



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA



CLEYTON OLIVEIRA BEZERRA

Avaliação da Obesidade como Fator de risco para
Insuficiência cardíaca: *Overview* de Revisões Sistemáticas

JOÃO PESSOA – PB

Novembro/2021

CLEYTON OLIVEIRA BEZERRA

**Avaliação da Obesidade como fator de risco para
Insuficiência cardíaca: *Overview* de Revisões Sistemáticas**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.**

Orientadora: Prof^a. Dra. Thais Teles de Souza

Coorientadora: Prof^a. Dra. Walleri Christini
Torelli Reis

JOÃO PESSOA – PB

Novembro/2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

B574a Bezerra, Cleyton Oliveira.

Avaliação da Obesidade como fator de risco para
Insuficiência cardíaca : Overview de Revisões
Sistemáticas / Cleyton Oliveira Bezerra. - João Pessoa,
2021.

53 f. : il.

Orientação: Thais Teles de Souza.

Coorientação: Walleri Christini Torelli Reis.

TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Obesidade. 3. Paradoxo
da
obesidade. I. Souza, Thais Teles de. II. Reis, Walleri
Christini Torelli. III. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.12-008.46

CLEYTON OLIVEIRA BEZERRA

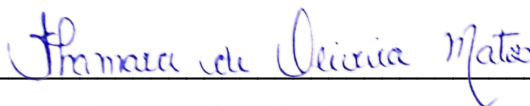
**Avaliação da Obesidade como fator de risco para
Insuficiência cardíaca: *Overview* de Revisões Sistemáticas**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação em Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade
Federal da Paraíba, como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

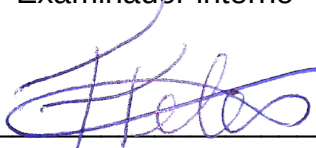
Aprovado em: 26 de novembro de 2021.



Prof. Dr^a. Aline de Fátima Bonetti
Examinador externo – (UFPR)



Thamara de Oliveira Matos
Examinador interno



Prof.^a Dr.^a Thais Teles de Souza
Orientadora

AGRADECIMENTO

Em primeiro lugar, a Deus, pela minha vida, e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados não somente ao longo da realização do curso e deste trabalho, mas sobretudo em todos os momentos da minha vida. A Nossa Senhora, pela sua Divina Providência, por sempre me guiar, iluminar e abençoar essa caminhada.

Agradeço a minha família, em especial, minha mãe Rozenilda, pelo apoio, incentivo nas horas difíceis, de desânimo e cansaço. Ao meu pai que apesar de todas as inúmeras dificuldades me fortaleceu, me incentivou e fez todo o possível para me proporcionar condições de concluir o curso. Agradeço ao meu irmão Cleyson, que nos momentos de minha ausência, dedicados ao estudo superior, sempre entendeu que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente. Agradeço ainda a minha prima Maria da Guia, que durante alguns dos piores momentos da minha vida se prontificou a ajudar e fortalecer minha família nesses momentos difíceis. Por último, gostaria de agradecer a minha avó Maria, que infelizmente não está mais entre nós, mas que sempre me dedicou todo amor, carinho e confiança, e tenho certeza que lá do céu está olhando por mim e se orgulhando por mais essa conquista.

Agradeço de forma muito especial a minha namorada Thamires, que jamais me negou apoio, carinho e incentivo. Obrigado meu amor, por aguentar tantas crises de estresse e ansiedade. Sem você do meu lado esse trabalho não seria possível. Você foi fundamental para estar onde eu cheguei. Agradeço ainda pela sua enorme fé, que com certeza fez toda a diferença nesses momentos tão difíceis que enfrentamos.

Agradeço a toda minha turma de Farmácia 2016.1, por todas as barreiras superadas. Agradeço a meus amigos mais próximos pela ótima convivência e companheirismo durante esses 5 anos de Farmácia e, tenho certeza, para toda a vida. Em especial quero mencionar todos os amigos do “Amém” onde depositei grande admiração e carinho, Camila Maciel, Carlos Eduardo, Daniel Bezerra, Géssyca Núcia, Livia Queiroz, Luanna Lima, Ríckya Caroline e Thaíse Caroline, por todo companheirismo e risadas, pela amizade sincera e verdadeira, e por me aturar esses anos e quantos mais virão pela frente, com certeza sem vocês essa caminhada seria muito mais árdua e difícil. Agradeço também ao meu grande irmão Rafael Marinho,

por toda sua fiel e sincera amizade, você além de grande amigo é parte fundamental nesse trabalho.

