % de aumento da área sob a curva (ASC) ≤ 60 %, adequação da velocidade da onda de pulso (VOP) > 0 m/s e Índice Aterogênico do Plasma (IAP) > 0,13.
Fonte: A autora, 2022

4.2 **Resultados com 8 semanas pós-intervenção nutricional**

Os resultados apresentados a seguir se referem aos 71 pacientes que completaram 8 semanas de intervenção com a dieta hipocalórica, sendo 51 mulheres (SCV moderada n=36; SCV baixa n=15) e 20 homens (SCV moderada n=8; SCV baixa n=12). A tabela 8 apresenta a comparação das variáveis clínicas e antropométricas e de composição corporal entre os períodos basal e após 8 semanas de intervenção, de acordo com a saúde cardiovascular, com análises intra e intergrupo. Neste período, não foi encontrada diferença significativa na perda de peso entre os grupos de SCV baixa e moderada. No grupo de SCV moderada foi observada uma redução significativa na FC, IMC, gordura corporal (kg) e a RCE nas mulheres. Já no grupo SCV baixa houve uma diminuição na PAS, PAD, PAM e PP, além do IMC, gordura corporal (kg), massa magra e a RCE em ambos os sexos. Na análise intergrupo foram encontradas diferenças significativas nas pressões periféricas, percentual de gordura corporal e RCE em mulheres.

Tabela 8 - Variáveis pressóricas e antropométricas no período basal e 8 semanas após intervenção, de acordo com os grupos de saúde cardiovascular (SCV)

VARIÁVEIS	SCV MODERADA (N=44)			SCV BAIXA (N=27)			P **
	BASAL	8 SEM	*P* *	BASAL	8 SEM	*P* *	
CLÍNICAS							
PA Sistólica, mmHg	118 ± 13	116 ± 13	0,190	131 ± 15	122 ± 17	**<0,001**	**0,031**
PA Diastólica, mmHg	76 ± 8	76 ± 8	0,950	85 ± 10	79 ± 9	**0,005**	**0,006**
Frequência cardíaca, bpm	71 ± 9	68 ± 8	**0,007**	71 ± 10	70 ± 10	0,609	0,274
PA Média, mmHg	90 ± 8	89 ± 8	0,468	100 ± 11	93 ± 10	**0,001**	0,091
Pressão de pulso, mmHg	43 ± 10	41 ± 10	0,103	46 ± 10	43 ± 13	**0,014**	0,826
ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL							
IMC, kg/m^2	34,1 ± 2,5	32,9 ± 2,6	**<0,001**	33,8 ± 2,9	32,8 ± 2,9	**<0,001**	0,874
Gordura corporal, %	40 ± 8	39 ± 6	0,560	36 ± 5	36 ± 6	0,949	**0,023**
Gordura corporal, kg	36 ± 7	33 ± 6	**<0,001**	34 ± 6	32 ± 6	**0,005**	0,705
Massa magra, kg	55 ± 10	55 ± 9	0,712	60 ± 10	59 ± 9	**0,009**	0,069
Ângulo de fase	7,0 ± 0,8	6,9 ± 1,0	0,187	7,1 ± 0,6	7,2 ± 0,8	0,269	0,551
ÍNDICES NOS HOMENS							
Razão Cintura-Quadril	0,95 ± 0,05	0,93 ± 0,05	0,144	0,94 ± 0,02	0,96 ± 0,10	0,458	0,403
Razão Cintura-Estatura	0,64 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,070	0,61 ± 0,03	0,59 ± 0,03	**0,007**	0,353
Adequação gordura, %	133 ± 43	128 ± 32	0,801	117 ± 13	110 ± 13	0,734	0,095
ÍNDICES NAS MULHERES							
Razão Cintura-Quadril	0,83 ± 0,07	0,88 ± 0,34	0,423	0,84 ± 0,06	0,83 ± 0,05	0,110	0,544
Razão Cintura-Estatura	0,62 ± 0,05	0,60 ± 0,06	**0,038**	0,63 ± 0,04	0,61 ± 0,03	**0,017**	**0,005**
Adequação gordura, %	103 ± 7	106 ± 9	0,321	104 ± 8	105 ± 9	0,691	0,801

Dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente para análise intergrupo. Sem: semanas; Δ idade: idade vascular - biológica; PA: pressão arterial; IMC, índice de massa corporal; RCQ: razão cintura-quadril; RCE: razão cintura-estatura.
Fonte: A autora, 2022

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos centrais e de rigidez arterial observados na tabela 9, os pacientes com SCV moderada não apresentaram diferenças significativas entre o período basal e 8 semanas após a intervenção nutricional. Nos indivíduos de SCV baixa, após 8 semanas de dieta hipocalórica, foi observada uma redução significativa na PSc e um aumento no percentual de amplificação da PP. Na comparação intergrupo não foram observadas diferenças significativas neste período.

Tabela 9 - Velocidade da onda de pulso, pressões periférica e central no período basal e 8 semanas após a intervenção nutricional, de acordo com a classificação da saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	**SCV MODERADA**			**SCV BAIXA**			
	BASAL	**8 SEM**	***P* ***	**BASAL**	**8 SEM**	***P* ***	**P ****
PS central, mmHg	111 ± 10	109 ± 9	0,121	119 ± 15	113 ± 12	**0,049**	0,252
PP central, mmHg	31 ± 8	33 ± 10	0,299	32 ± 8	31 ± 7	0,617	0,360
Amplificação PP, %	31 ± 15	34 ± 14	0,624	27 ± 11	36 ± 19	**0,035**	0,511
AP, mmHg	8,2 ± 5,7	9,3 ± 7,1	0,271	8,2 ± 5,6	7,5 ± 4,2	0,501	0,527
Aix, %	25 ± 16	27 ± 17	0,609	25 ± 13	24 ± 13	0,749	0,461
Aix@75, %	19 ± 13	22 ± 14	0,415	21 ± 13	19 ± 13	0,589	0,397
Adequação do Aix	-7,3 ± 13	-5,0 ± 14	0,412	-4,2 ± 12	-5,8 ± 13	0,605	0,404
VOP, m/s	7,3 ± 0,9	7,2 ± 1,1	0,227	7,5 ± 1,2	7,2 ± 0,9	0,195	0,247
Adequação VOP, m/s	-0,07 ± 0,31	-0,76 ± 0,41	0,279	0,11 ± 0,43	0,04 ± 0,42	0,174	0,472
Idade vascular, anos	51 ± 8	50 ± 9	0,065	51 ± 8	50 ± 8	0,368	0,402

Resultados expressos em média ± desvio-padrão. * Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente para análise intergrupo. PS, pressão sistólica; PP, pressão de pulso; AP, aumento de pressão; Aix, índice de incremento; Aix@75, Aix corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOP, velocidade da onda de pulso.
Fonte: A autora, 2022

Ao avaliar a função endotelial, não foram encontradas diferenças significativas após a intervenção dietética de 8 semanas no grupo SCV moderada. Apenas os indivíduos de SCV baixa apresentaram aumento da CVC-HRPO, sem alterações significativas nas demais variáveis, assim como na avaliação intergrupo (Tabela 10).

Tabela 10 - Parâmetros de função endotelial no período basal e após 8 semanas de intervenção de acordo com os grupos de saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SCV MODERADA			SCV BAIXA			*P* **
	BASAL	8 SEM	*P* *	BASAL	8 SEM	*P* *	
Perfusão basal, UAP	40 ± 10	41 ± 10	0,401	40 ± 10	40 ± 11	0,962	0,548
HRPO - pico perfusão, UAP	101 ± 21	103 ± 20	0,426	98 ± 22	99 ± 21	0,861	0,715
Aumento da perfusão, %	157 ± 47	153 ± 42	0,682	151 ± 43	156 ± 50	0,620	0,544
CVC basal, UAP/mmHg	0,45 ± 0,11	0,47 ± 0,13	0,273	0,40 ± 0,12	0,43 ± 0,13	0,104	0,820
CVC-HRPO, UAP/mmHg	1,13 ± 0,27	1,17 ± 0,28	0,319	0,99 ± 0,28	1,08 ± 0,28	**0,039**	0,345
ASC basal, UAP	2477 ± 614	2568 ± 599	0,375	2450 ± 648	2438 ± 641	0,921	0,518
ASC-HRPO, UAP	3970 ± 817	4095 ± 786	0,276	3777 ± 974	3909 ± 1265	0,513	0,973
Aumento da ASC, %	65 ± 34	62 ± 63	0,663	57 ± 25	60 ± 24	0,500	0,475

Dados expressos como média ± desvio padrão* Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente para análise intergrupo. Sem, semanas; CVC; condutância vascular cutânea; UAP, Unidade Arbitrária de Perfusão; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusão; ASC, área sob a curva.
Fonte: A autora, 2022

O grupo SCV baixa não apresentou resultados estatisticamente significativos nos parâmetros da VFC após 8 semanas de dieta hipocalórica. No grupo SCV moderada houve redução significativa do iRR, FC e iSNS, não sendo observadas diferenças nos demais parâmetros neste período e na avaliação intergrupos, conforme demonstrado na tabela 11.

Tabela 11 - Variabilidade da frequência cardíaca no período basal e após 8 semanas de intervenção de acordo com o grupo de saúde cardiovascular, excluídos os pacientes em uso de betabloqueador

	SCV MODERADA (N=31)			SCV BAIXA (N=16)			
VARIÁVEIS	**BASAL**	**8 SEM**	***P* ***	**BASAL**	**8 SEM**	***P* ***	***P* ****
iRR, ms	933 ± 130	994 ± 131	**0,006**	918 ± 137	934 ± 109	0,482	0,198
FC, bpm	65 ± 9	61 ± 7	**0,009**	67 ± 10	65 ± 8	0,341	0,939
SDNN, ms	29 ± 17	30 ± 13	0,815	35 ± 11	35 ± 14	0,998	0,810
RMSSD	36 ± 24	37 ± 19	0,771	37 ± 13	37 ± 13	0,980	0,685
pNN50, %	16 ± 20	22 ± 36	0,368	20 ± 15	18 ± 14	0,664	0,420
LF, ms²	387 ± 566	370 ± 310	0,885	574 ± 443	585 ± 643	0,935	0,117
HF, ms²	623 ± 938	602 ± 717	0,917	53 ± 15	57 ± 18	0,973	0,450
LF/HF ratio	0,97 ± 0,70	1,05 ± 1,29	0,739	1,10 ± 1,01	1,05 ± 1,14	0,748	0,724
SD2/SD1	1,51 ± 0,48	1,42 ± 0,50	0,372	1,61 ± 0,44	1,51 ± 0,44	0,130	0,902
iSNP	-0,06 ± 1,10	0,29 ± 0,98	0,129	-0,13 ± 0,83	0,02 ± 0,73	0,433	0,781
iSNS	0,69 ± 1,29	0,19 ± 1,10	**0,036**	0,52 ± 1,06	0,34 ± 1,13	0,539	0,495

Resultados expressos em média ± desvio-padrão. * Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente nas análises intergrupo. iRR, intervalo entre cada batimento cardíaco; FC, frequência cardíaca; SDNN, desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms); rMSSD, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; pNN50, porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; SD2: desvio padrão da variabilidade global do gráfico de Poincaré; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento do gráfico de Poincaré; LF; componente de baixa frequência (*low frequency*); HF, componente de alta frequência (*high frequency*); LF/HF; balanço simpatovagal . iSNP, índice do sistema nervoso parassimpático; iSNS, índice do sistema nervoso simpático;
Fonte: A autora, 2022

Os indivíduos com SCV baixa apresentaram correlações inversas entre os deltas da CVC-HRPO com os da VOP (A) e iSNS (B), assim como da PSc com a CVC-HRPO (C) e correlação positiva entre a PSc e o iSNS (D), conforme figura 10. Na análise de regressão linear múltipla, todas as correlações mantiveram a significância estatística após ajuste para sexo e idade (tabela 12).

Figura 10 - Correlação das variações (Δ) da condutância vascular cutânea na hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) com a velocidade da onda de pulso (A) e com o índice do sistema nervoso simpático (B), e do delta da pressão sistólica central com as variações da condutância vascular cutânea na hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) (C), e do índice do sistema nervoso simpático (D), no grupo SCV baixa, após 8 semanas de intervenção nutricional

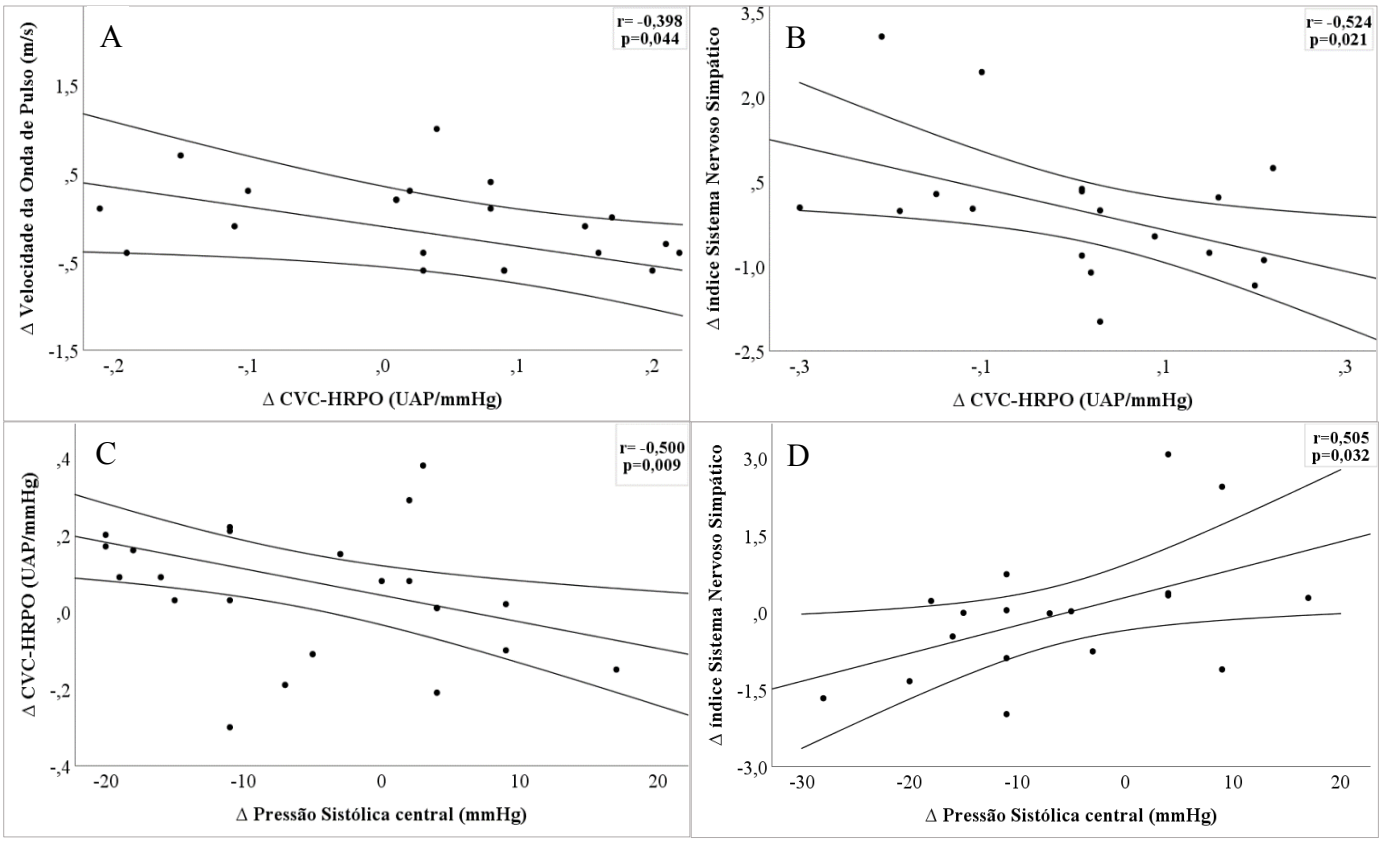


Tabela 12 - Regressão linear múltipla utilizando como variáveis dependentes, após 8 semanas de intervenção: as variações (Δ) da velocidade da onda de pulso (VOP), condutância vascular cutânea na hiperemia reativa pós-oclusão (CVC-HRPO) e pressão sistólica central (PSc), com ajustes para idade e sexo

Variáveis dependentes	Variáveis independentes	Coeficiente B não padronizado	IC 95%	P-valor
Δ VOP	Δ CVC-HRPO	-3,21	-5,46 / -0,96	**0,007**
Δ CVC-HRPO	Δ iSNS	-0,075	-0,13 / -0,01	**0,021**
Δ PSc	Δ CVC-HRPO	-36,31	-62,79 / -9,83	**0,009**
Δ PSc	Δ iSNS	4,70	0,44 / 8,96	**0,032**

Legenda: iSNS, índice do sistema nervoso simpático;
Fonte: A autora, 2022

4.3 **Resultados com 16 semanas pós-intervenção nutricional**

Os resultados apresentados abaixo se referem aos 61 pacientes que completaram as 16 semanas de intervenção nutricional, sendo 44 mulheres (SCV moderada n=34; SCV baixa n=10) e 17 homens (SCV moderada n=12; SCV baixa n=5). A tabela 13 apresenta a comparação das variáveis clínicas e nutricionais entre os períodos basal e após 16 semanas de dieta, por grupo de SCV, com análises intra e intergrupo. Conforme esperado, algumas perdas de seguimento ocorreram ao longo das 16 semanas de intervenção, ficando o grupo SCV moderada com 42 pacientes, e o SCV baixa com 19 pacientes, reduzindo, no total, 21 participantes do basal até o final da intervenção.

A perda de peso não foi significativamente diferente entre os grupos de SCV baixa e moderada, após as 16 semanas de intervenção nutricional. No grupo de SCV moderada houve redução significativa no escore de risco de Framingham, PAS, PAM, FC, IMC, IAC e gordura corporal em ambos os sexos, além do IAV nos homens e RCE, IAV, IC (≥50 anos) e o percentual de adequação da gordura corporal nas mulheres. Já no grupo SCV baixa, observou-se uma diminuição nas idades vascular e cardiometabólica, no Δ-idade, na PAS, PAD e PAM, assim como no IMC, IAC e RCE, gordura corporal e massa magra em ambos os sexos, além do IAV nos homens. Na análise intergrupo foram encontradas diferenças significativas no Δ-idade e PAD, e na RCQ e IC (≥50 anos) em mulheres. O tempo total de sono foi semelhante nos dois grupos (316±73 vs 320±79 min, p=0,874) após as 16 semanas de intervenção.