Além desses, a alguns amigos que a UFPB me deu, por isso queria lembrar o nome de algumas das pessoas que foram fundamentais para mim em algum momento da minha graduação, em especial, meus companheiros nos laboratórios de pesquisa que tive o prazer de participar, Gleice Rayanne, Indyra Figueiredo, Pedro Moura, Rafael Marinho, Rayane Fernandes, Thayná Moura e Sarah Rebeca, orientados pela professora Dr^a. Fabiana Cavalcante, a quem agradeço pela oportunidade e por toda dedicação, agradeço a todos os demais que compõe o Laboratório de Farmacologia Funcional. Agradeço ainda ao Laboratório de Psicofarmacologia, aos meus companheiros Ryta de Kássia e Kimberly Stefanny, orientados pela professora Dr^a. Adriana Maria Fernandes De Oliveira Golzio e pelo professor Dr. Sócrates Golzio, aos quais agradeço a orientação, apoio e confiança ao me proporcionar a oportunidade de desenvolver os projetos propostos, além de todo carinho e aprendizado compartilhados.

Agradeço a todos da equipe de Cuidados Farmacêuticos, pela enorme família, pela união, apoio e constantes aprendizados. Quero agradecer muito a professora Thaís Teles de Souza, por toda orientação, pela confiança, pela oportunidade e apoio na elaboração deste trabalho, por ser essa pessoa humilde e que nos inspira com o amor pelo que faz, pelo carinho com os pacientes e todos os alunos. Em especial, queria agradecer a minha coorientadora Wálleri Reis por ter me acolhido e ter me ajudado no momento mais difícil na minha vida, obrigado pelo apoio a minha família. Mais do que uma professora, você é uma amiga que quero contar pelo resto da minha vida. Obrigado por pensar e se importar com cada um dos seus alunos, por desempenhar de maneira tão espetacular essa linda profissão.

Agradeço a banca examinadora, a Prof. Dr^a. Aline de Fátima Bonetti e ao Dr. Alan Lúcio Alves Inácio Júnior, por aceitar o convite e pela disponibilidade.

A Universidade Federal da Paraíba, pela oportunidade de fazer o curso, seu corpo docente, direção e administração que contribuíram em minha formação

profissional e pessoal. Em especial aos docentes do Departamento de Ciências Farmacêuticas, pela elevada qualidade no ensino público e gratuito.

Ao SUS, dedico este trabalho a todos os profissionais, que mesmo frente a todos os ataques, lutam pelo direito a saúde universal, integral, equânime e de qualidade. Agradeço pela oportunidade que me foi confiada por Deus, através dos ótimos profissionais que prestam seus serviços no enfrentamento da pandemia da COVID-19, sem vocês eu não estaria aqui tendo a oportunidade de concluir o curso e me tornar mais um companheiro nessa luta incessante e constante.

Dedico este trabalho aos meus pais, Cleómenes e Rozenilda, ao meu irmão Cleyson e a minha avó Maria (in memoriam) por todo amor e dedicação durante toda minha vida e por nunca terem medido esforços para me proporcionar sempre o melhor

Bezerra, C. O. Avaliação da Obesidade como fator de risco para Insuficiência cardíaca: Overview de Revisões Sistemáticas. João Pessoa, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é um problema de saúde pública, definida como uma síndrome clínica complexa em que o coração é incapaz de bombear sangue suficiente para atender as necessidades metabólicas tissulares, ou o faz sob elevadas pressões de enchimento. Essa síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais. A IC é a via comum das doenças cardiovasculares, sendo a principal causa de morbimortalidade no Brasil. A população com sobrepeso e obesidade possuem risco aumentado de mortalidade por diversas doenças cardiovasculares, incluindo a IC, podendo inclusive estarem relacionados ao desenvolvimento e agravamento dessas condições clínicas. Entretanto alguns estudos apontam para a existência de um “paradoxo da obesidade” no qual poderia haver um efeito protetor no risco relativo de morte por IC nessas populações com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo investigar a obesidade como fator de risco para IC. Para isso, foi realizado um *overview* de revisões sistemáticas, pela seleção de artigos das seguintes bases de dados: “Pubmed”, “Scopus” e “SciElo”, utilizando os seguintes descritores, em português e inglês, de acordo com a estratégia de busca: (“systematic review” OR “revisão sistemática” OR “meta-analysis” OR metanalysis OR “meta-análise” OR meta-analysis) AND (“Cardiac insufficiency” OR “Heart Failure” OR “Heart Decompensation” OR “Insuficiência Cardíaca” OR “Descompensação Cardíaca” OR “Falência Cardíaca” OR “Insuficiencia cardíaca”) AND (Obesity OR Obesidad OR Obesidade)). Os operadores booleanos “OR” e “AND” foram utilizados na estratégia de busca. Foram encontrados 615 artigos provenientes dessa pesquisa inicial, permanecendo 59 artigos para leitura do texto integral, dos quais 22 artigos foram incluídos para extração de dados mediante os critérios de inclusão predefinidos. Destes 22 estudos, 73% eram meta-análises e 64% dos estudos eram de alta qualidade metodológica de acordo com o instrumento AMSTAR-2. Corroborando com os fatos já apontados na literatura, o sobrepeso e obesidade demonstraram íntima relação com o surgimento e aumento da mortalidade por IC, inclusive foram encontrados estudos que apontavam uma interferência gênica nessa relação. Nos estudos que relatavam o paradoxo da obesidade, os resultados apontavam para uma proteção momentânea do risco de mortalidade. Entretanto, se faz necessário novos estudos com melhor qualidade metodológica para fornecer uma evidência mais robusta sobre os reais benefícios do sobrepeso e obesidade em pacientes com IC.

Palavras-Chave: Insuficiência cardíaca, Obesidade; paradoxo da obesidade

ABSTRACT

Heart failure is a public health problem, defined as a complex clinical syndrome in which the heart is unable to pump enough blood to meet tissue metabolic needs, or does so under high filling pressures. This syndrome can be caused by structural or functional alterations. The HF is the common pathway of cardiovascular diseases, being the main cause of morbimortality in Brazil. The overweight and obese population has an increased risk of mortality from several cardiovascular diseases, including HF, and may even be related to the development and aggravation of these clinical conditions. However, some studies point to the existence of an "obesity paradox" where there could be a protective effect on the relative risk of death by HF in these populations with high BMI. In this way, the present study aimed to investigate obesity as a risk factor for heart failure. For this, an overview of systematic reviews was carried out by selecting articles from the following databases: "Pubmed", "Scopus" and "SciElo", using the following descriptors, in Portuguese and English, according to the search strategy: (("systematic review" OR "revisão sistemática" OR "meta-analysis" OR meta-analysis OR "meta-análise" OR meta-analysis) AND ("Cardiac insufficiency" OR "Heart Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Insuficiência Cardíaca" OR "Descompensação Cardíaca" OR "Falência Cardíaca" OR "Insuficiencia cardíaca") AND (Obesity OR Obesidad OR Obesidade)). The Boolean operators "OR" and "AND" were used in the search strategies. A total of 615 articles were found from this initial search, leaving 59 articles for full-text reading, of which 22 articles were included for data extraction using the predefined inclusion criteria. From these 22 studies 73% were meta-analysis and 64% of the studies are of high methodological quality according to AMSTAR-2. Corroborating the facts already pointed out in the literature, overweight and obesity have demonstrated a close relationship with the onset and increase of mortality by HF, studies have even been found that point to a gene interference in this relationship. In studies reporting on the obesity paradox, the results pointed to a momentary protection from mortality risk. However, new studies with better methodological quality are needed to provide more robust evidence about the real benefits of overweight and obesity in patients with HF.