Tabela 13 - Variáveis pressóricas e antropométricas no período basal e 16 semanas após intervenção nutricional, de acordo com os grupos de saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SCV MODERADA (N=42)			SCV BAIXA (N=19)			P **
	BASAL	16 SEM	*P* *	BASAL	16 SEM	*P* *	
CLÍNICAS							
Escore de risco de Framingham, %	7,8 ± 7,6	7,0 ± 6,8	**0,024**	11,8 ± 7,9	10,4 ± 8,9	0,191	0,543
Idade vascular, anos	55 ± 14	53 ± 13	0,099	62 ± 13	58 ± 14	**0,023**	0,457
Idade cardiometabólica, anos	51 ± 8	50 ± 7	0,217	50 ± 7	48 ± 7	**0,003**	0,080
Δ-idade, anos	2,3 ± 9,0	0,0 ± 9,4	0,098	11,5 ± 9,8	7,5 ± 9,5	**0,023**	**0,010**
Score de SCV, pontos	58 ± 6	62 ± 7	**<0,001**	44 ± 6	52 ± 9	**<0,001**	**<0,001**
PA Sistólica, mmHg	119 ± 13	114 ± 15	**0,047**	132 ± 14	123 ± 15	**<0,001**	0,181
PA Diastólica, mmHg	76 ± 7	74 ± 9	0,052	86 ± 10	79 ± 8	**0,003**	**0,026**
Frequência cardíaca, bpm	71 ± 8	66 ± 11	**0,007**	72 ± 10	70 ± 10	0,206	0,204
PA Média, mmHg	90 ± 8	86 ± 12	**0,040**	101 ± 11	93 ± 10	**0,001**	0,605
Pressão de pulso, mmHg	43 ± 11	40 ± 11	0,071	46 ± 8	43 ± 12	0,249	0,855
ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL							
IMC, kg/m^2	34,2 ± 2,5	32,8 ± 2,7	**<0,001**	34,1 ± 3,0	32,4 ± 2,8	**<0,001**	0,164
Índice de Adiposidade Corporal, %	39,2 ± 4,5	38,9 ± 4,4	**0,002**	33,8 ± 2,9	32,8 ± 2,9	**<0,001**	0,874
Gordura corporal, %	39,5 ± 5,7	37,5 ± 4,0	**0,034**	35 ± 5	34 ± 6	0,204	0,789
Gordura corporal, kg	36 ± 7	32 ± 5	**<0,001**	33 ± 6	31 ± 6	**0,005**	0,783
Massa magra, kg	55 ± 10	55 ± 9	0,512	60 ± 10	59 ± 9	**0,010**	0,171
Ângulo de fase	7,0 ± 0,8	6,9 ± 1,1	0,494	7,1 ± 0,6	7,1 ± 0,7	0,999	0,792
Índices nos homens							
Razão Cintura-Quadril	0,95 ± 0,05	0,92 ± 0,05	0,118	0,93 ± 0,02	0,93 ± 0,03	0,458	0,154
Razão Cintura-Estatura	0,64 ± 0,03	0,62 ± 0,03	0,070	0,61 ± 0,03	0,59 ± 0,03	**0,007**	0,190
Índice de Adiposidade Visceral, %	3,02 ± 0,68	1,08 ± 0,05	**<0,001**	2,92 ± 1,03	1,08 ± 0,04	**0,001**	0,210
Índice de Conicidade	1,31 ± 0,04	1,30 ± 0,07	0,451	1,30 ± 0,03	1,28 ± 0,03	0,233	0,902
Adequação gordura, %	133 ± 4	113 ± 7	0,247	108 ± 13	103 ± 11	0,139	0,578
Índices nas mulheres							
Razão Cintura-Quadril	0,83 ± 0,07	0,82 ± 0,07	0,058	0,85 ± 0,04	0,84 ± 0,04	0,110	**0,024**
Razão Cintura-Estatura	0,62 ± 0,05	0,58 ± 0,11	**0,039**	0,63 ± 0,02	0,61 ± 0,03	**0,017**	0,636
Índice de Adiposidade Visceral, %	2,98 ± 1,12	2,60 ± 1,04	**<0,001**	3,19 ± 1,64	2,70 ± 1,23	0,276	0,725
Índice de Conicidade (≤49 anos), %	1,21 ± 0,08	1,20 ± 0,09	0,288	1,25 ± 0,04	1,24 ± 0,03	0,746	0,282
Índice de Conicidade (≥50 anos), %	1,25 ± 0,08	1,23 ± 0,07	**0,018**	1,23 ± 0,07	1,22 ± 0,09	0,711	**0,010**
Adequação gordura, %	103 ± 7	100 ± 7	**0,003**	102 ± 8	100 ± 9	0,543	0,832

Os dados expressos como média ± desvio padrão. * Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente para análise intergrupo. Δ idade: idade vascular - biológica; PA: pressão arterial; IMC, índice de massa corporal; RCQ: razão cintura-quadril; RCE: razão cintura-estatura.
Fonte: A autora, 2022

Ao comparar a avaliação bioquímica no período basal e após 16 semanas de dieta hipocalórica (tabela 14), observou-se no grupo SCV moderada uma redução relação CT/HDL-c, TG/HDL-c e IAP, enquanto o grupo SCV baixa apresentou diminuição da glicose, insulina, HOMA-IR e HOMA-β. Ambos os grupos apresentaram redução significativa do TG e da PCR.

Tabela 14 - Variáveis bioquímicas no período basal e após16 semanas de intervenção, de acordo com os grupos de saúde cardiovascular.

	SCV MODERADA			**SCV BAIXA**			
VARIÁVEIS	**BASAL**	**16 SEM**	**P***	**BASAL**	**16 SEM**	**P***	**P****
Razão Neutrófilo/Linfócito	1,82 ± 0,62	1,74 ± 0,70	0,280	1,79 ± 0,77	1,59 ± 0,64	0,176	0,325
TFGe, ml/min/1.73 m^2	92 ± 16	92 ± 23	0,840	92 ± 11	85 ± 15	0,323	0,678
Colesterol total, mg/dl	190 ± 34	191 ± 36	0,846	207 ± 25	199 ± 32	0,306	0,281
HDL-c ♂, mg/dl	39 ± 3	43 ± 7	0,059	40 ± 8	37 ± 5	0,212	0,230
HDL-c ♀, mg/dl	51 ± 9	52 ± 10	0,279	55 ± 21	51 ± 18	0,062	0,213
LDL-c, mg/dl	116 ± 27	119 ± 30	0,243	133 ± 23	130 ± 27	0,599	0,311
Colesterol não-HDL, mg/dl	141 ± 32	140 ± 33	0,711	159 ± 24	155 ± 29	0,568	0,664
Triglicerídeos, mg/dl	123 ± 47	101 ± 41	**<0,001**	120 ± 57	118 ± 53	0,848	**0,034**
Colesterol total / HDL-c	4,00 ± 0,95	3,88 ± 0,95	**0,030**	4,74 ± 1,11	3,06 ± 1,00	0,818	0,366
Triglicerídeo / HDL-c	2,67 ± 1,36	2,13 ± 1,20	**<0,001**	2,93 ± 1,92	2,91 ± 1,58	0,948	0,065
LDL-c / HDL-c	2,45 ± 0,74	2,43 ± 0,77	0,604	3,06 ± 1,00	3,12 ± 0,91	0,749	0,656
Índice Aterogênico do Plasma	0,01 ± 0,22	-0,08 ± 0,20	**0,004**	0,02 ± 0,29	0,03 ± 0,24	0,822	0,387
Glicose, mg/dl	89 ± 9	87 ± 9	0,196	87 ± 5	84 ± 7	**0,026**	0,536
Insulina, mcU/ml	16 ± 7	15 ± 11	0,608	20 ± 11	14 ± 9	**0,002**	0,107
Hemoglobina Glicada, %	5,4 ± 0,3	5,5 ± 0,4	0,233	5,4 ± 0,3	5,3 ± 0,3	0,274	0,248
HOMA-IR	3,6 ± 1,8	3,5 ± 1,2	0,831	4,4 ± 2,4	3,1 ± 2,0	**0,002**	0,117
HOMA-β	257 ± 131	228 ± 109	0,190	308 ± 165	255 ± 115	**0,021**	0,291
Proteína-C reativa, mg/dl	0,62 ± 0,57	0,44 ± 0,47	**0,001**	0,68 ± 0,69	0,43 ± 0,47	**0,010**	0,141

Dados expressos como proporção ou média ± desvio padrão. O P-Valor corresponde ao Teste t para variáveis contínuas. TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HOMA: avaliação do modelo de homeostase; IR: resistência à insulina; β: função da célula β.
Fonte: A autora, 2022

Na avaliação dos parâmetros hemodinâmicos centrais e de rigidez arterial (Tabela 15), o grupo SCV moderada apresentou diminuição na adequação da VOP e na idade vascular após 16 semanas de intervenção. Nos pacientes de SCV baixa não foram encontradas diferenças nas variáveis avaliadas neste período. Entre os grupos foram observadas alterações no Aix, Aix@75 e adequação do Aix.

Tabela 15 - Velocidade da onda de pulso e hemodinâmica central no período basal e após 16 semanas de intervenção nutricional, de acordo com a classificação da saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SCV MODERADA			SCV BAIXA			
	BASAL	16 SEM	*P* *	BASAL	16 SEM	*P* *	P **
PS central, mmHg	111 ± 10	108 ± 12	0,082	119 ± 15	113 ± 12	0,064	0,121
PP central, mmHg	31 ± 7	31 ± 10	0,942	32 ± 8	31 ± 7	0,998	0,780
Amplificação PP, %	31 ± 16	38 ± 18	0,353	27 ± 11	36 ± 19	0,381	0,603
AP, mmHg	7,9 ± 5,2	10,1 ± 7,7	0,084	8,2 ± 5,6	7,5 ± 4,2	0,284	0,332
Aix, %	25 ± 15	30 ± 17	0,091	25 ± 13	24 ± 13	0,110	**0,022**
Aix@75, %	19 ± 13	23 ± 14	0,158	21 ± 13	19 ± 13	0,056	**0,032**
Adequação do Aix, %	-7,8 ± 13	-4,0 ± 14	0,175	-4,2 ± 12	-5,8 ± 13	0,064	**0,038**
VOP, m/s	7,3 ± 0,9	7,2 ± 0,9	0,171	7,5 ± 1,2	7,2 ± 0,9	0,220	0,253
Adequação VOP, m/s	-0,06 ± 0,32	-0,19 ± 0,42	**0,035**	0,11 ± 0,43	0,04 ± 0,42	0,127	0,843
Idade vascular	51 ± 8	50 ± 8	**0,039**	51 ± 8	50 ± 8	0,100	0,883

Resultados expressos em média ± desvio-padrão. * Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente para análise intergrupo. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; c, central AP, aumento de pressão; Aix, índice de incremento ou índice de incremento; Aix@75, Aix corrigido para frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto; VOP, velocidade da onda de pulso; N, normalizada (corrigida pela pressão arterial média).
Fonte: A autora, 2022

Ao avaliar a função endotelial, não foram encontradas diferenças significativas após a intervenção dietética de 16 semanas no grupo SCV baixa. Os indivíduos de SCV moderada apresentaram aumento da CVC-HRPO, sem alteração nas demais variáveis, assim como na avaliação intergrupo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na DMF braquial (Tabela 16).

Tabela 16 - Parâmetros de função endotelial no período basal e após 16 semanas de intervenção de acordo com os grupos de saúde cardiovascular

VARIÁVEIS	SCV MODERADA			SCV BAIXA			
	BASAL	16 SEM	*P* *	BASAL	16 SEM	*P* *	*P* **
REATIVIDADE MICROVASCULAR							
Perfusão basal, UAP	41 ± 10	40 ± 9	0,718	39 ± 10	41 ± 11	0,516	0,912
HRPO - pico de perfusão, UAP	101 ± 21	105 ± 24	0,338	98 ± 22	95 ± 24	0,611	0,131
Aumento da perfusão, %	153 ± 48	163 ± 56	0,266	155 ± 46	142 ± 54	0,332	0,078
CVC basal, UAP/mmHg	0,45 ± 0,12	0,48 ± 0,13	0,310	0,40 ± 0,14	0,44 ± 0,17	0,105	0,875
CVC-HRPO, UAP/mmHg	1,13 ± 0,27	1,24 ± 0,37	**0,026**	0,99 ± 0,28	1,02 ± 0,29	0,512	0,201
ASC basal, UAP	2520 ± 638	2520 ± 558	0,996	2473 ± 686	2533 ± 779	0,675	0,811
ASC-HRPO, UAP	3974 ± 820	3957 ± 899	0,890	3808 ± 989	3862 ± 1176	0,789	0,764
Aumento da ASC, %	62 ± 34	58 ± 22	0,472	57 ± 27	55 ± 25	0,724	0,973
DILATAÇÃO MEDIADA POR FLUXO (DMF) BRAQUIAL							
DBAB, mm	0,329 ± 0,056	0,334 ± 0,061	0,451	0,348 ± 0,066	0,356 ± 0,066	0,381	0,935
DMF, %	8,64 ± 5,54	8,07 ± 5,34	0,664	6,79 ± 5,85	8,76 ± 5,17	0,290	0,824
Tempo máximo DMF, s	53 ± 12	56 ± 13	0,333	54 ± 16	60 ± 13	0,211	0,870

Dados expressos como média ± desvio padrão* Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente para análise intergrupo. CVC; condutância vascular cutânea; UAP, Unidade Arbitrária de Perfusão; ASC, área sob a curva; HRPO, hiperemia reativa pós-oclusão; DBAB, Diâmetro basal da artéria braquial.
Fonte: A autora, 2022

O grupo SCV baixa não apresentou mudanças estatisticamente significativos nos parâmetros da VFC após 16 semanas de dieta hipocalórica nos pacientes sem uso de betabloqueadores, enquanto o grupo SCV moderada demonstrou aumento significativo no iRR e redução da FC, não sendo observadas diferenças nos demais parâmetros e na análise intergrupo, conforme demonstrado na tabela 17.

Tabela 17 - Variabilidade da frequência cardíaca no período basal e 16 semanas após a intervenção de acordo com o grupo de saúde cardiovascular, excluídos os pacientes em uso de betabloqueador

	SCV MODERADA (N=33)			SCV BAIXA (N=17)			
VARIÁVEIS	**BASAL**	**16 SEM**	***P* ***	**BASAL**	**16 SEM**	***P* ***	***P* ****
iRR, ms	942 ± 130	992 ± 153	**0,027**	925 ± 134	949 ± 117	0,261	0,391
FC, bpm	64 ± 8	61 ± 8	**0,044**	66 ± 10	64 ± 9	0,318	0,394
SDNN, ms	29 ± 18	31 ± 16	0,631	32 ± 11	30 ± 12	0,509	0,449
RMSSD	35 ± 23	38 ± 21	0,464	35 ± 14	34 ± 19	0,799	0,528
pNN50, %	15 ± 19	19 ± 19	0,242	17 ± 16	15 ± 15	0,526	0,236
LF, ms²	428 ± 597	457 ± 730	0,837	483 ± 369	407 ± 312	0,451	0,415
HF, ms²	616 ± 924	596 ± 706	0,919	599 ± 398	604 ± 428	0,973	0,562
LF/HF ratio	1,10 ± 0,69	0,99 ± 0,90	0,360	1,11 ± 0,79	1,17 ± 1,05	0,756	0,336
SD2/SD1	1,48 ± 0,49	1,41 ± 0,55	0,445	1,70 ± 0,57	1,70 ± 0,48	0,986	0,452
iSNP	-0,003 ± 1,068	0,364 ± 1,115	0,084	-0,17 ± 0,90	0,11 ± 0,99	0,316	0,986
iSNS	0,59 ± 1,31	0,23 ± 1,19	0,155	0,64 ± 1,28	0,31 ± 1,14	0,400	0,860

Resultados expressos em média ± desvio-padrão. * Teste t pareado para análise intragrupo. ** Teste t independente nas análises intergrupo. PNS, sistema nervoso parassimpático; SNS, sistema nervoso simpático; iRR, intervalo entre cada batimento cardíaco; HR, frequência cardíaca; SDNN, desvio-padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms); rMSSD, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms; pNN50, porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; LF; componente de baixa frequência (*low frequency*); HF, componente de alta frequência (*high frequency*); LF/HF; balanço simpatovagal .
Fonte: A autora, 2022

A figura 11 apresenta as correlações encontradas após 16 semanas de intervenção nutricional nos pacientes de SCV baixa. Estas foram positivas entre os deltas da pontuação da SCV e aumento da perfusão (A), PCR e idade vascular (B), e do IAP com a relação SD2/SD1 (C). Uma correlação inversa foi observada entre os deltas da relação LDL-c/HDL-c e aumento da perfusão (D). Por fim, correlações positivas entre os deltas da PPc e o IAC (E), e da VOP com iSNS (F), também foram encontradas neste grupo. Estas associações permaneceram significativas na regressão linear múltipla, após ajuste pode sexo e idade (Tabela 18).