Keywords: Heart Failure, Obesity, Obesity Paradox

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Interpretação do cálculo do IMC	25
Figura 2. Pirâmides de medicina baseada em evidências	26
Figura 3. Flowchart do processo de avaliação dos estudos da <i>Overview</i>	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação funcional, segundo a New York Heart Association (NYHA)	19
Tabela 2. Estágios da IC, segundo o ACC / AHA.....	20
Tabela 3. Característica dos estudos incluídos	33
Tabela 4. Desfechos e efeito global dos estudos	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC/AHA – *American College of Cardiology / American Heart Association*

AHA – *American Heart Association*

ALT – Alanina Amino Transferase

BREATHE – *Brazilian Registry of Acute Heart Failure*

CC – Circunferência da cintura

CQ – Circunferência do quadril

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil

DCNT – Doenças crônicas não transmissíveis

DCV – Doenças cardiovasculares

ESC – *European Society of Cardiology*

FC – Frequência cardíaca

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Gama GT – Gama Glutamil Transpeptidase

GHO – *Global Health Observatory*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IC – Insuficiência cardíaca

ICFEI – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária

ICFEP – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFER – Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IECA – Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IMC – Índice de massa corporal

MBE – Medicina baseada em evidência

NYHA – *New York Heart Association*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNS – Pesquisa Nacional de Saúde

RCM – Risco cardiometabólico

RS – Revisões sistemáticas

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

VE – Ventrículo esquerdo

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Doenças crônicas não transmissíveis	15
2.2	Doenças cardiovasculares	15
2.3	Fisiopatologia da insuficiência cardíaca	16
2.4	Classificação da insuficiência cardíaca	18
2.4.1	Classificação de acordo com a fração de ejeção.....	18
2.4.2.	Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas	19
2.4.3	Classificação de acordo com os estágios	19
2.5	Tratamento da insuficiência cardíaca.....	20
2.5.1	Tratamento não farmacológico	20
2.5.2	Tratamento Farmacológico	22
2.6	Obesidade e Sobrepeso.....	24
2.6.1	Paradoxo da obesidade	26

2.6	Overview	26
3.	OBJETIVOS	29
3.1	Objetivo Geral	29
3.2	Objetivos Específicos	29
4.	METODOLOGIA	30
4.1	Critérios de Elegibilidade.....	30
4.2	Localização dos estudos	30
4.3	Triagem e Seleção dos Estudos.....	30
4.4	Critérios de inclusão	31
4.5	Critérios de exclusão	31
4.6	Avaliação da Qualidade metodológica e Risco de viés	31
4.7	Coleta e Síntese dos dados	31
5.	RESULTADOS	32
5.1	Processo de seleção dos estudos.....	32
5.2	Características dos estudos incluídos e síntese dos resultados	33
6.	DISCUSSÃO	39

7. CONCLUSÃO	44
8. REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

A Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda (2018) define a insuficiência cardíaca (IC) como uma síndrome clínica complexa, em que o coração se torna inapto para bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas dos tecidos, ou o faz somente com elevadas pressões de enchimento. Alterações estruturais ou funcionais cardíacas podem ser a origem dessa síndrome, que é representada por sinais e sintomas típicos, resultantes da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço (COMITÊ, 2018).

A IC é um problema de saúde pública importante e, apesar de melhorias significativas no seu manejo terapêutico, ainda é considerada como uma grave síndrome associada a taxas substanciais de morte e internações, com acometimento maior que 23 milhões de pacientes no mundo (MOZAFFARIAN *et al.*, 2016). No estudo de coorte prospectiva realizada por BLEUMINK e colaboradores (2004), avaliou-se a sobrevida de 725 pacientes com IC incidente, no qual foi observado que após cinco anos do primeiro diagnóstico, a sobrevida estimada dessa população foi de 35%, com prevalência superior no sexo masculino, que aumenta conforme a faixa etária. Além do mau prognóstico, a IC é uma das síndromes mais dispendiosas nos Estados Unidos da América e na Europa, sendo responsável por cerca de 1% a 2% do orçamento geral da saúde (BLEUMINK *et al.*, 2004).

Na América Latina, peculiaridades sociais, econômicas e culturais geram um perfil clínico diferente de outras partes do mundo. Alguns dos potenciais fatores de risco são: baixos investimentos em saúde; inadequação no acesso ao atendimento e acompanhamento insuficiente nos serviços em nível primário ou terciário. Isso consequentemente, favorecem o desenvolvimento e agravamento da IC (BOCCHI *et al.*, 2013).

No Brasil, a IC representa a principal causa de morbimortalidade segundo o DATASUS, além disso, dados do *Brazilian Registry of Acute Heart Failure* (registro BREATHE) mostraram elevada taxa de mortalidade hospitalar e como principal causa de re-hospitalizações a má adesão à terapêutica básica. Um estudo transversal em programa de Atenção Primária corroborou a alta prevalência de pacientes com risco

para IC e também com disfunção ventricular assintomática, confirmando a necessidade de intervenção precoce no serviço básico de saúde (BOCCHI *et al.*, 2013).

A prática clínica em saúde deve ser baseada em evidências, que por sua vez devem possuir qualidade e rigor metodológico, para então ser implantada na rotina dos serviços de saúde, auxiliando na tomada de decisão. Para realizar esse processo, os profissionais de saúde precisam se manter atualizados. Contudo, este é um desafio complexo, dado o mundo globalizado e a velocidade na qual a informação é disseminada (SILVA *et al.*, 2012).

Uma alternativa para reduzir a complexidade de acompanhar, datar e facilitar a tomada de decisões clínicas é usar Revisões Sistemáticas (RS). Uma das principais funções desses estudos consiste em resumir informações clínicas de vários estudos para responder a uma pergunta relacionada ao diagnóstico, prevenção ou tratamento em áreas em que os resultados podem ou não estar de acordo, através da avaliação crítica das evidências (GREEN *et al.*, 2011).

Mesmo com este recurso, são encontrados uma série de desafios para se aglutinar dados em saúde. Desse modo, os metodologistas especialistas em RS apresentaram um novo tipo de estudo, chamado de visão geral das revisões sistemáticas ou *Overview*, que podem ser consideradas um “*front end*” amigável para a tomada de decisões em saúde. Por definição, *Overview* é um estudo desenvolvido para integrar e produzir uma síntese de informações de RS existentes em uma determinada clínica, considerando todas as intervenções disponíveis para tratar ou prevenir esta condição (SILVA *et al.*, 2012; THOMSON *et al.*, 2010). Portanto, o seguinte trabalho tem o objetivo avaliar a obesidade como fator de risco para insuficiência cardíaca por meio de *Overview* de Revisões Sistemáticas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças crônicas não transmissíveis

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como por exemplo as cardiovasculares, são a causa de 70% de todas as mortes no mundo. Desses óbitos, 16 milhões ocorrem em pacientes com idade inferior a 70 anos. Além disso, aproximadamente 28 milhões de todos os óbitos por DCNT ocorrem em países de baixa e média renda (DE CARVALHO et al., 2019; MALTA et al., 2017).

No Brasil, estima-se que 72% das causas de morte sejam decorrentes das DCNT. Somado a isso, mais de 45% da população adulta, o que corresponde a 54 milhões de indivíduos, relata pelo menos uma DCNT, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizada em 2013 (MALTA et al., 2014, 2015). Dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), confirmam que no ano de 2013, dentre as DCNT as doenças cardiovasculares (DCV) ocuparam, com 29,7%, o primeiro lugar como principal causa de óbito (MALTA et al., 2019).

2.2 Doenças cardiovasculares

As DCV estão entre as principais causas de óbito no Brasil e no mundo. No ano de 2012 foi considerado um total de 17,5 milhões de mortes, segundo *World Health Organization* (WHO) (DE CARVALHO MARTINS; GAMA; MENDES, 2020). No Brasil e nos países desenvolvidos, a hospitalização por DCV tem como causa principal a IC, podendo se manifestar através de sinais e sintomas como dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores, hepatomegalia, taquicardia, estase jugular e sopros cardíacos (BARRETO; NUNES, 2019).

No Brasil, atualmente, existem cerca de 6,5 milhões de indivíduos acometidos com IC (DE CARVALHO MARTINS; GAMA; MENDES, 2020), enquanto que em 2002, existiam cerca de 2 milhões (BARRETTO et al., 2002). Sabe-se que os pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio (IAM) ou possuem hipertensão arterial sistêmica (HAS), duas grandes causas de IC, quando são submetidos a tratamentos medicamentosos, cirúrgicos e cuidados mais efetivos, podem levar a um aumento da

sobrevida dos cardiopatas, resultando em uma maior prevalência de IC entre eles (DE CARVALHO MARTINS; GAMA; MENDES, 2020). É importante ressaltar que a IC constitui-se na via final comum das enfermidades cardiovasculares não tratadas (TORRES, 2019).