Figura 11 - Correlações das variações (Δ da pontuação da SCV com aumento da perfusão (A), proteína C-reativa com a idade vascular (B), do índice aterogênico do plasma com a relação SD2/SD1 (C), entre a relação LDL-c/HDL-c e o percentual de aumento da perfusão (D), da pressão de pulso central com o índice de adiposidade corporal (E), e da velocidade da onda de pulso com o índice do Sistema Nervoso Simpático (F), nos indivíduos com saúde cardiovascular baixa

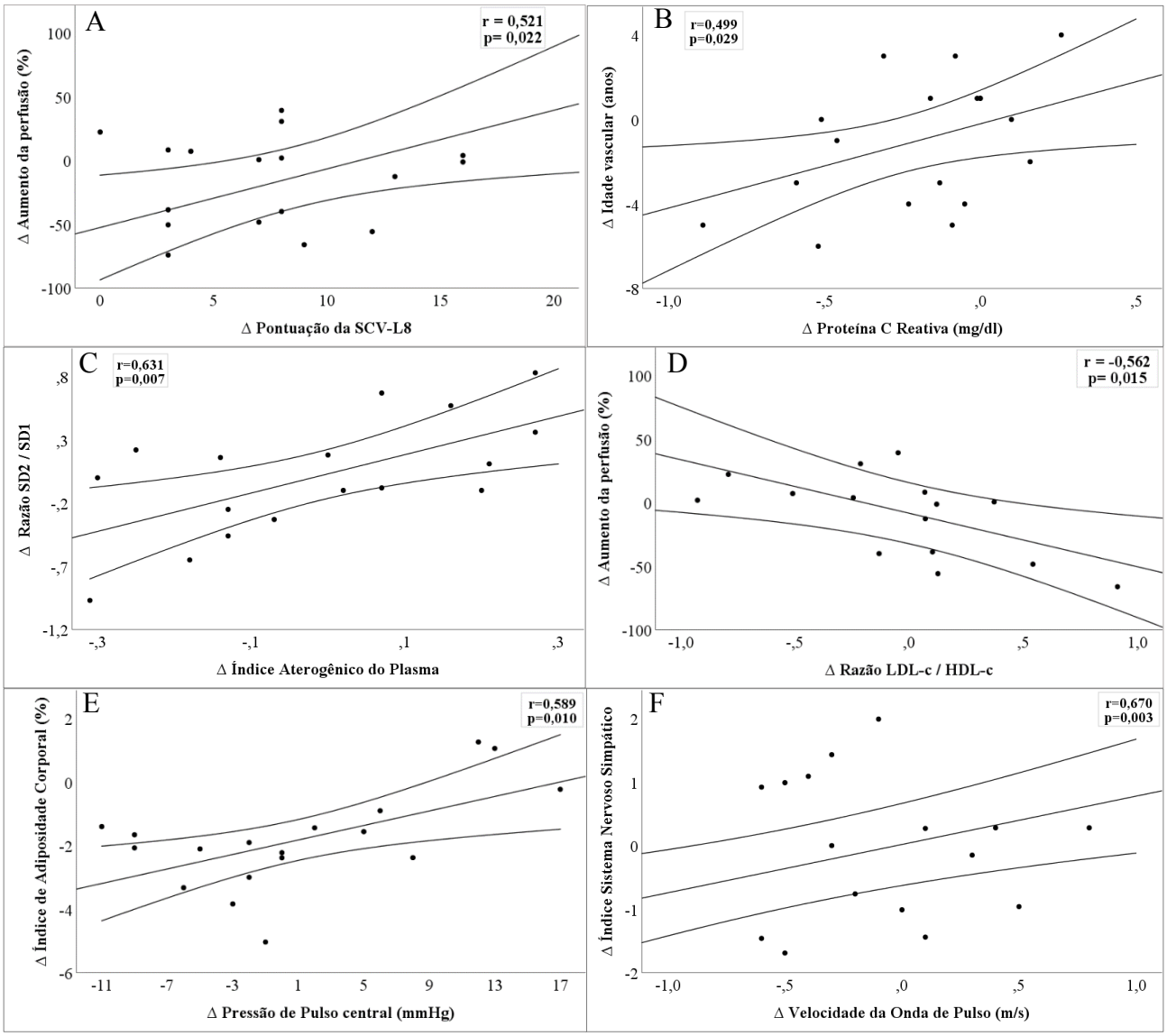


Tabela 18 - Regressão linear múltipla considerando como variáveis dependentes: variações da idade vascular, pressão de pulso central (PPc), índice aterogênico do plasma (IAP), velocidade da onda de pulso (VOP) e percentual do aumento da perfusão, com ajustes para idade e sexo

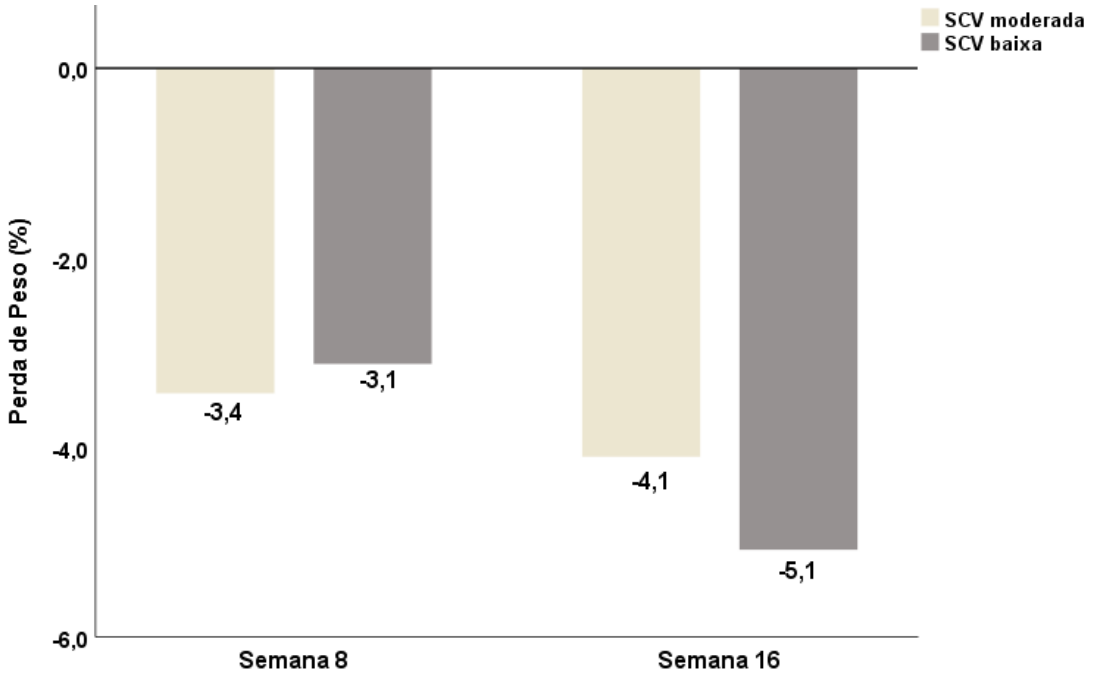
Variáveis dependentes	Variáveis independentes	Coeficiente B não padronizado	IC 95%	P-valor
Δ idade vascular	Δ PCR	3,99	0,45 / 7,52	**0,029**
Δ PPc	Δ IAC	3,04	0,83 / 5,25	**0,010**
Δ IAP	Δ SD2/SD1	0,26	0,09 / 0,44	**0,007**
Δ VOP	Δ iSNS	0,59	0,23 / 0,95	**0,003**
Δ Aumento perfusão	Δ LDL-c/HDL-c	-42,08	-74,91 / -9,24	**0,015**

Legenda: PCR, proteína C-reativa; IAC, índice de adiposidade corporal; SD2: desvio padrão da variabilidade global do gráfico de Poincaré; SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento do gráfico de Poincaré; iSNS, índice do sistema nervoso simpático; Δ = resultado 16 semanas pós-intervenção – resultado no basal.
Fonte: A autora, 2022

A figura 12 demonstra o percentual de perda de peso em cada grupo após os períodos de 8 e 16 semanas de intervenção nutricional, sendo a maior perda no grupo SCV moderada após 8 semanas e no grupo SCV baixa após 16 semanas. As mudanças ao longo da intervenção em cada grupo nas médias dos valores de pressões periférica e central, do iRR e do iSNS podem ser vistas, respectivamente, nas figuras 13, 14 e 15.

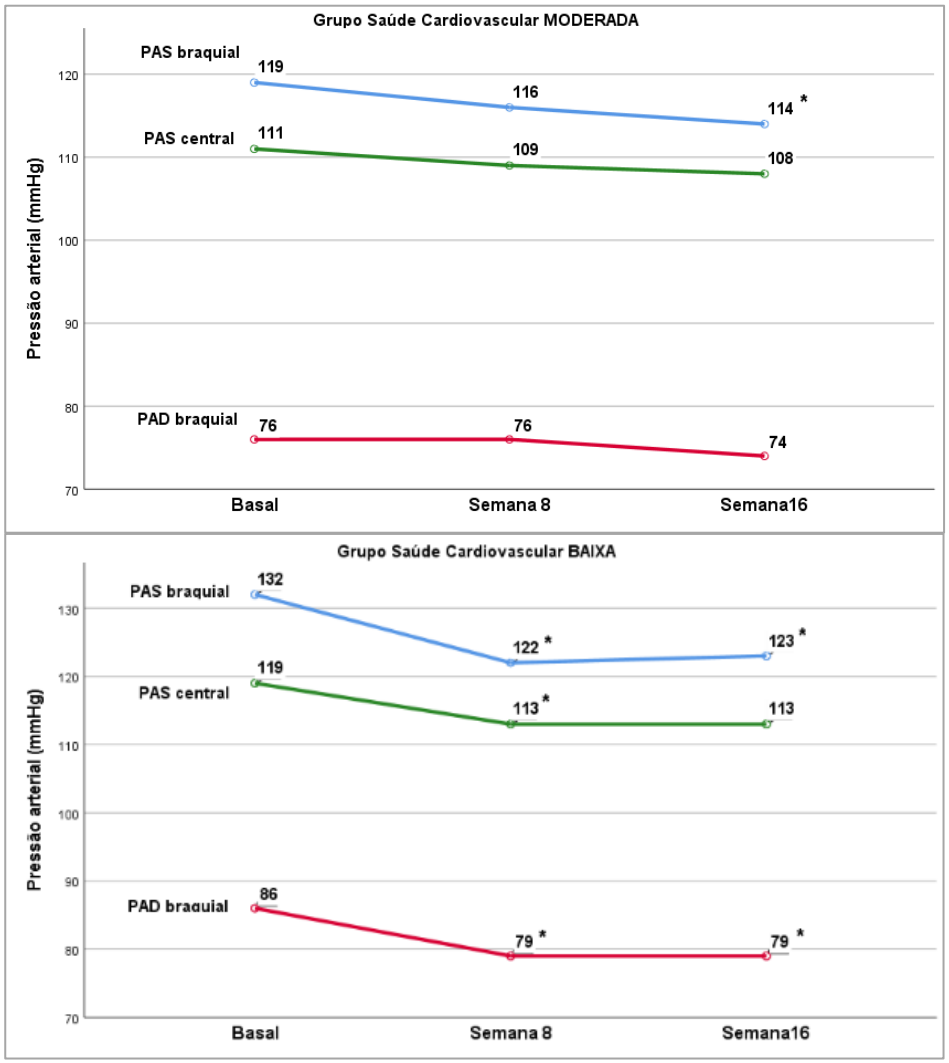
A figura 16 apresenta o escore de SCV nos períodos basal e após 16 semanas de intervenção nutricional nos dois grupos. Esta imagem foi elaborada a partir da sugestão dos próprios autores do *Life's Essential* 8 em como representar a avaliação de SCV e um indivíduo ou população. O medidor no topo corresponde à pontuação geral de SCV do indivíduo, que pode variar de 0 a 100 pontos, com pontuações mais altas mostradas em direção à direita (segundo eles como um "tanque cheio"), em verde. Dessa forma, foi possível visualizar os comportamentos de saúde e fatores de risco nos quais cada grupo precisa se concentrar para alcançar ou manter um "tanque cheio" de SCV geral.

Figura 12 - Percentual de perda de peso em cada grupo após 8 e 16 semanas de intervenção nutricional



Fonte: A autora, 2022

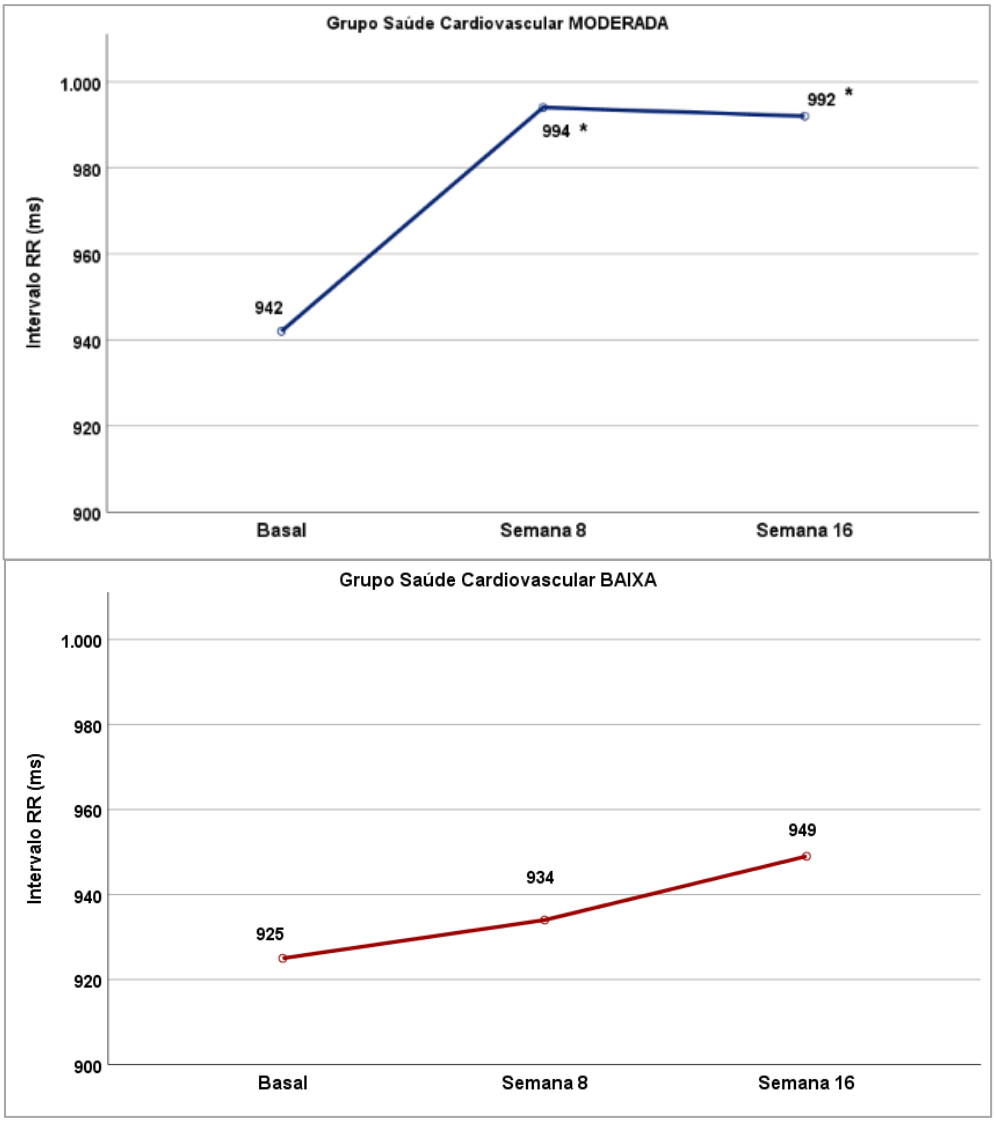
Figura 13 - Mudança nos níveis pressóricos periférico e central ao longo do estudo de acordo com a saúde cardiovascular



* p<0,05 em relação ao período basal.

Fonte: A autora, 2022

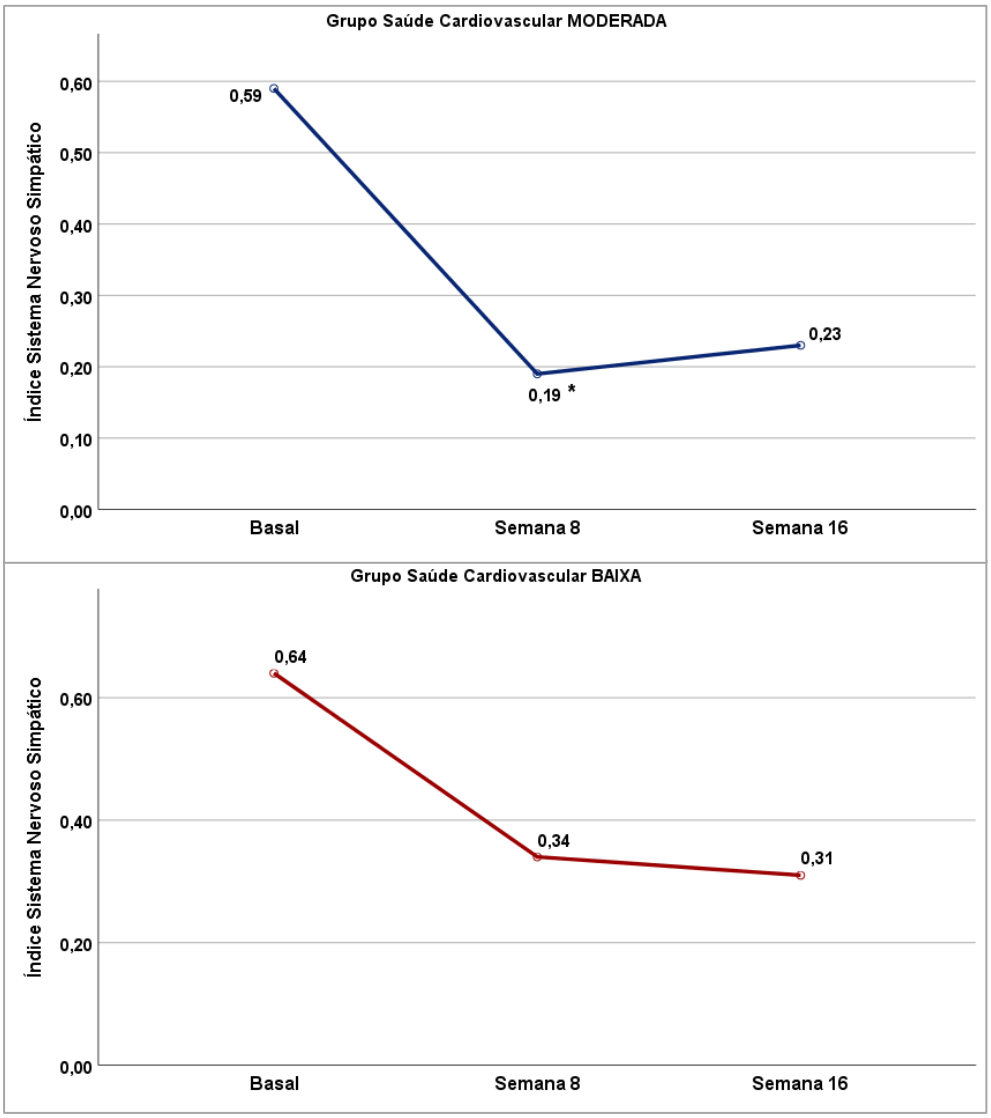
Figura 14 - Mudança no intervalo RR ao longo do estudo de acordo com a saúde cardiovascular



* p<0,05 em relação ao período basal.

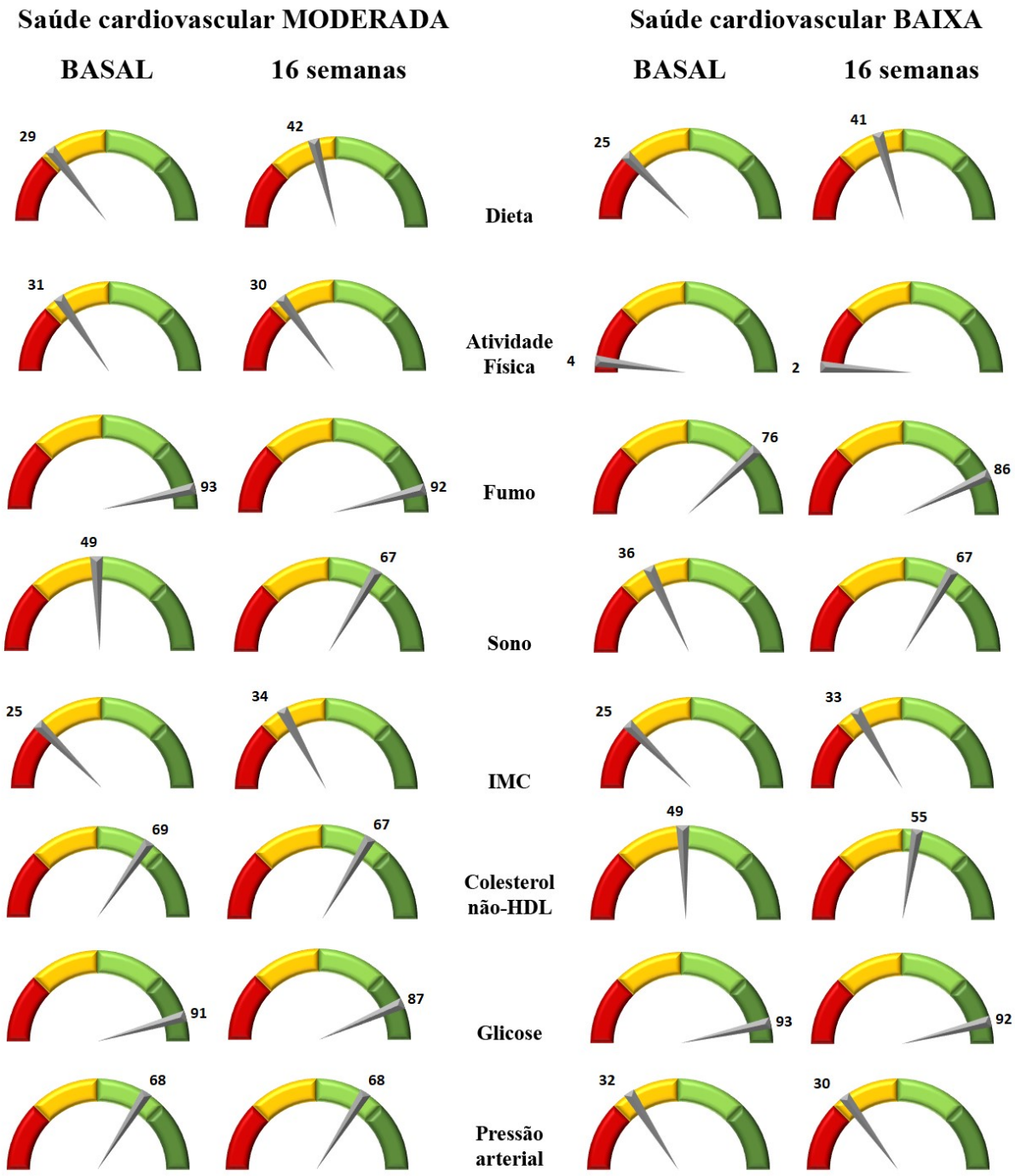
Fonte: A autora, 2022

Figura 15 - Mudança no índice do sistema nervoso simpático (iSNS) ao longo do estudo de acordo com a saúde cardiovascular



* p<0,05 em relação ao período basal.
Fonte: A autora, 2022

Figura 16 - Representação do escore para cada métrica de saúde cardiovascular nos períodos basal e após 16 semanas de intervenção nutricional nos dois grupos



IMC: índice de massa corporal; HDL, lipoproteína de alta densidade.
Fonte: A autora, 2022.

5 DISCUSSÃO

Na avaliação do período basal deste estudo, a SCV baixa foi associada a alterações clínicas, hemodinâmicas e vasculares em pacientes obesos. Parâmetros de PA periférica e central aumentadas, rigidez arterial, disfunção endotelial e atividade simpática também foram relacionados à SCV baixa. Os resultados mostraram que indivíduos obesos com SCV baixa apresentaram evidências de envelhecimento vascular acelerado em comparação com aqueles com SCV moderada. Após 16 semanas de intervenção com dieta hipocalórica, os dois grupos apresentaram melhora em diferentes parâmetros, sendo o grupo de SCV baixa mais beneficiado nos resultados dos níveis pressóricos periféricos e nos marcadores de resistência à insulina, e o grupo SCV moderada com melhora da função endotelial e atividade autonômica.

Período Basal

O presente trabalho apresentou dois grupos com idade, composição corporal e histórico de hipertensão semelhantes. O grupo SCV baixa apresentou maiores valores no escore de risco de Framingham e idade vascular em comparação com o grupo SCV moderada, o que poderia demonstrar uma possível associação entre a SCV baixa, risco aumentado de desenvolver DCV em dez anos e envelhecimento vascular precoce.

Um estudo de coorte com média de acompanhamento de 11 anos observou que cada métrica adicional de SCV-L7 ideal diminuiu, em até 31%, o risco de DCV, AVC, morte súbita e mortalidade por todas as causas.[189] Uma meta-análise com 12 estudos prospectivos evidenciou que adultos com pontuação menor de SCV-L7 tinham um risco significativamente maior de incidência de DCV.[190] Nos Estados Unidos, a prevalência encontrada de SCV-L7 ideal foi extremamente baixa (<1%) para todas as faixas etárias estudadas,[191] semelhante aos achados deste estudo se considerarmos uma população obesa, em que não se identificou pacientes com SCV alta.[11]

Este estudo observou que o percentual de participantes com escore < 50 pontos no grupo SCV baixa em comparação com o grupo SCV moderada foi significativamente maior nas métricas relativas a PA, tabagismo, dieta, atividade física e saúde do sono. Alguns estudos associaram as métricas de SCV-L7 com desfechos clínicos, como incidência e mortalidade por

DCV.[192,193] O impacto do tabagismo combinado com a obesidade no risco de DCV foi previamente confirmado por autores, e foi independentemente associado com menor HDL-c, maior colesterol não-HDL e CT em ambos os sexos. No entanto, outros fatores de estilo de vida como atividade física e consumo total de frutas e vegetais foram independentemente associados com o risco de DCV.[194] Corroborando com esses achados, Bays e cols. forneceram uma visão geral sobre os "dez principais fatores de risco CVD 2021", que incluiu má alimentação, inatividade física, dislipidemia, hiperglicemia, PA elevada, obesidade e tabagismo, com a intenção de focar em considerações clínicas fundamentais em cardiologia preventiva.[195]

No presente estudo, o grupo SCV baixa apresentou maiores valores de CT, LDL-c e colesterol não-HDL em relação ao grupo SCV moderada. É importante enfatizar que ambos os grupos eram obesos, com IMC semelhante, ressaltando a importância de avaliar cada métrica SCV-L8, pois algumas delas podem impactar no perfil lipídico. Sabendo que a obesidade aumenta o risco de algumas doenças metabólicas como dislipidemia e resistência à insulina em adultos,[196] um estudo de coorte no sudoeste da China encontrou evidências claras de que vários comportamentos de saúde e fatores de risco metabólicos estavam associados à dislipidemia, o que foi demonstrado anteriormente no Framingham *Heart Study* e em outros estudos.[197–199]

Neste estudo, o grupo de SCV baixa apresentou pior saúde do sono e perfil lipídico. Alguns estudos têm discutido a relação entre obesidade, qualidade, fragmentação e duração do sono.[200–202] A baixa qualidade do sono também foi associada a altos níveis séricos de insulina.[203] O estudo CARDIA mostrou que um perfil lipídico pior estava associado apenas à menor duração do sono.[204] Em outro estudo, vários outros mecanismos foram registrados na associação entre distúrbios do sono e perfil lipídico pobre, como fragmentação do sono.[205]

O IAP tem sido proposto como um importante preditor de aterosclerose e doença cardiovascular, superior ao perfil lipídico aterosclerótico padrão.[206] Está inversamente relacionado ao tamanho das partículas de LDL-c, sendo as menores as mais vulneráveis ao dano oxidativo e, consequentemente, à indução de lesões ateroscleróticas.[207–209] Portanto, o IAP tem sido indicado como um fator de risco relevante para predizer eventos cardiovasculares pelo *National Cholesterol Education Program*[210] e o marcador mais sensível em comparação com outros três índices aterogênicos como o índice de risco de Castelli-I (CT/HDL-c), que também foi observado em nossos resultados.[211,212]

A presente pesquisa demonstrou uma correlação inversa do IAP com o escore total de SCV nesta amostra de pacientes obesos com SCV moderada e baixa, e uma correlação positiva com o escore de risco de Framingham e níveis de insulina nos indivíduos com SCV baixa. Embora a população deste estudo tenha sido de indivíduos obesos não diabéticos, a correlação

entre IAP e insulina plasmática no grupo SCV baixa pode indicar uma ligação entre resistência à insulina e desenvolvimento de doença aterosclerótica neste grupo de pacientes.

Ambos os grupos apresentaram evidência de resistência à insulina, embora níveis mais elevados de insulina tenham sido observados no grupo SCV baixa. Já foi relatado que a insulina atua na síntese de colágeno, a forma mais rígida de proteína da parede arterial, e estimula a hiperplasia e hipertrofia das células do músculo liso vascular. A hiperinsulinemia também pode aumentar indiretamente a rigidez arterial ao estimular o SNS, o que pode aumentar a FC, o tônus do músculo liso arterial e/ou a PA.[213]

PA periférica e central mais elevadas foram observadas nos indivíduos com SCV baixa, embora não haja diferença quanto ao histórico de hipertensão entre os grupos. Esse achado pode indicar uma relação adversa entre as métricas de SCV, os níveis de PA e a dificuldade no controle da hipertensão entre pacientes obesos com SCV baixa. Um estudo recente encontrou que um maior número de métricas não ideais de SCV-L7 está associado a um risco crescente de desenvolvimento de hipertensão estágio 1 e 2.[214] Outro componente que pode influenciar nas alterações da PA é a composição corporal, principalmente a gordura visceral. Um estudo transversal com idosos mostrou que a gordura abdominal se correlacionou positivamente com as PAS, PAD e PP periféricas e centrais. [215] Outro estudo encontrou associação do IMC e RCE com PAS e PAD, confirmando que o IMC pode ser usado como preditor de PA elevada em ambos os sexos.[216]

A VOP é uma medida de rigidez arterial que pode ser avaliada de forma não invasiva e demonstrou ser um desfecho cardiovascular intermediário e um preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas.[217,218] Um estudo de coorte relatou a mudança no status da SCV-L7 como um preditor independente de VOP nos anos subsequentes de vida. Os resultados apoiaram o conceito da classificação da SCV-L7 como uma ferramenta útil para a prevenção de DCV, sugerindo que melhorias nas métricas SCV-L7 ao longo da vida podem reduzir o enrijecimento arterial avaliado pela VOP.[219] A relação entre o número de métricas de SCV-L7 ideais e VOP foi examinada em uma amostra de adultos de meia-idade. Os resultados mostraram que indivíduos com maior número de métricas ideais de SCV-L7 apresentaram VOP de 9,8 m/s comparado com 11,7 m/s entre aqueles com menos métricas ideais.[220] Entretanto, no presente estudo, os grupos não apresentaram diferenças nos valores da VOP. Por outro lado, a adequação da VOP, que significa o desvio da VOP ideal para cada indivíduo, foi significativamente maior nos pacientes com SCV baixa, estabelecendo uma possível associação entre rigidez arterial e uma pior SCV.

O presente estudo também encontrou resultados associando SCV baixa com parâmetros de disfunção endotelial, como menor DMF em relação a SCV moderada. Embora alterações adversas na função vascular ocorram com o avançar da idade, duas expressões primárias do envelhecimento vascular que aumentam o risco de DCV são a disfunção endotelial e o enrijecimento das grandes artérias elásticas. É importante ressaltar que um estilo de vida saudável modula favoravelmente esses processos e reduzem os riscos.[221,222] Uma meta-análise de 19 estudos demonstrou que a obesidade está associada a alterações funcionais e estruturais na vasculatura arterial, especificamente a redução da DMF braquial. Essa disfunção endotelial relacionada à obesidade também está associada ao aumento do estresse oxidativo, aumento da produção de citocinas inflamatórias e efeito de algumas adipocinas.[223] Além disso, o comprometimento da DMF braquial é compatível com um risco 12 a 33% maior de eventos cardiovasculares.[224]

A função endotelial também foi avaliada pela reatividade microvascular neste estudo, e a CVC-HRPO foi correlacionada com o escore total de SCV, sugerindo uma possível associação entre disfunção endotelial e baixa pontuação para as métricas de SCV. Até o momento, este método de avaliação da função endotelial foi pouco utilizado em ensaios clínicos com população obesa. Em um estudo transversal recente, a reatividade microvascular foi inversamente associada à adiposidade corporal. [225] Da mesma forma, outros autores demonstraram que a obesidade estava associada à pior função endotelial em adultos não diabéticos.[226]

O espessamento carotídeo tem sido considerado um biomarcador de DCV subclínica. Um estudo recente descobriu que um número aumentado de métricas ideais de SCV-L7 estava associado a baixos valores de EMI em adultos jovens nos Estados Unidos, Finlândia e Austrália.[145] Os resultados do presente estudo mostraram medidas normais de EMI em ambos os grupos. Esse achado sugere que as alterações vasculares estruturais e funcionais observadas entre os pacientes com SCV baixa representam sinais de um envelhecimento vascular precoce, antes do desenvolvimento da aterosclerose clínica.

A atividade do SNA foi semelhante em ambos os grupos, embora a relação LF/HF tenha se correlacionado positivamente com a adequação da VOP e o AP nos indivíduos com SCV baixa, demonstrando uma associação plausível entre os indicadores de hiperatividade simpática e rigidez arterial neste grupo. Um aumento da razão LF/HF tem sido relacionado a maiores concentrações plasmáticas de insulina independente do IMC, sexo, idade e FC.[227] Em um estudo recente, indivíduos com maior adiposidade abdominal apresentaram maior resistência à

insulina, mas não foram observadas alterações paralelas na modulação simpatovagal, semelhante ao presente estudo.[228]

Período pós-intervenção nutricional

Após 8 semanas de intervenção com dieta hipocalórica, o grupo SCV baixa apresentou melhora nas pressões periférica e central, e na avaliação da função endotelial através do aumento da CVC-HRPO. Já o grupo SCV moderada reduziu a atividade simpática, representada pela diminuição do iSNS e aumento do iRR. Ambos os grupos apresentaram diminuição do IMC e RCE neste período. Esses resultados indicam que um curto período de redução de peso resultou em benefícios funcionais no sistema cardiovascular dos obesos com SCV baixa, enquanto aqueles com SCV moderada apresentam apenas melhora do equilíbrio do SNA. Vale ressaltar que a redução da atividade simpática é reconhecida como importante mecanismo para melhora prognóstica das doenças crônicas.[229]

Com o término das 16 semanas de intervenção nutricional, os parâmetros pressóricos e antropométricos seguiram diminuindo de forma significativa no grupo de SCV baixa, apresentando também redução na idade vascular e nos parâmetros de resistência à insulina. Já o grupo de SCV moderada, além de manter os resultados de 8 semanas, ao final do estudo apresentou redução no escore de risco cardiovascular, melhora do perfil lipídico, e incremento da função endotelial. Ambos os grupos apresentaram evidências de redução de atividade inflamatória, considerando a diminuição dos níveis de PCR.

Os resultados deste estudo indicam então que, após uma intervenção dietética e consequente perda de peso, indivíduos obesos com SCV moderada obtiveram melhora na hemodinâmica periférica e função endotelial, redução do risco cardiovascular e mudança no SNA, com evidências de diminuição da atividade simpática. Já os pacientes com SCV baixa não mantiveram a melhora na função endotelial, e sem benefícios sobre a rigidez arterial e hiperatividade simpática ao final do estudo, o que pode representar a necessidade de maior tempo intervenção e porcentagem de perda de peso para que sejam observados efeitos vasculares e no SNA neste grupo.

Sabe-se que a perda de peso de 5% pode repercutir em melhora metabólica e em desfechos de saúde, e que se deve, idealmente, atingir ou ultrapassar a perda de 10% do peso inicial em até seis meses de intervenção, em indivíduos obesos. [230] A Diretriz da AHA para o manejo do sobrepeso e obesidade em adultos destacou que a perda de peso de apenas 3-5% pode ser importante para redução dos níveis de TG e glicose plasmáticos, mas insuficiente para

diminuir os níveis de PA.[231] Diferente do afirmado na diretriz, neste estudo, após 8 semanas de intervenção nutricional, os pacientes dos dois grupos apresentaram redução de peso semelhante (~3,5%), ambos com resultados clínicos relevantes. Além da perda de peso, os dois grupos apresentaram importante mudança na composição corporal, especialmente nas mulheres. Um estudo prospectivo, com 490 pacientes obesos e hipertensos e após 3 meses de intervenção com mudança no estilo vida, evidenciou uma diminuição significativa na gordura corporal, FC, PAS, PAD e glicose,[232] semelhante aos achados desta pesquisa.