2.3 Fisiopatologia da insuficiência cardíaca

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na IC são complexos e ainda pouco compreendidos. Classicamente, o desenvolvimento é desencadeado por agressão ao coração, tanto de natureza crônica a exemplo da HAS, quanto de natureza aguda como é o caso do IAM. Que, por sua vez, provocam o desenvolvimento de mecanismos compensatórios para fazer frente à disfunção cardíaca. (FERNANDES *et al.*, 2019; SCOLARI *et al.*, 2018).

O distúrbio diastólico normalmente é encontrado em resposta as alterações estruturais, que podem se apresentar como fibrose, hipertrofia e remodelagem cardíaca, como também de disfunção microvascular e anomalias metabólicas, com aumento da rigidez e diminuição da *compliance* cardíaca (medida de resistência de um órgão oco). Em decorrência do aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), pode-se também produzir alterações estruturais e funcionais a nível auricular, pulmonar e do ventrículo direito. É observado ainda um comprometimento da reserva sistólica, principalmente à custa de alterações na relação ventrículo-vascular (FERNANDES *et al.*, 2019).

As modificações auriculares, com dilatação e remodelagem, proporcionam o aparecimento de fibrilação atrial. O aparecimento de disfunção ventricular direita, com congestão venosa sistêmica, indicam também piores resultados, associados à edema, má absorção, hepatopatia, síndrome cardiorrenal e caquexia (FERNANDES *et al.*, 2019). Outra condição agravante é hipertensão pulmonar, presente em 53-83% dos casos, associada a pior prognóstico, parece contribuir também para a progressão da doença (SENNI *et al.*, 2014).

O cronotropismo insuficiente é um dos mecanismos importantes envolvidos no desencadeamento da IC, por consequência de disfunções do sistema nervoso autônomo que podem provocar variações da frequência cardíaca (FC), tornando-as

inadequadas às necessidades fisiológicas. A assincronia elétrica e/ou mecânica, sistólica e diastólica, foi também observada em alguns doentes. A sua relevância relaciona-se com a extensão da disfunção diastólica e com a capacidade de esforço (FERNANDES *et al.*, 2019; SENNI *et al.*, 2014).

Muitas dessas mudanças não são óbvias, nem comprometem o paciente em repouso, pois as limitações das reservas funcionais só podem ser refletidas nos esforços. Alterações neuro-hormonais, como disfunção autonômica e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), também são mecanismos importantes para elucidação da IC (FERNANDES *et al.*, 2019).

O mecanismo estudado mais emblemático e, talvez, pioneiro foi o da ativação do SRAA no desenvolvimento da IC. Em modelo experimental de infarto agudo em ratos, a ativação desse eixo mostrou consequências deletérias no miocárdio, descrevendo a sua importância no remodelamento ventricular, e no sistema vascular (PFEFFER; PFEFFER, 1987). No passo seguinte, esses autores, elegantemente demonstraram que o uso de captopril, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), promoveu melhora da fração de ejeção, redução da dilatação ventricular (remodelamento reverso) e aumento da sobrevida destes animais (PFEFFER; BRAUNWALD, 1990).

A partir destes achados, diversos ensaios clínicos randomizados utilizando IECA demonstraram aumento de sobrevida em pacientes com IC e melhora em todo seu espectro funcional. Dessa forma, o conceito de prevenir e/ou reverter o remodelamento ventricular adverso passou a ser reconhecido como o meio mais eficaz para melhorar desfechos clínicos nobres, como a redução de mortalidade total na IC (PFEFFER *et al.*, 1988, 1992; SWEDBERG; KJEKSHUS; GROUP, 1988).

Tanto a idade como as várias comorbidades presentes intensificam esses mecanismos e contribuem para a progressão da doença. A interação entre os vários fatores fisiopatológicos e comorbidades e a dominância relativa de cada um deles tornam esta patologia complexa e heterogênea, dificultando o diagnóstico e a terapêutica (SCOLARI *et al.*, 2018).