Apesar da semelhança nas mudanças antropométricas entre os grupos, apenas o de SCV baixa apresentou redução nas pressões periférica e central, além da redução na PP e na amplificação da PP, parâmetros envolvidos na avaliação de rigidez arterial, já com 8 semanas de intervenção. Esses achados demonstram que, mesmo com uma redução de peso abaixo dos 5% recomendados pela literatura, já foi possível observar uma melhora em parâmetros clínicos importantes para desfechos cardiovasculares, em obesos com pior SCV. Além disso, neste mesmo grupo, os testes de correlação demonstraram os possíveis envolvimentos da função endotelial, rigidez arterial e atividade simpática com mecanismos de melhora dos níveis pressóricos encontrados no grupo de SCV baixa, já nas primeiras 8 semanas de intervenção dietética.

Uma revisão sistemática constatou que, nas populações estudadas, cada 10 mmHg de redução da PA resultou em uma diminuição de 17% do risco de doença coronariana, 27% para AVC, 28% para insuficiência cardíaca e 13% para mortalidade por todas as causas.[233] Em um estudo com acompanhamento médio de 10 anos, pacientes com um perfil ideal de SCV-L7 apresentaram risco 72% menor de doença coronariana e 76% menor para AVC do que aqueles com SCV-L7 pobre.[234] Estes dados são relevantes uma vez que o presente estudo encontrou uma redução média de 9 mmHg na PAS do grupo de SCV baixa, após 16 semanas de dieta, o que pode representar uma importante redução no risco de DCV para estes pacientes. Um ensaio clínico randomizado avaliou mudanças metabólicas em 40 paciente obesos submetidos à perda de peso, encontrando redução na PAS avaliada pela medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, naqueles que apresentaram perda de peso de 5%.[230] Outro estudo avaliou a perda de peso através de mudanças comportamentais durante 6 meses, observando uma redução nos níveis de PA, mesmo naqueles que já apresentavam níveis adequados.[235] Outros autores afirmam que a PAS e PAD apresentam resposta mais sensível às mudanças de peso.[236] Um estudo observacional mostrou um aumento ou queda de 0,43 mmHg na PAS de 24 horas associado a cada mudança de 1% no peso corporal em indivíduos com excesso de peso.[237] Uma

meta-análise apresentou resultados semelhantes, demonstrando associação entre PAS e peso de 0,36 mmHg/kg.[238]

No presente estudo, os dois grupos apresentaram redução em alguns dos parâmetros bioquímicos avaliados. As alterações favoráveis no perfil lipídico, observadas no grupo de SCV moderada após 16 semanas de dieta, corroboram com a diretriz americana sobre o manejo da obesidade, segundo a qual uma redução substancial de TG (15mg/dl) pode ser observada com uma perda de peso de aproximadamente três quilos, enquanto maiores perdas (5-8 kg) são necessárias para ver melhoras no LDL-c e HDL-C.[231] Além disso, um estudo explica que essas alterações plasmáticas sugerem uma resolução parcial do quadro chamado de "dislipidemia adiposopática". Esta, por sua vez, ocorre por uma atividade insuficiente da lipoproteína lipase e pela adipogênese no TA subcutâneo durante um balanço energético positivo, resultando em maior adiposidade visceral e liberação de AGL para tecidos como o fígado. Tudo isso resulta em aumento da produção da VLDL e uma tendência para uma LDL-c menor e mais densa, com maior potencial aterogênico.[239] Neste contexto, é importante ressaltar que a perda ponderal, após 16 semanas de intervenção nutricional, foi capaz de induzir a melhora dos níveis de lipídios no grupo de SCV moderada do presente estudo. Este mesmo grupo também apresentou, ao final do estudo, uma associação dos parâmetros envolvidos no risco de aterosclerose com a disfunção endotelial e hiperatividade simpática.

O excesso de liberação de AGL para o fígado contribui ainda para a resistência à insulina e alterações fisiopatológicas adicionais.[239] Neste estudo, o grupo de SCV baixa apresentou evidências de melhora no metabolismo glicídico após uma perda ponderal > 5% com16 semanas de dieta. Um estudo envolvendo pacientes com obesidade e pré-diabetes, detectou uma dose-resposta entre a perda de peso baseada no estilo de vida e a diminuição da glicemia e da hemoglobina glicada.[240] Um ensaio clínico randomizado promoveu perda de peso em obesos a partir de diferentes mudanças em estilo de vida, incluindo dieta em um dos grupos, evidenciando que a melhora glicêmica pode ser atribuída ao aumento da sensibilidade à insulina em vários órgãos-alvo, bem como à melhora da função das células β pancreáticas. Seus resultados sugerem que a sensibilidade à insulina do fígado e do tecido adiposo apresentam melhora máxima ao atingir 5% de perda de peso, enquanto a sensibilidade à insulina muscular continua a melhorar com a perda ponderal adicional.[230]

A obesidade está associada a múltiplas alterações inflamatórias e imunológicas no tecido adiposo, o que parece contribuir para risco cardiometabólico. Essas alterações e sua reversibilidade pela perda de peso parecem depender do estado inflamatório de cada indivíduo.[236] Um ensaio clínico randomizado promoveu perda de peso a partir de intervenção

dietética, e observou que, em indivíduos com obesidade grau 3 e altos níveis de PCR, foi necessária uma perda de 16% do peso inicial para reduzir significativamente este marcador inflamatório. Em um estudo de caso-controle ligado a uma coorte, com 10 anos de acompanhamento, homens entre 39 e 50 anos apresentaram diminuição da PCR conforme o aumento no número de métricas ideais de SCV-L7.[234] Nesta pesquisa, ambos os grupos apresentaram melhora da PCR após 16 semanas de intervenção nutricional. Apenas o grupo de SCV baixa apresentou correlação positiva entre a PCR e idade vascular, após 16 semanas de intervenção, demonstrando a importância do controle da atividade inflamatória no envelhecimento vascular. Assim, é importante enfatizar os achados de redução da idade vascular, mostrando que perda de peso a partir de intervenção dietética por 16 semanas no grupo SCV baixa foi capaz de atenuar o envelhecimento vascular precoce.

A função endotelial neste estudo foi inicialmente avaliada pela DMF, que se mostrou menor no grupo de SCV baixa no período basal, mas não apresentou mudanças significativas ao longo da intervenção em ambos os grupos. Apesar de não atingir significância estatística, observou-se um aumento na DMF no grupo de SCV baixa após 16 semanas, que pode implicar em grande relevância clínica. Uma meta-análise de ensaios clínicos encontrou uma melhora na DMF com a perda de peso induzida por dieta, embora a perda ponderal recomendada nesta revisão seja de aproximadamente 10kg, para que haja um incremento notável nesta avaliação. Neste mesmo estudo, nas análises de subgrupo, foram observados aumentos pronunciados na DMF nos grupos com maiores reduções da RCE, indicando uma relação importante entre adiposidade abdominal e função endotelial.[241] Na presente pesquisa, a correlação entre DMF e o escore total da SCV no período basal, indica claramente uma relação entre as métricas de SCV e a função endotelial.

Neste estudo a função endotelial também foi avaliada através da reatividade microvascular, que aumentou após as primeiras 8 semanas de intervenção no grupo SCV baixa, mas com melhora apenas no final do estudo no grupo SCV moderada. Como ambos apresentaram melhora do IMC, com maiores mudanças na composição corporal no grupo de SCV moderada, estes resultados mostram que não é necessário esperar grandes modificações antropométricas para observar mudanças na função vascular. Estudos envolvendo a reatividade microvascular, e até outros métodos de avaliação da função endotelial, ainda são escassos, principalmente envolvendo a classificação de SCV da AHA.

Além destes resultados, o grupo de SCV moderada apresentou melhora na avaliação dos parâmetros do SNA, como iRR, FC e iSNS, já com 8 semanas de intervenção e mantidas no término do estudo. Apesar da falta de dados na literatura científica envolvendo a VFC e a SCV,

uma revisão sistemática, publicada recentemente por este grupo de pesquisa, avaliou 12 ensaios clínicos que relacionaram VFC com a perda de peso através de atividade física e/ou dieta, demonstrando efeitos benéficos destas intervenções na melhora dos parâmetros do SNA, como aumento da atividade parassimpática em indivíduos com sobrepeso e obesidade.[242] Estes achados têm implicações práticas no balanço simpatovagal com a mudança do estilo de vida.

Este estudo deve ser analisado por suas limitações e pontos fortes. O tamanho da amostra pode ser uma limitação, mas foi suficiente para alcançar resultados significativos usando diferentes métodos de avaliação estrutural e funcional nos períodos basal, após 8 e 16 semanas de intervenção nutricional. O método oscilométrico utilizado para avaliar a VOP não é considerado padrão-ouro, embora já tenha sido validado e venha sendo utilizado na prática clínica. A avaliação do SNA pode ser influenciada por diversos fatores relacionados ao ambiente de repouso do paciente. Como esses fatores envolveram todos os participantes do estudo, a medida da VFC foi capaz de fornecer vários parâmetros relacionados às atividades simpáticas e parassimpáticas nos dois grupos do estudo. Esse desenho prospectivo de intervenção permite uma inferência causal, que deve ser interpretada de forma cautelosa, pois foi elaborado para uma população obesa, não podendo ser extrapolado para indivíduos não obesos. Embora esses achados sejam cruciais para entender melhor a estrutura e função vascular em indivíduos obesos com SCV baixa submetidos à perda ponderal, alguns resultados não são totalmente claros, especialmente no contexto da recente publicação da AHA. Na verdade, este estudo é provavelmente um dos primeiros relatórios considerando a nova classificação de métricas de SCV.

CONCLUSÃO

Em conclusão, índices como a velocidade da onda de pulso, parâmetros da função endotelial, atividade do sistema nervoso autônomo, marcadores inflamatórios e bioquímicos foram associados com o envelhecimento vascular acelerado e risco cardiovascular nesta população de obesos, principalmente naqueles com saúde cardiovascular baixa. Os maiores benefícios da intervenção nutricional foram para este grupo de saúde cardiovascular baixa, que demonstrou redução da pressão arterial periférica e central, com melhora da função endotelial já a partir de 8 semanas. O grupo com saúde cardiovascular moderada necessitou de um tempo maior de intervenção nutricional para mostrar benefícios sobre a função endotelial e níveis pressóricos periféricos, embora outros fatores possam ter contribuído. Os indivíduos obesos com saúde cardiovascular baixa também apresentaram efeitos favoráveis sobre indicadores de resistência à insulina, enquanto aqueles com saúde cardiovascular moderada demonstraram melhora do perfil lipídico. A dieta hipocalórica e seu efeito na perda ponderal parecem ter resultado em efeito anti-inflamatório de modo semelhante nos dois grupos. Alguns marcadores têm sido sugeridos para melhorar a predição do risco individual de doença cardiovascular, além dos tradicionais fatores de risco medidos através das oito métricas de saúde. Estes, por sua vez, refletem a exposição a fatores e comportamentos de risco, permitindo estimar o envelhecimento vascular, que também tem sido relacionado ao prognóstico. Além disso, a investigação dos preditores de risco e das métricas de saúde pode auxiliar na avaliação de estágios pré-sintomáticos da doença vascular, o que poderia ajudar na identificação precoce de indivíduos com alto risco de doença cardiovascular futura e que mais se beneficiariam das intervenções. Estes marcadores subclínicos de doença cardiovascular são modificáveis através de intervenções não invasivas, como a promoção da perda de peso a partir de mudança no estilo de vida, trazendo vantagens também no ponto de vista de saúde pública. As possíveis vias pelas quais a saúde cardiovascular alta está relacionada a um risco substancialmente menor de doença cardiovascular ainda permanecem desconhecidas e mais estudos de intervenção com maior número de indivíduos, incluindo uma população não obesa, precisam ser realizados para que haja uma análise mais profunda do assunto. Entretanto, mudanças nos marcadores subclínicos da doença vascular podem representar vias importantes a serem exploradas.

REFERÊNCIAS

1. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. Med Clin North Am. 2018;102(1):13–33.

2. Jensen MD, Ryan DH, Donato KA, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;22(2):1–70.

3. Kushner RF, Kahan S. Introduction: The State of Obesity in 2017. Med Clin North Am. 2018;102(1):1–11.

4. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. Vol. 133, Circulation. 2015.

5. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. Circ Res. 2016;118(11):1786–807.

6. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. Lancet. 2016;387(10031):1947–56.

7. Blüher M. Adipose tissue inflammation: A cause or consequence of obesity-related insulin resistance? Clin Sci. 2016;130(18):1603–14.

8. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2017;28(4):347–54.

9. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 2016.

10. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: The american heart association's strategic impact goal through 2020 and beyond. Circulation. 2010;121(4):586–613.

11. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2022;146(5):e18–e43.

12. Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, Lutsey PL, Cushman M, Rosamond WD. Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the american heart association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. J Am Coll Cardiol. 2011;57(16):1690–6.

13. Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Low-Risk lifestyle behaviors and all-cause mortality:

Findings from the national health and nutrition examination survey III mortality study. Am J Public Health. 2011;101(10):1922–9.

14. Kulshreshtha A, Vaccarino V, Judd SE, Howard VJ, McClellan WM, Muntner P, et al. Life's simple 7 and risk of incident stroke: The reasons for geographic and racial differences in stroke study. Stroke. 2013;44(7):1909–14.

15. Shay CM, Gooding HS, Murillo R, Foraker R. Understanding and Improving Cardiovascular Health: An Update on the American Heart Association's Concept of Cardiovascular Health. Prog Cardiovasc Dis. 2015;58(1):41–9.

16. Ministério da Saúde. PLANO DE AÇÕES ESTRATÉGICAS PARA O ENFRENTAMENTO DAS DOENÇAS CRÔNICAS E AGRAVOS NÃO TRANSMISSÍVEIS NO BRASIL 2021-2031. Vol. 1. 2021. 121 p.

17. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. Lancet. 2011;378(9793):804–14.

18. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766–81.

19. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, Martinez-Lemus LA, Gozal D. Obesity and cardiovascular disease in women. Int J Obes. 2020;44:1210–1226.

20. WHO. Obesity and overweight. World Health Organization. 2021.

21. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Zhou B, Danaei G, Lu Y, et al. 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.

22. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006-2021. 2022.

23. Saúde M da. Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico. Ministério da Saúde. 2019.

24. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402–24.

25. Kadouh HC, Acosta A. Current paradigms in the etiology of obesity. Tech Gastrointest Endosc. 2017;19(1):2–11.

26. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. Obesity. 2019;27(1):7–9.

27. Pescatori LC, Savarino E, Mauri G, Silvestri E, Cariati M, Sardanelli F, et al. Quantification of visceral adipose tissue by computed tomography and magnetic resonance imaging: Reproducibility and accuracy. Radiol Bras. 2019;52(1):1–6.

28. Gruson E, Montaye M, Kee F, Wagner A, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Anthropometric assessment of abdominal obesity and coronary heart disease risk in men: The PRIME study. Heart. 2010;96(2):136–40.

29. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: Epidemiology, mechanisms, and clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(2):152–62.

30. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. Mayo Clin Proc. 2014;89(3):335–45.

31. WHO. OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC. WHO: Geneva. 2000.

32. James WPT. The epidemiology of obesity: The size of the problem. J Intern Med. 2008;263(4):336–52.

33. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral adiposity index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. Diabetes Care. 2010;33(4):920–2.

34. Ashwell M, Gibson S. Waist-to-height ratio as an indicator of early health risk: Simpler and more predictive than using a matrix based on BMI and waist circumference. BMJ Open. 2016;6(3).

35. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: A case-control study. Lancet. 2005;366(9497):1640–9.

36. Dong B, Peng Y, Wang Z, Adegbija O, Hu J, Ma J, et al. Joint association between body fat and its distribution with all-cause mortality: A data linkage cohort study based on NHANES (1988-2011). PLoS One. 2018;13(2):1–13.

37. Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Ratio of waist circumference to height is strong predictor of intra-abdominal fat. Br Med J. 1996;313(7056):559–60.

38. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2012;13(3):275–86.

39. Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, Thompson A, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. Lancet. 2011;377(9771):1085–95.

40. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2008;61(7):646–53.

41. Roriz AKC, Passos LCS, De Oliveira CC, Eickemberg M, Moreira PDA, Sampaio LR. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly. PLoS One. 2014;9(7):5–10.

42. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. J Clin Epidemiol. 1991;44(9):955–6.

43. Du T, Sun X, Huo R, Yu X. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist and risk of diabetes: The China Health and Nutrition Survey 2009. Int J Obes. 2014;38(6):840–7.

44. Xue Y, Shen Q, Li C, Dai Z, He T. The visceral adipose index in relation to incidence of hypertension in chinese adults: China health and nutrition survey (CHNS). Nutrients. 2020;12(3):1–14.

45. Bagyura Z, Kiss L, Lux Á, Csobay-Novák C, Jermendy ÁL, Polgár L, et al. Association between coronary atherosclerosis and visceral adiposity index. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(5):796–803.

46. Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tsigos C, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(10):881–9.

47. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: Waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther. 2013;6:403–19.

48. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. Obesity. 2011;19(5):1083–9.

49. Daniel Harris, BA, Lynn McNicoll, MD, Gary Epstein-Lubow, MD, and Kali S. Thomas P. The body adiposity index (hip circumference ÷ height) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference. Obesity. 2012;20(12):2438–44.

50. Cerqueira MS, dos Santos CA, Santos Silva DA, dos Santos Amorim PR, Bouzas Marins JC, Castro Franceschini S do C. Validity of the body adiposity index in predicting body fat in adults: A systematic review. Adv Nutr. 2018;9(5):617–24.

51. Silver HJ, E. Brian Welch, Malcolm J. Avison, Kevin D. Niswender. Imaging body composition in obesity and weight loss: challenges and opportunities. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther. 2010;3:337–47.

52. Cômodo ARO, Dias ACF, Tomaz BA, Silva Filho AA, Werustsky CA, Ribas DF, et al. Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea. Soc Bras Nutr Parenter e Enter. 2009;1–13.

53. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiol Behav. 2008;94(2):206–18.

54. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: Development, function and therapeutic potential. Nat Med. 2013;19(10):1252–63.

55. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. J Endocrinol. 2014;222(3):113–27.

56. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. Cell. 2014;156(1–2):20–44.

57. Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell. 2012;150(2):366–76.

58. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. Circulation. 2011;124(24):e837–41.

59. Walker GE, Marzullo P, Ricotti R, Bona G, Prodam F. The pathophysiology of abdominal adipose tissue depots in health and disease. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;19(1):57–74.

60. Tchkonia T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. Cell Metab. 2013;17(5):644–56.

61. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue - Link to whole-body phenotypes. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(2):90–100.

62. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. Obes Facts. 2017;10(3):207–15.

63. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. Int J Mol Sci. 2019;20(9).

64. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. Nat Rev Cardiol. 2019;16(2):83–99.

65. Wells JCK. Sexual dimorphism of body composition. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(3):415–30.

66. Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, et al. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. Obes Res. 2005;13(12):2139–45.

67. Hilton C, Karpe F, Pinnick KE. Role of developmental transcription factors in white, brown and beige adipose tissues. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids. 2015;1851(5):686–96.

68. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: The AusDiab Study. Int J Obes. 2004;28(3):402–9.

69. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2003;23(1):15–39.

70. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. Contribution of Abdominal Adiposity to Age-Related Differences in Insulin. Diabetes Care. 2001;24(5):925–32.

71. Rader DJ. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. Am J Med. 2007;120(3A):S12-18.

72. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 2006;444(14):881–7.

73. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. Circulation. 2018;137(13):1391–406.

74. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(2):163–77.

75. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Trevano FQ, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. J Hypertens. 2004;22(12):2363–9.

76. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Pasqualinotto L, Colombo M, et al. Participation of the hypothalamus-hypophysis axis in the sympathetic activation of human obesity. Hypertension. 2001;38(6):1316–20.

77. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity. Hypertension. 2005;46(2):321–5.

78. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. Nat Rev Nephrol. 2019;15(6):367–85.

79. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. Mol Aspects Med. 2013;34(1):1–11.

80. Boulet N, Estève D, Bouloumié A, Galitzky J. Cellular heterogeneity in superficial and deep subcutaneous adipose tissues in overweight patients. J Physiol Biochem. 2013;69(3):575–83.

81. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Bour S, Castiella L, Penicaud L, Carpéné C. Adipose tissue lymphocytes: types and roles. J Physiol Biochem. 2009;65(4):423–36.

82. Tordjman J, Divoux A, Prifti E, Poitou C, Pelloux V, Hugol D, et al. Structural and inflammatory heterogeneity in subcutaneous adipose tissue: Relation with liver histopathology in morbid obesity. J Hepatol. 2012;56(5):1152–8.

83. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: Key players in immunometabolism. Trends Endocrinol Metab. 2012;23(8):407–15.

84. Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: All immune cells on the stage. Trends Mol Med. 2013;19(8):487–500.

85. Trachta P, Dostálová I, Haluzíková D, Kasalický M, Kaválková P, Drápalová J, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy ameliorates mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue but not in peripheral monocytes of obese patients. Mol Cell Endocrinol. 2014;383(1–2):96–102.

86. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Garidou L, Pomié C, Courtney M, et al. Metagenome and metabolism: The tissue microbiota hypothesis. Diabetes, Obes Metab. 2013;15(S3):61–70.

87. Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-κB. Trends Cell Biol. 2017;27(6):417–29.

88. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(11):633–43.

89. Bai Y, Sun Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. Obes Rev. 2015;16(2):127–36.

90. Luong Q, Lee KY. The Heterogeneity of White Adipose Tissue. In: Adipose Tissue. 2018. p. 177–206.

91. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. World J Diabetes. 2016;7(19):483–514.

92. Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. Metabolism. 2017;72:120–43.

93. Zand H, Morshedzadeh N, Naghashian F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2017;4021(16):S307–9.

94. Koloverou E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Chrysohoou C, Tousoulis D, Stefanadis C, et al. Single and combined effects of inflammatory markers on 10 year diabetes incidence: The mediating role of adiposity—Results from the ATTICA cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2018;34(1).

95. Blüher M. Do adipokines link obesity to its related metabolic and cardiovascular diseases? Clin Lipidol. 2010;5(1):95–107.

96. Guilherme A, Virbasius J V., Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008;9(5):367–77.

97. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with

cardiovascular disease. Nature. 2006;444(7121):875–80.

98. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. Int J Mol Sci. 2017;18(6).

99. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? Curr Opin Pharmacol. 2017;37:35–40.

100. Hong R, Lily Q. D. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. J Mol Cell Biol. 2016;8(2):101–9.

101. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. Cell Metab. 2013;17(2):185–96.

102. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral Fat Adipokine Secretion Is Associated With Systemic Inflammation in Obese Humans. Diabetes. 2007;56:1010–3.

103. Flier JS, Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? Cell Metab. 2017;26(1):24–6.

104. Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: Mechanisms and clinical implications. Hypertens Res. 2012;35(1):4–16.

105. Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. Metabolism. 2006;55(9):1248–54.

106. Claire M. Steppan, Shannon T. Bailey, Savitha Bhat, Elizabeth J. Brown, Ronadip R. Banerjee, Christopher M. Wright, Hiralben R. Patel RSA& MAL. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature. 2001;409(18):307–12.

107. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: A Protein Secreted by Visceral Fat That Mimics the Effects of Insulin. Am Assoc Adv Sci Stable. 2005;307:426–30.

108. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. N Engl J Med. 2006;354(24):2552–63.

109. Than A, He HL, Chua SH, Xu D, Sun L, Leow MKS, et al. Apelin enhances brown adipogenesis and browning of white adipocytes. J Biol Chem. 2015;290(23):14679–91.

110. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: Evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. Diabetes. 2009;58(3):718–25.

111. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. Hypertension.

2009;53(4):577–84.

112. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. Metabolism. 2019;92:98–107.

113. Gianluca Iacobellis, Arya M. Sharma. Epicardial Adipose Tissue As New Cardio-Metabolic Risk Marker and Potential Therapeutic Target in the Metabolic Syndrome. Curr Pharm Des. 2007;13(21):2180–4.

114. Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(5):1077–84.

115. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: Pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Am J Med Sci. 2001;321(4):225–36.

116. Akil L, Ahmad AH. Relationships between Obesity and Cardiovascular Diseases in Four Southern States and Colorado. J Heal Care Poor Underserved . 2011;24(4):61–72.

117. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. Vol. 39, European Respiratory Journal. 2012. p. 746–67.

118. Wang S, Li Z, Wang X, Guo S, Sun Y, Li G, et al. Associations between sleep duration and cardiovascular diseases: A meta-review and meta-analysis of observational and Mendelian randomization studies. Front Cardiovasc Med. 2022;9(930000).

119. Yang L, Xi B, Zhao M, Magnussen CG. Association of sleep duration with all-cause and disease-specific mortality in US adults. J Epidemiol Community Health. 2021;75(6):556–61.

120. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867–72.

121. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014;56(4):369–81.

122. Rabkin SW, Mathewson FAL, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young north American men after a 26 year observation period: The manitoba study. Am J Cardiol. 1977;39(3):452–8.

123. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968–77.

124. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart Study. Int J Obes. 2004;28(1):159–66.

125. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical. Circulation. 2006;113(6):898–918.

126. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. Clin Sci. 2011;120(9):357–75.

127. Brunner EJ, Shipley MJ, Ahmadi-Abhari S, Tabak AG, Mceniery CM, Wilkinson IB, et al. Adiposity, Obesity, and Arterial Aging: Longitudinal Study of Aortic Stiffness in the Whitehall II Cohort. Hypertension. 2015;66(2):294–300.

128. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. J Am Soc Nephrol. 2006;17(SUPPL. 2):109–11.

129. Airaksinen KEJ, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikäheimo MJ, Ahola K, Ryhänen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: Association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. Cardiovasc Res. 1993;27(6):942–5.

130. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. Hypertension. 2003;42(4 I):468–73.

131. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius P V., Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA, et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: A subgroup of the cardiovascular health study. Am J Hypertens. 2002;15(1):16–23.

132. Toto-Moukouo JJ, Achimastos A, Asmar RG, Hugues CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. Am Heart J. 1986;112(1):136–40.

133. Toda N, Okamura T. Obesity impairs vasodilatation and blood flow increase mediated by endothelial nitric oxide: An overview. J Clin Pharmacol. 2013;53(12):1228–39.

134. Godo S, Shimokawa H. Endothelial Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(9):e108–14.

135. Gu P, Xu A. Interplay between adipose tissue and blood vessels in obesity and vascular dysfunction. Rev Endocr Metab Disord. 2013;14(1):49–58.

136. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity. Vol. 960. 2017. 345–378 p.

137. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(6):775–89.

138. Straznicky NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. Curr Hypertens Rep. 2008;10(6):440–7.

139. Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. Obes Res. 2005;13(4):717–28.

140. Balasubramanian P, Hall D, Subramanian M. Sympathetic nervous system as a target for aging and obesity-related cardiovascular diseases. GeroScience. 2019;41(1):13–24.

141. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404(6778):661–71.

142. Skrapari I, Tentolouris N, Perrea D, Bakoyiannis C, Papazafiropoulou A, Katsilambros N. Baroreflex sensitivity in obesity: Relationship with cardiac autonomic nervous system activity. Obesity. 2007;15(7):1685–93.

143. Ogunmoroti O, Utuama O, Spatz ES, Rouseff M, Parris D, Das S, et al. Trends in ideal cardiovascular health metrics among employees of a large healthcare organization (from the Baptist Health South Florida Employee Study). Am J Cardiol. 2016;117(5):787–93.

144. Alman AC, Maahs DM, Rewers MJ, Snell-Bergeon JK. Ideal cardiovascular health and the prevalence and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(2):521–8.

145. Oikonen M, Laitinen TT, Magnussen CG, Steinberger J, Sinaiko AR, Dwyer T, et al. Ideal cardiovascular health in young adult populations from the United States, Finland, and Australia and its association with cIMT: The international childhood cardiovascular cohort consortium. J Am Heart Assoc. 2013;2(3):1–12.

146. Saleem Y, DeFina LF, Radford NB, Willis BL, Barlow CE, Gibbons LW, et al. Association of a favorable cardiovascular health profile with the presence of coronary artery calcification. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;8(1):1–7.

147. Dong C, Rundek T, Wright CB, Anwar Z, Elkind MSV, Sacco RL. Ideal cardiovascular health predicts lower risks of myocardial infarction, stroke, and vascular death across whites, blacks, and hispanics: The Northern Manhattan study. Circulation. 2012;125(24):2975–84.

148. Yang Q, Cogswell ME, Dana Flanders W, Hong Y, Zhang Z, Loustalot F, et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among us adults. JAMA - J Am Med Assoc. 2012;307(12):1273–83.

149. Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. JAMA - J Am Med Assoc. 2012;308(17):1795–801.

150. Rasmussen-Torvik LJ, Shay CM, Abramson JG, Friedrich CA, Nettleton JA, Prizment AE, et al. Ideal cardiovascular health is inversely associated with incident cancer: the atherosclerosis risk in communities study. Circulation. 2013;127(12):1270–5.

151. Muntner P, Judd SE, Gao L, Gutierrez OM, Rizk D V., McClellan W, et al.

Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. J Am Soc Nephrol. 2013;24(7):1159–65.

152. Reis JP, Loria CM, Launer LJ, Sidney S, Liu K, Jacobs DR, et al. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. Ann Neurol. 2013;73(2):170–9.

153. España-Romero V, Artero EG, Lee D chul, Sui X, Baruth M, Ruiz JR, et al. A Prospective Study of Ideal Cardiovascular Health and Depressive Symptoms. Psychosomatics. 2013;54(6):525–35.

154. Xue H, Wang J, Hou J, Zhu H, Gao J, Chen S, et al. Association of ideal cardiovascular metrics and serum high-sensitivity C-reactive protein in hypertensive population. PLoS One. 2013;8(12):8–12.

155. Foraker RE, Olivo-Marston SE, Allen NB. Lifestyle and Primordial Prevention of Cardiovascular Disease: Challenges and Opportunities. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2012;6(6):520–7.

156. Bambs C, Reis SE. Embracing primordial prevention for ideal cardiovascular health. Future Cardiol. 2011;7(4):447–50.

157. Unger E, Diez-Roux A V., Lloyd-Jones DM, Mujahid MS, Nettleton JA, Bertoni A, et al. Association of neighborhood characteristics with cardiovascular health in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7(4):524–31.

158. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, Daniels SR, Franch HA, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: A scientific statement from the American heart association. Circulation. 2012;126(12):1514–63.

159. Sawamoto R, Nozaki T, Nishihara T, Furukawa T, Hata T, Komaki G, et al. Predictors of successful long-term weight loss maintenance: A two-year follow-up. Biopsychosoc Med. 2017;11(1):1–10.

160. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. Med Clin North Am. 2018;102(1):183–97.

161. Velázquez-López L, González-Figueroa E, Medina-Bravo P, Pineda-Del Aguila I, Ávila-Jiménez L, Ramos-Hernández R, et al. Low calorie and carbohydrate diet: To improve the cardiovascular risk indicators in overweight or obese adults with prediabetes. Endocrine. 2013;43(3):593–602.

162. Loddo C, Pupier E, Amour R, Monsaingeon-Henry M, Mohammedi K, Gatta-Cherifi B. Lifestyle intervention program in deprived obese adult patients and their non-deprived counterparts. PLoS One. 2017;12(11):1–11.

163. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: A meta-analysis. JAMA - J Am Med Assoc. 2014;312(9):923–33.

164. Cardiologia SB de. 7ª DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3).

165. Sandra M, Araujo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. Atividade Física & Saúde. 2001;6(2):5–18.

166. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. J Appl Physiol. 1986;60(4):1327–32.

167. Heyward VH. Evaluation of Body Composition. Sport Med. 1996;22(3):146–56.

168. Timothy G. Lohman. Champaign. Advances in body composition assessment. Hum Kinet Publ. 1992;9(1):S116–7.

169. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. Am J Clin Nutr. 2005;82(1):49–52.

170. Sichieri R, Everhart JE. VALIDITY OF A BRAZILIAN FOOD FREQUENCY QUESTIONNAIRE AGAINST DIETARY RECALLS AND ESTIMATED ENERGY INTAKE. Nutrition. 1998;18(10):1649–59.

171. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixtured population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72(2):219–20.

172. Friedewald WT, Robert I. Levy and DSF. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499–502.

173. Choudhary MK, Eräranta A, Koskela J, Tikkakoski AJ, Nevalainen PI, Kähönen M, et al. Atherogenic index of plasma is related to arterial stiffness but not to blood pressure in normotensive and never-treated hypertensive subjects. Blood Press. 2019;28(3):157–67.

174. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T CJ. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.

175. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhur S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 3rd ed. 2017;13(3):479–504.

176. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. Circulation. 2008;117(6):743–53.

177. Grover SA, Kaouache M, Rempel P, Joseph L, Dawes M, Lau DCW, et al. Years of

life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: A modelling study. Lancet. 2015;3(2):114–22.

178. Yang Q, Zhong Y, Ritchey M, Cobain M, Gillespie C, Merritt R, Hong Y, George MG BB. Vital Signs: Predicted Heart Age and Racial Disparities in Heart Age Among U.S. Adults at the State Level. Morb Mortal Wkly Rep. 2015;68(34).

179. Jardim PCBV, Souza WKSB de, Lopes RD, Brandão AA, Malachias MVB, Gomes MM, et al. First Brazilian Hypertension Registry. Arq Bras Cardiol. 2016;107(2):93–8.

180. de Souza CA, Simões R, Borges KBG, de Oliveira AN, Zogeib JB, Alves B, et al. Arterial stiffness use for early monitoring of cardiovascular adverse events due to anthracycline chemotherapy in breast cancer patients. A pilot study. Arq Bras Cardiol. 2018;111(5):721–8.

181. Mahé G, Humeau-Heurtier A, Durand S, Leftheriotis G, Abraham P. Assessment of skin microvascular function and dysfunction with laser speckle contrast imaging. Circulation. 2012;5(1):155–63.

182. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrange D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol. 1995;75(6):71B-74B.

183. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J VR. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002;39(2):257–65.

184. Soares Torres F, Medaglia Moreira C, Farias Vianna F, Gus M. Medida da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas para avaliação do risco cardiovascular. Rev Bras Hipertens. 2007;14(3):167–71.

185. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power Spectrum Analysis of Heart Rate Fluctuation: A Quantitative Probe of Beat-To-Beat Cardiovascular Control. Science (80-). 1981;213(4504):220–2.

186. Trumbo, P; Schllicker, S;Yates, AA; Poos M. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Vol. 102, Journal of The American Dietetic Association. 2002. p. 1621–30.

187. Dengel DR, Kelly AS, Olson TP, Kaiser DR, Dengel JL, Bank AJ. Effects of weight loss on insulin sensitivity and arterial stiffness in overweight adults. Metabolism. 2006;55(7):907–11.

188. Angelico F, Loffredo L, Pignatelli P, Augelletti T, Carnevale R, Pacella A, et al. Weight loss is associated with improved endothelial dysfunction via NOX2-generated oxidative stress down-regulation in patients with the metabolic syndrome. Intern Emerg Med. 2012;7(3):219–27.

189. Hadaegh F, Hosseinpour-niazi S. Ideal cardiovascular health status and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality : over a decade of follow-up in the Tehran lipid and glucose study. Front Cardiovasc Med. 2022;125(8):987–995.

190. Ramírez-Vélez R et al. Ideal Cardiovascular Health and Incident Cardiovascular Disease Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2018;93(11):1589–99.

191. Salim S. Virani et al. on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139–596.

192. Gaye B, Tajeu GS, Vasan RS, Lassale C, Allen NB, Singh-Manoux A, et al. Association of changes in cardiovascular health metrics and risk of subsequentcardiovascular disease and mortality. J Am Heart Assoc. 2020;9(19).

193. Guo L, Zhang S. Association between ideal cardiovascular health metrics and risk of cardiovascular events or mortality: A meta-analysis of prospective studies. Clin Cardiol. 2017;40(12):1339–46.

194. Akbartabartoori M, Lean MEJ, Hankey CR. Smoking combined with overweight or obesity markedly elevates cardiovascular risk factors. Eur J Prev Cardiol. 2006;13(6):938–46.

195. Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. Am J Prev Cardiol. 2021;5(January):100149.

196. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. Diabetol Metab Syndr. 2019;11(74):1–15.

197. Iqbal J, Al Qarni A, Hawwari A, Alghanem AF, Ahmed G. Metabolic Syndrome, Dyslipidemia and Regulation of Lipoprotein Metabolism. Curr Diabetes Rev. 2017;14(5):427–33.

198. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from framingham heart study. Rev Esp Cardiol. 2008;61(3):299–310.

199. Nie F, Wang Z, Zeng Q, Guan H, Yang J, Luo P, et al. Health behaviors and metabolic risk factors are associated with dyslipidemia in ethnic Miao Chinese adults: the China multi-ethnic cohort study. BMC Public Health. 2021;21(1):1–14.

200. Geovanini GR, Lorenzi-Filho G, de Paula LK, Oliveira CM, de Oliveira Alvim R, Beijamini F, et al. Poor sleep quality and lipid profile in a rural cohort (The Baependi Heart Study). Sleep Med. 2019;57:30–5.

201. Lauderdale DS, Knutson KL, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index. Am J Epidemiol. 2009;170(7):805–13.

202. Beccuti, Guglielmo; Pannain S. Sleep and Obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011;14(4):402–12.

203. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. Sleep. 2007;30(2):219–23.

204. Petrov MER, Kim Y, Lauderdale D, Lewis CE, Reis JP, Carnethon MR, et al. Longitudinal associations between objective sleep and lipids: The CARDIA study. Sleep. 2013;36(11):1587–95.

205. Ekstedt M, Åkerstedt T, Söderström M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure. Psychosom Med. 2004;66(6):925–31.

206. M Dobiásová JF. The new atherogenic plasma index reflects the triglyceride and HDL-cholesterol ratio, the lipoprotein particle size and the cholesterol esterification rate: changes during lipanor therapy. Vnitr Lek. 2000;46(3):152–6.

207. Płaczkowska S, Sołkiewicz K, Bednarz-Misa I, Kratz EM. Atherogenic Plasma Index or Non-High-Density Lipoproteins as Markers Best Reflecting Age-Related High Concentrations of Small Dense Low-Density Lipoproteins. Int J Mol Sci. 2022;23(9).

208. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. Arch Med Res. 2019;50(5):285–94.

209. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate inapob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). Clin Biochem. 2001;34(7):583–8.

210. National Cholesterol Education Program (U.S.). Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III): Final Report. 2nd ed. The Program, editor. JAMA. 2002.

211. Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S, Delhi N, Delhi N, et al. ATHEROGENIC INDEX OF PLASMA, CASTELLI RISK INDEX AND ATHEROGENIC COEFFICIENT- NEW PARAMETERS IN ASSESSING CARDIOVASCULAR RISK. Int J Pharm Biol Sci. 2013;3(3):359–64.

212. Bo MS, Cheah WL, Lwin S, Moe Nwe T, Win TT, Aung M. Understanding the Relationship between Atherogenic Index of Plasma and Cardiovascular Disease Risk Factors among Staff of an University in Malaysia. J Nutr Metab. 2018;2018(Article ID 7027624):6 pages.

213. DeFronzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: a complex metabolic web. J Cardiovasc Pharmacol. 1992;20(11):S1–16.

214. Yuta Suzuki 1 2, Hidehiro Kaneko 1 3, Yuichiro Yano 4 5, Akira Okada 6, Hidetaka

Itoh 1, Satoshi Matsuoka 1 7, Katsuhito Fujiu 1 3, Nobuaki Michihata 8, Taisuke Jo 8, Norifumi Takeda 1, Hiroyuki Morita 1, Atsuhiko Matsunaga 2, Koichi Node 9, John W McEvoy IK 1. Association of Cardiovascular Health Metrics with Risk of Transition to Hypertension in Non-Hypertensive Young Adults. Am J Hypertens. 2022;25(hpac057).

215. Van Dijk S, Van den Meiracker A, Van der Cammen T, Mattace Raso F, Van der Velde N. Central but not peripheral fat mass percentage is associated with blood pressure components in the elderly. Age Ageing. 2012;41(4):534–40.

216. Kang NL. Association between obesity and blood pressure in common korean people. Vasc Health Risk Manag. 2021;17:371–7.

217. Maclagan LC, Tu J V. Using the concept of ideal cardiovascular health to measure population health: A review. Curr Opin Cardiol. 2015;30(5):518–24.

218. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1318–27.

219. Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Laitinen TT, Pahkala K, Mikkilä V, et al. Prospective relationship of change in ideal cardiovascular health status and arterial stiffness: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. J Am Heart Assoc. 2014;3(2):1–11.

220. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Cardiovascular health and arterial stiffness: The Maine-Syracuse Longitudinal Study. J Hum Hypertens. 2014;28(7):444–9.

221. Rossman MJ, LaRocca TJ, Martens CR, Seals DR. Healthy lifestyle-based approaches for successful vascular aging. J Appl Physiol. 2018;125(6):1888–900.

222. LaRocca TJ, Martens CR, Seals DR. Nutrition and other lifestyle influences on arterial aging. Ageing Res Rev. 2017;39:106–19.

223. Ne JYA, Cai TY, Celermajer DS, Caterson ID, Gill T, Lee CMY, et al. Obesity, arterial function and arterial structure – a systematic review and meta-analysis. Obes Sci Pract. 2017;3(2):171–84.

224. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. Int J Cardiovasc Imaging. 2010;26(6):631–40.

225. D´el-Rei J, Cunha MR, Mattos S de S, Marques BC, de Menezes VP, Cunha AR, et al. Microvascular reactivity in hypertensive patients with high body adiposity. Arq Bras Cardiol. 2020;115(5):896–904.

226. Suboc TMB, Dharmashankar K, Wang J, Ying R, Couillard AB, Tanner MJ, et al. Moderate obesity and endothelial dysfunction in humans: influence of gender and systemic inflammation. Physiol Rep. 2013;1(3):1–10.

227. Emdin M, Gastaldelli A, Muscelli E, Macerata A, Natali A, Camastra S, et al.

Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: Effects of weight loss. Circulation. 2001;103(4):513–9.

228. Taurio J, Hautaniemi E, Koskela JK, Eräranta A, Hämäläinen M, Tikkakoski A, et al. The characteristics of elevated blood pressure in abdominal obesity correspond to primary hypertension : a cross-sectional study. Res Sq. 2022;(PPR536936):1–20.

229. Oliveira C, Silveira EA, Rosa L, Santos A, Rodrigues AP, Mendonca¸ C, et al. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. J Obes. 2020;2020.

230. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. Cell Metab. 2016;23(4):591–601.

231. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. Vol. 22, Obesity. 2014.

232. Gilardini L, Redaelli G, Croci M, Conti A, Pasqualinotto L, Invitti C. Effect of a modest weight loss in normalizing blood pressure in obese subjects on antihypertensive drugs. Obes Facts. 2016;9(4):251–8.

233. Zhang X, Imperatore G, Thomas W, Cheng YJ, Lobelo F, Norris K, et al. Effect of lifestyle interventions on glucose regulation among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2017;123:149–64.

234. Gaye B, Tafflet M, Arveiler D, Montaye M, Wagner A, Ruidavets JB, et al. Ideal cardiovascular health and incident cardiovascular disease: Heterogeneity across event subtypes and mediating effect of blood biomarkers: The prime study. J Am Heart Assoc. 2017;6(10).

235. Gibbs BB, King WC, Belle SH, Jakicic JM. Six-month changes in ideal cardiovascular health vs. Framingham 10-year coronary heart disease risk among young adults enrolled in a weight loss intervention. Prev Med (Baltim). 2016;86:123–9.

236. Heffron SP, Parham JS, Pendse J. Treatment of obesity in mitigating metabolic risk Sean. Circ Res. 2021;126(11):1646–65.

237. Schillaci G, Pasqualini L, Vaudo G, Lupattelli G, Pirro M, Gemelli F, et al. Effect of body weight changes on 24-hour blood pressure and left ventricular mass in hypertension: A 4-year follow-up. Am J Hypertens. 2003;16(8):634–9.

238. Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hypertension. 2016;67(4):733–9.

239. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2013;7(4):304–83.

240. Bauman V, Ariel-Donges AH, Gordon EL, Daniels MJ, Xu D, Ross KM, et al. Effect of dose of behavioral weight loss treatment on glycemic control in adults with prediabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2019;7(1):1–9.
241. Joris PJ, Zeegers MP, Mensink RP. Weight loss improves fasting flow-mediated vasodilation in adults: A meta-analysis of intervention studies. Atherosclerosis. 2015;239(1):21–30.

242. Samanta Mattos, Michelle Rabello da Cunha, Maria Inês Barreto Silva, Fabiano Serfaty, Mika P. Tarvainen, Márcia Regina Simas Torres Klein MFN. Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: a systematic review. Clin Nutr. 2022;1–10.

APÊNDICE A – Artigos publicados e submetidos

Artery Research
Vol. 26(3); September (2020), pp. 154–160
DOI: https://doi.org/10.2991/artres.k.200731.001; ISSN 1872-9312; eISSN 1876-4401
https://www.atlantis-press.com/journals/artres

Research Article

Effects of Weight Loss on Vascular Function in Obese Individuals with Poor Cardiovascular Health: Design and Research Protocol of an Interventional Clinical Trial

Michelle Rabello Cunha[1], Samanta Souza Mattos[1], Marcia Regina Simas Torres Klein[2], Wille Oigman[1], Mario Fritsch Neves[1,*]

[1]*Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Ave. Vinte e Oito de Setembro, 77 room 329, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20551-030, Brazil*
[2]*Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro, Rua São Francisco Xavier, 524, Pavilhão João Lyra Filho, 12th floor, room 12026D, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ 20550-900, Brazil*

ARTICLE INFO

Article History

Received 22 December 2019
Accepted 23 July 2020

Keywords

Obesity
weight loss
cardiovascular disease
arterial stiffness
endothelial function
obstructive sleep apnea

ABSTRACT

Introduction: Excessive adipose tissue is associated with adverse metabolic effects and is an important risk factor for chronic diseases. According to the American Heart Association, most cardiovascular events can be prevented by adhering to healthy practices, reflecting cardiovascular health as poor, intermediate, and good.

Objective: To evaluate the effect of weight loss on vascular function, metabolic profile and inflammatory markers of obese subjects with poor cardiovascular health.

Methods: Obese individuals, both sexes, aged 40–70 years, will be instructed to follow a hypocaloric diet (−800 Kcal/day) for 16 weeks. Before and after intervention, participants will undergo clinical, nutritional (anthropometry and dual energy X-ray absorptiometry), biochemical, vascular and sleep evaluation. Patients will be submitted to sympathetic tone assessment using a frequency meter Polar® RS800 (Polar Electro OY, Kempele, Finland), oscillometric pulse wave analysis by Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Germany), post-occlusive microvascular reactivity by laser speckle contrast imaging, carotid ultrasound and degree of obstructive sleep apnea through the home polysomnography device (WatchPAT 200®). Serum levels of leptin, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein will be determined. Participants will be stratified in two groups according to cardiovascular health (poor vs. intermediate/ideal). Cardiovascular health is said to be ideal by the presence of optimal health behaviors (non-smokers, adequate body mass index, physical activity level and healthy eating pattern) and health factors (blood pressure, total cholesterol and blood glucose). Ideal cardiovascular health is considered for those with five or more metrics within this qualification, intermediate for presence of three or four metrics and poor for two or less metrics.

© 2020 *Association for Research into Arterial Structure and Physiology*. Publishing services by Atlantis Press International B.V.
This is an open access article distributed under the CC BY-NC 4.0 license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

APÊNDICE A – Artigos publicados e submetidos

Original Article

Microvascular Reactivity in Hypertensive Patients with High Body Adiposity

Jenifer d´El-Rei,[1] Michelle Rabello Cunha,[1] Samanta de Souza Mattos,[1] Bianca Cristina Marques,[1] Viviane Prangiel de Menezes,[1] Ana Rosa Cunha,[1] Érica Monteiro França,[1] Wille Oigman,[1] Mario Fritsch Neves[1]

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica,[1] Rio de Janeiro, RJ - Brazil

Abstract

Background: Several anthropometric indexes have been proposed to determine the association between overweight and cardiovascular risk factors.

Objective: To evaluate the relationship between body adiposity and microvascular reactivity in hypertensive patients under antihypertensive therapy.

Methods: Treated hypertensive patients aged 40 to 70 were submitted to evaluation of anthropometric indexes: conicity (CI), body adiposity (BAI), visceral adiposity (VAI) and waist-to-height ratio (WHtR). Participants were divided by the terciles of fat percentage (%F) obtained by bioelectrical impedance. The patients underwent microvascular reactivity test (Laser Speckle Contrast Image) and pulse wave velocity (PWV) measurement. The p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The variation of the area under the curve (AUC) of the skin perfusion was lower in the upper tercile (97±57% vs. 67±36%; p=0.027). %F showed significant correlation with WHtR (r=0.77; p<0.001), VAI (r=0.41; p=0.018), CI (r=0.60; p<0.001), BAI (r=0.65; p<0.001) in men and only with WHtR (r=0.55; p<0.001) and BAI (r=0.60; p<0.001) in women. In linear regression, AUC was independently associated with %F (β=-3.15; p=0.04) in women and with blood glucose (β=-1.15; p=0.02) in men. There was no difference in PWV measurements.

Conclusion: Anthropometric indices were more associated with %F in men. Higher body adiposity was associated with lower microvascular reactivity, which was more evident in women. There was no difference in arterial stiffness, which may have been influenced by antihypertensive treatment. (Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5):896-904)

Keywords: Hypertension/drug effects; Adiposity; Endothelium; Capillary Permeability.

Introduction

The World Health Organization (WHO) considers obesity a major public health problem worldwide. In Brazil, obesity is growing increasingly, and epidemiological evidence shows that more than 50% of the population is overweight and obese.[1,2]

Correct diagnosis of obesity or overweight requires some ways of quantifying body composition. Imaging techniques are alternatives that offer greater precision in the assessment of fat accumulation, but the simplicity of use emphasizes anthropometric methods as good tools for body fat assessment. Several anthropometric indices have been proposed to determine the association between overweight and cardiovascular risk factors.[3]

Mailing Address: Mario Fritsch Neves •
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Clínica Médica
Av. 28 de Setembro, 77. Postal Code 20551-030, Rio de Janeiro, RJ – Brazil
E-mail: mariofneves@gmail.com
Manuscript received June 10, 2019, revised manuscript September 13, 2019, accepted October 29, 2019

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20190364

Body mass index (BMI) is the most widely reported indicator in studies, but it does not correlate with body fat distribution. Waist circumference (WC) and waist-hip ratio (WHR) measurements are the most commonly used markers for central distribution of adipose tissue. Other indicators that have been showing strong correlation with cardiovascular risk factors are: conicity index (CI), waist-to-height ratio (WHtR) and, more recently, body adiposity (BAI) and visceral (VAI) indices.[3]

In obesity, perivascular adipose tissue promotes inflammation and induces vascular dysfunction through increased secretion of vasoconstriction factors, such as the main components of the renin-angiotensin system and proinflammatory adipokines, which are important contributors to endothelial activation and vascular inflammation.[4]

In clinical practice, it is essential to identify parameters that may reflect the distribution of adipose tissue (visceral or subcutaneous) more accurately and feasibly, and its relationship with metabolic and inflammatory changes that lead to impaired vascular health and, consequently, increase cardiovascular risk. Thus, this study aimed to evaluate the relationship between body adiposity and microvascular reactivity in hypertensive patients under

APÊNDICE A – Artigos publicados e submetidos

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/clnu

Meta-analyses

Effects of weight loss through lifestyle changes on heart rate variability in overweight and obese patients: A systematic review

Samanta Mattos [a], Michelle Rabello da Cunha [a], Maria Inês Barreto Silva [b, c], Fabiano Serfaty [a], Mika P. Tarvainen [d, e], Márcia Regina Simas Torres Klein [b], Mario Fritsch Neves [a, *]

[a] Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[b] Department of Applied Nutrition, Nutrition Institute, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[c] Department of Applied Nutrition, Nutrition School, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil
[d] Department of Applied Physics, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland
[e] Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 27 June 2022
Accepted 16 September 2022

Keywords:
Overweight
Obesity
Weight loss
Heart rate variability
Autonomic nervous system

SUMMARY

Background & aims: The effects of calorie restriction and physical activity on autonomic regulation and cardiac vagal control in overweight and obese individuals remain inconsistent. Thus, this systematic review aimed to evaluate the weight loss effects through lifestyle changes on heart rate variability (HRV) markers in overweight and obese subjects.
Methods: A systematic search for studies published up to November 2021 was conducted in MEDLINE, Embase, EBSCO host and VHL REGIONAL/LILACS. The main outcomes were changes in HRV indices from pre- and post-nutritional intervention and exercise in overweight and obese individuals. This review was registered in PROSPERO: CRD42021274467.
Results: The literature search retrieved 959 articles, of which 12 were included in this review. The intervention in nine studies was diet only, in two studies was diet and exercise, and in one study diet was compared to diet and exercise. The weight loss was greater than 10% in four studies and between 5 and 10% in three studies. Most of the studies revealed that weight loss through lifestyle changes seems to promote beneficial effects on HRV, restoring sympathovagal balance by increasing parasympathetic activity and reducing sympathetic activation.
Conclusion: This systematic review exhibited the beneficial effects of weight loss through lifestyle changes on cardiac autonomic control in overweight and obese individuals. Future investigations need standardization of HRV indices for better interpretation of autonomic function in different clinical situations.
© 2022 Elsevier Ltd and European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. All rights reserved.

APÊNDICE A – Artigos publicados e submetidos

Artigo submetido em 03 de agosto de 2022

Respiratory Medicine and Research

Arterial stiffness associated with sympathetic hyperactivity in obese individuals with moderate to severe obstructive sleep apnea

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Arterial stiffness associated with sympathetic hyperactivity in obese individuals with moderate to severe obstructive sleep apnea
Short Title:	Arterial stiffness in obese with obstructive slepp apnea
Article Type:	Original article
Keywords:	Obstructive sleep apnea; Obesity; Cardiovascular diseases; Autonomic nervous system; Vascular Stiffness
Corresponding Author:	Mario Fritsch Neves, M.D., Ph.D. State University of Rio de Janeiro Biomedical Centre Rio de Janeiro, RJ BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	State University of Rio de Janeiro Biomedical Centre
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Samanta MATTOS
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Samanta MATTOS
	Michelle Rabello Cunha
	Márcia R.S.T. KLEIN
	Mario Fritsch Neves, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	

APÊNDICE A – Artigos publicados e submetidos

Artigo submetido em 16 de outubro de 2022

High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention

Early vascular aging in obese individuals with low cardiovascular health

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:		
Full Title:	Early vascular aging in obese individuals with low cardiovascular health	
Article Type:	Original article	
Funding Information:	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro	Prof Mario Fritsch Neves
	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Prof Mario Fritsch Neves
Abstract:	Background: The American Heart Association updated the original recommendations for cardiovascular health (CVH) promotion, defining the Life's Essential 8 (L8). The aim of this cross-sectional study was to compare vascular function, central hemodynamics and autonomic modulation in obese individuals with low and moderate CVH-L8. Methods: Both sexes, aged 40-70 years and Body Mass Index ≥30 and <40kg/m2, were submitted to anthropometric and biochemical evaluation, assessment of heart rate variability, endothelial function by flow-mediated dilatation (FMD) and central parameters by oscillometry. The CVH-L8 score was determined using the eight metrics defined in the new classification. Results: Patients (n=82) were divided according to CVH-L8 classification: moderate group (score CVH-L8 ≥ 50 ≤ 79 points, n=47) and low group (score CVH-L8 ≤ 49 points, n=35). Peripheral (119±10 vs 125±15 mmHg, p=0.048) and central (111±10 vs 118±15 mmHg; p=0.016) systolic blood pressures and pulse wave velocity (PWV) adequacy (-0.08±0.34 vs 0.15±0.42m/s, p=0.008) were significantly higher in low CVH-L8 group. Brachial FMD (9.24±5.41 vs 6.79±4.74%, p=0.043) were lower in this same group. Only in the low CVH-L8 group low frequency/high frequency (LF/HF) ratio was significantly correlated with PWV (r=0.338, p=0.047) and atherogenic index of plasma with Framingham risk score (r=0.446, p=0.008), even after adjustment for age and sex. Conclusion: In this sample of obese individuals, low CVH-L8 was associated with higher peripheral and central blood pressures, and evidence of early vascular aging with arterial stiffness and endothelial dysfunction.	
Corresponding Author:	Mario Fritsch Neves, MD, PhD Universidade do Estado do Rio de Janeiro BRAZIL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Michelle Rabello Cunha, MSc	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Michelle Rabello Cunha, MSc	
	Samanta Mattos	
	Marcia Regina Simas Torres Klein	
	Mario Fritsch Neves, MD, PhD	

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DO EFEITO DA PERDA PONDERAL SOBRE A FUNÇÃO VASCULAR

Instituição: Departamento de Clínica Médica
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
Endereço: Av. Boulevard 28 de setembro, 77 – sala 329 – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Vila Isabel
Telefone: (21) 2868-8484
Pesquisadores: Michelle Rabello da Cunha, Samanta de Souza Mattos, Marcia Simas Torres Klein, Mario Fritsch Toros Neves

Você está sendo convidado para participar de um estudo de pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que você compreenda por que a pesquisa está sendo feita, quais as etapas do estudo, possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode haver. Leia com calma as informações abaixo e esclareça todas as dúvidas que tiver. Se depois de ler e compreender todas as informações, você decidir participar, favor assinar o termo de consentimento no local indicado. Você receberá uma cópia deste documento de consentimento.

Por que esta pesquisa está sendo feita? A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Esse aumento no número de casos é alarmante uma vez que está associada a diversas alterações metabólicas como diabetes, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares. Dessa forma, é de grande importância a promoção da perda de peso, com melhora da qualidade de vida e saúde nesses pacientes com obesidade.

Como será a pesquisa? Você se compromete a participar das 5 visitas, previamente agendadas, conforme sua disponibilidade e da equipe que lhe acompanha, dos procedimento a serem realizados e explicados a você neste termo e antes da assinatura dele, assim como com o compromisso de seguir as orientações nutricionais que serão dadas para o período de 16 semanas (4 meses de acompanhamento nutricional). A equipe se encontra a disposição para quaisquer dúvidas.

Quais exames serão realizados? Mobil-O-Graph: neste aparelho, será posicionado um manguito semelhante a um aparelho de pressão, no braço direito, quando estiver deitado após um período de repouso. O resultado desde exame informa o grau de rigidez da parede dos vasos sanguíneos, a pressão arterial central (que sai do coração) e a idade dos vasos. Quanto mais rígido e maior a pressão central, mais "doente" o vaso. DEXA: Neste exame será avaliada a gordura corporal, massa muscular e óssea. O paciente ficará deixado em uma maca, enquanto o aparelho realiza a análise dos dados citados anteriormente. Polar: neste aparelho, será posicionado um monitor preso a um elástico na altura do coração para monitorar, durante aproximadamente de 15 minutos, os batimentos cardíacos. Pericam: um manguito será posicionado no braço e com auxílio de um laser a função endotelial também será analisada. Nenhum desses exames provoca dor, furos ou queimação da pele. Também será realizado exame de sangue na primeira e na última visitas.

Confidencialidade: você está ciente de que todos os registros médicos e materiais de pesquisa que poderiam identificá-lo(a) serão mantidos confidenciais e que não estarão disponíveis publicamente. Você compreende que se os resultados deste estudo forem publicados na literatura, a sua identidade não será revelada. Com a assinatura deste formulário, você autoriza a coleta, o relato e a transferência de seus dados pessoais e amostras dentro e fora do Brasil para fins de pesquisa médica ou saúde.

Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77 – Térreo e no telefone (21) 2868-8253.**

Nome do Paciente:_____
Assinatura do Paciente: _____ **Data**: ____/____/_____
Nome da pessoa que apresentou o TCLE: _____
Assinatura: _____ **Data**: ____/____/_____

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do efeito da perda ponderal sobre a função vascular em obesos com saúde cardiovascular ruim

Pesquisador: Michelle Rabello da Cunha

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13035419.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.414.421

Apresentação do Projeto:

A Organização Mundial de Saúde aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Esse aumento na prevalência é alarmante uma vez que a obesidade está associada a efeitos metabólicos adversos e constitui importante fator de risco para doenças crônicas, com consequentes alterações vasculares e metabólicas. Segundo a American Heart Association, a maioria dos eventos cardiovasculares pode ser evitada através da adesão a práticas saudáveis, definindo sete comportamentos e fatores de risco como métricas de saúde, refletindo a classificação de saúde cardiovascular em ruim, intermediária e boa. Este estudo apresenta como objetivo avaliar o efeito da perda ponderal na função vascular de obesos com saúde cardiovascular ruim. Trata-se de estudo prospectivo de intervenção a ser realizado na Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, no Hospital Universitário Pedro Ernesto. Serão incluídos pacientes de ambos os sexos, com idade entre 40 e 70 anos, com índice de massa corporal 30 kg/m2 e < 40 kg/m². Serão realizadas quatro visitas, sendo a V0 para triagem dos critérios de inclusão e exclusão, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, avaliação clínica, nutricional e laboratorial. Na V1 serão realizados os exames vasculares e a intervenção nutricional para perda ponderal. Neste momento os pacientes serão divididos de acordo com sua classificação em saúde

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (continuação)

cardiovascular boa/intermediária e ruim. Passadas oito semanas os pacientes retornarão para V2, para avaliação nutricional e ajuste do planejamento alimentar. Após completarem 16 semanas de intervenção nutricional para perda ponderal, retornarão para realização de todos os exames clínicos, laboratoriais, nutricionais e vasculares (V3). O presente estudo se justifica pela falta de dados na literatura e também pela importância da perda de peso em obesos com saúde cardiovascular ruim, para redução do risco de morbidade e mortalidade.

Objetivo da Pesquisa:
Avaliar o efeito da perda ponderal na função vascular de obesos com saúde cardiovascular ruim
Objetivo Secundário:
Em obesos com saúde cardiovascular ruim, avaliar os efeitos da perda ponderal sobre:• Gordura visceral e subcutânea• Pressão arterial• Parâmetros hemodinâmicos centrais• Rigidez arterial• Função endotelial• Resistência à insulina• Mecanismos inflamatórios

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Prezado pesquisador: Caracteriza-se como risco direto para os participantes da pesquisa a possibilidade de desconforto ou constrangimento no momento do preenchimento dos questionários. Os pesquisadores devem se comprometer a minimizar os riscos ou desconfortos que possam vir a ser causados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética e tendo sido avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:
Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (final)

UERJ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO

Continuação do Parecer: 3.414.421

alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1343490.pdf	29/04/2019 17:57:03		Aceito
Outros	declaracao_de_ciencia.pdf	29/04/2019 17:56:17	Michelle Rabello da Cunha	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	29/04/2019 17:54:58	Michelle Rabello da Cunha	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/04/2019 17:50:44	Michelle Rabello da Cunha	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Michelle.pdf	25/04/2019 22:51:01	Michelle Rabello da Cunha	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 26 de Junho de 2019

Assinado por:
WILLE OIGMAN
(Coordenador(a))

ANEXO B – Questionário internacional de atividade física

QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA (IPAQ) - CURTO

Nome: _____ Data: __/__/__
Idade: ____ Sexo: F ( ) M ( )
Você trabalha de forma remunerada: ( ) Sim ( ) Não
Quantas horas você trabalha por dia: ____
Quantos anos completos você estudou: _____
De forma geral sua saúde está: ( ) Excelente ( ) Muito boa ( ) Boa ( ) Regular ( ) Ruim

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**. 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.

Para responder as questões lembre-se 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

Atividades que você realiza por **pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.
Dias_____ por SEMANA ( ) Nenhuma

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? Horas___ minutos_____

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** 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 faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração **(POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA)**
Dias_____ por SEMANA ( ) Nenhuma

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderados, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia? Horas___ minutos_____

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha 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 ( ) Nenhuma
3b. Nos dias em que você caminha, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?
Horas___ minutos_____

4a. Em relação ao tempo que você gasta **sentado ao todo** no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa,visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.
Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia da semana? Horas___ minutos_____
Quanto tempo por dia você fica sentado por final de semana? Horas___ minutos_____

ANEXO C – Questionário de Frequência Alimentar

CHAMA *Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas*

Nome

Registro

DATA

INSTRUÇÕES DE PREENCHIMENTO

- Não rabisque nas áreas de respostas.
- Não rasure esta folha.
- Não use canetas que borrem o papel.
- Utilize somente caneta esferográfica de tinta azul ou preta.

Marque assim: ●

Não marque assim: ⊗ ✓ ⊙ ◐ ●

Não escreva nessa área

Preencha a quantidade e uma freqüência mais próxima do seu consumo usual no ano passado. No caso de não comer o alimento em questão, assinalar "Nunca ou quase nunca".
No exemplo, no último ano o arroz foi consumido 2 vezes por dia, sendo 3 colheres de sopa em cada refeição e feijão uma concha 3 vezes por semana.

	2 ○	3 ●	4 ○	○	●	○	○	○	○	○	○
	1 ●	2 ○	3 ○	○	○	○	○	●	○	○	○

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Arroz (colher de sopa cheia)	2 ○	3 ○	4 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Feijão (concha)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Macarrão (pegador)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Farinha de Mandioca	1 colher ○	2 colheres ○	3 colheres ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pão (1 francês ou 2 fatias)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Biscoito Doce (unidade)	1 ou 2 ○	3 a 5 ○	6 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Biscoito Salgado (unidade)	1 ou 2 ○	3 a 5 ○	6 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Bolos (fatia)	1 ○	2 ○	3 ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Polenta ou Angu	1 pedaço ○	2 pedaços ○	3 pedaços ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Batata Frita ou Chips	1 porção ○	2 porções ○	3 porções ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Batata Cozida	1 unidade ○	2 unidades ○	3 unidades ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mandioca ou Aipim	1 pedaço ○	2 pedaços ○	3 pedaços ○	○	○	○	○	○	○	○	○
Milho Verde	Anote só a freqüência			○	○	○	○	○	○	○	○
Pipoca (Saco)	Anote só a freqüência			○	○	○	○	○	○	○	○
Inhame ou Cará	1 pedaço ○	2 pedaços ○	3 pedaços ○	○	○	○	○	○	○	○	○

ANEXO C – Questionário de Frequência Alimentar (continuação)

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Lentilha, Ervilha Seca ou Grão de Bico	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Alface	2 folhas	3 a 4 folhas	5 folhas								
Couve	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Repolho	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Laranja ou Tangerina	1 média	2 médias	3 médias								
Banana	1 média	2 médias	3 médias								
Mamão (fatia) ou Papaia (1/2 unidade)	1	2									
Maçã (unidade)	1	2									
Melancia ou Melão	1 fatia	2 fatias									
Abacaxi	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Abacate	1/4 unidade	1/2 unidade	1 unidade								
Manga	1 unidade	2 unidades									
Limão	Anote só a freqüência										
Maracujá	Anote só a freqüência										
Uva	1/2 cacho	1 cacho	2 cachos								
Goiaba	1 média	2 médias	3 médias								
Pêra (unidade)	1	2									
Chicória	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Tomate (unidade)	1	2	3								
Pimentão	Anote só a freqüência										
Chuchu	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Abóbora (pedaço)	1	2	3								
Abobrinha	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Pepino (fatia)	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6								
Vagem	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Quiabo	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Cenoura	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Beterraba (fatia)	1 ou 2	3 ou 4	5								
Couve-flor (ramos)	1	2	3								
Ovos (unidade)	1	2	3								

ANEXO C – Questionário de Frequência Alimentar (continuação)

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQUÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Leite	1 copo	2 copos									
Iogurte (copo ou unidade)	1	2									
Queijo	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Requeijão	Anote só a freqüência										
Manteiga ou Margarina	Anote só a freqüência										
Vísceras, Bucho, Fígado, Coração, Etc.	Anote só a freqüência										
Bife Médio	1	2									
Carne de Porco	1 pedaço	2 pedaços									
Frango	1 pedaço	2 pedaços									
Salsicha ou Linguiça	1 média	2 média	3 médias								
Peixe Fresco (Filé ou Posta)	1 filé	2 filés									
Sardinha ou Atum (lata)	Anote só a freqüência										
1 Hambúrguer ou 4 Colheres de Carne Moída	1	2									
Pizza	1 pedaço	2 pedaços	3 pedaços								
Camarão	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Bacon ou Toucinho	Anote só a freqüência										
Alho	Anote só a freqüência										
Cebola	Anote só a freqüência										
Maionese (colher de chá)	1	2	3								
Salgadinhos, Kibe, Pastel, Etc.	1 unidade	2 unidades	3 unidades								
Sorvete (bola)	1	2	3								
Açúcar (colher de sobremesa)	1	2	3								
Caramelos ou Balas	Anote só a freqüência										

ANEXO C – Questionário de Frequência Alimentar (final)

PRODUTO	QUANTIDADE			FREQÜÊNCIA							
				mais de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5 a 6 vezes por semana	2 a 4 vezes por semana	1 vez por semana	1 a 3 vezes por mês	nunca ou quase nunca
Chocolate em Pó ou Nescau	1 colher	2 colheres	3 colheres								
Chocolate Barra (30g) ou Bombom	1 unidade	2 unidades	3 unidades								
Pudim ou Doce	1 pedaço	2 pedaços									
Refrigerantes	1 copo	2 copos	3 copos								
Café	1 xicara	2 xicaras	3 xicaras								
Suco da Fruta ou da Polpa	1 copo	2 copos	3 copos								
Mate	1 copo	2 copos	3 copos								
Vinho	1 copo	2 copos	3 copos								
Cerveja (copo)	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6								
Outras Bebidas Alcoólicas	1 dose	2 doses	3 doses								
Carnes ou Peixes conservados em sal: bacalhau, carne seca, etc.				Anote só a freqüência							
Alimentos enlatados: ervilha, azeitona, palmito, etc.				Anote só a freqüência							
Frios como mortadela, salame, presuntada				Anote só a freqüência							
Churrasco				Anote só a freqüência							

01. Utiliza com maior freqüência:

Manteiga — Margarina — Ambas — Não utiliza

02. Se utiliza margarina, ela é light?

Não — Sim — Não Sei — Não utiliza

03. Utiliza com maior freqüência:

Leite desnatado — Leite semidesnatado — Leite integral — Não utiliza

04. Utiliza com maior freqüência, Queijo, Requeijão ou Iogurte:

Diet / Light — Normal — Ambos — Não utiliza

05. Utiliza com maior freqüência Refrigerante:

Diet / Light — Normal — Ambos — Não utiliza

06. Com que freqüencia coloca sal no prato de comida?

Nunca — Prova e coloca, se necessário — Quase sempre

07. Com que freqüência retira pele do frango ou gordura da carne?

Nunca — Algumas vezes — Na maioria das vezes — Sempre

08. Utiliza adoçante em café, chá, sucos, etc?

Nunca — Algumas vezes — Na maioria das vezes — Sempre

ANEXO D – Critério de pontuação do Padrão Dietético Mediterrâneo para Americanos (MEPA)

Table C. Scoring criteria for the Mediterranean Eating Pattern for Americans [12]			
Screener Item	Question	Scoring Criteria	Score
Olive oil	How much olive oil do you consume per day (including that used in frying, meals eaten away from home, salads, etc)?	≥2 servings of olive oil per day	1: If scoring condition met 0: If scoring condition not met (Range: 0-16)
Green leafy vegetables	How many servings of green leafy vegetables do you consume per day?	≥7 servings of green leafy vegetables per week	
Other vegetables	How many servings of other vegetables do you consume per day?	≥2 servings of other vegetables per day	
Berries	How many servings of berries do you consume per week?	≥2 servings of berries per week	
Other fruit	How many servings of other fruit do you consume per week?	≥1 serving of other fruit per day	
Meat	How many servings of red meat, hamburger, bacon or sausage do you consume per week?	≤3 servings of red meat, hamburger, bacon or sausage per week	
Fish	How many servings of fish or shellfish/seafood do you consume per week?	≥1 serving of fish per week	
Chicken	How many servings of chicken do you consume per week?	≤5 servings of chicken per week	
Cheese	How many servings of full fat or regular cheese or cream cheese do you consume per week?	≤4 servings of full fat or regular cheese or cream cheese per week	
Butter/cream	How many servings of butter or cream do you consume per week?	≤5 servings of butter or cream per week	
Beans	How many servings of beans do you consume per week?	≥3 servings of beans per week	
Whole grains	How many servings of whole grains do you consume per day?	≥3 servings of whole grains per day	
Sweets and Pastries	How many servings of commercial sweets, candy bars, pastries, cookies, or cakes do you consume per week?	≤4 servings of commercial sweets, candy bars, pastries, cookies, or cakes per week	
Nuts	How many servings of nuts do you consume per week?	≥4 servings of nuts per week	
Fast food	How many times per week do you consume meals from fast food restaurants?	≤ 1 meal at a fast food restaurant per week	
Alcohol	How much alcohol do you drink per week?	>0 or ≤2 servings of alcohol per day for men and >0 or ≤1 servings of alcohol per day for women	