2.4 Classificação da insuficiência cardíaca

A classificação da IC pode ser determinada de acordo com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); pela gravidade dos sintomas através da classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA); e pelo tempo e progressão da doença, conforme os diferentes estágios (COMITÉ, 2018; DOLGIN, 1994; ROCHA; MARTINS, 2019).

2.4.1 Classificação de acordo com a fração de ejeção

A IC pode ser causada por anormalidades na função sistólica ou diastólica. Entretanto, em muitos pacientes, coexistem ambos os tipos de disfunção. Assim, convencionou-se classificar os pacientes com IC de acordo com a FEVE em: preservada (ICFEP), reduzida (ICFER) e intermediária (ICFEI) (ROCHA; MARTINS, 2019).

A maioria dos estudos clínicos discriminam suas populações com base na FEVE. Essa discriminação é bastante valiosa uma vez que eles diferem em suas causas principais, comorbidades relacionadas e, especialmente, sua resposta ao tratamento. Até agora, apenas pacientes com ICFER, realmente demonstraram uma redução sustentada na morbidade e mortalidade após o tratamento farmacológico. Em contrapartida, tanto o diagnóstico quanto o tratamento de pacientes com ICFEP são desafiadores. Pacientes com ICFEI podem retratar múltiplos fenótipos, inclusive pacientes em transição da ICFER para ICFEP, quando após o tratamento farmacológico adequado ocorre recuperação da fração de ejeção. Esses pacientes devem ser avaliados com cuidado, mesmo com a fração de ejeção totalmente recuperada, pode ocorrer a manutenção do risco adicional de eventos clínicos adversos (COMITÉ, 2018; ROCHA; MARTINS, 2019).

2.4.2. Classificação de acordo com a gravidade dos sintomas

A classificação de acordo com a NYHA fundamenta-se no grau de tolerância ao exercício, compreendendo desde a ausência de sintomas até o surgimento de manifestações clínicas em repouso, sendo utilizada para descrever e especificar a gravidade dos sintomas (Tabela 1). Ela permite a avaliação da situação clínica do paciente, ajuda no manejo terapêutico e tem relação com o prognóstico. Pacientes em classe NYHA III a IV apresentam condições clínicas piores, maior frequência de internações hospitalares e risco de morte. Em contrapartida, ainda que pacientes em NYHA II apresentem sintomas mais estáveis e internações menos frequentes, ainda podem apresentar morte súbita sem piora dos sintomas. Tal risco pode ser reduzido pela maximização terapêutica, de modo que o tratamento clínico deve ser progredido da mesma forma que pacientes mais sintomáticos (DOLGIN, 1994; ROCHA; MARTINS, 2019).

Tabela 1. Classificação funcional, segundo a *New York Heart Association* (NYHA)

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que os habituais causam sintomas. Limitação importante, porém, confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Fonte: adaptado de (DOLGIN, 1994; ROCHA; MARTINS, 2019)

2.4.3 Classificação de acordo com os estágios

Os estágios da IC propostos pelo *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC/AHA) enfatizam o desenvolvimento e a progressão da doença (Tabela 2). Essa classificação inclui desde pacientes que ainda não possuem a IC, porém com risco de desenvolver (nesse caso a abordagem prioritariamente é

realizada no sentido da prevenção), quanto em pacientes com estágio avançado da doença, que requer terapias mais complexas, como o transplante cardíaco (HUNT *et al.*, 2009; ROCHA; MARTINS, 2019).

Tabela 2. Estágios da IC, segundo o ACC / AHA

Classe	Definição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Tratamento clínico otimizado, medidas adicionais, considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

Legenda: ACC – American College of Cardiology; AHA – American Heart Association; IC – insuficiência cardíaca; IECA – inibidor da enzima conversora da angiotensina. Fonte: Adaptado de (HUNT *et al.*, 2009; ROCHA; MARTINS, 2019).

2.5 Tratamento da insuficiência cardíaca

2.5.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico é essencial para os pacientes com ICFER estando diretamente correlacionada a melhora da qualidade de vida, reduzindo internações e proporcionando aumento na expectativa de vida, através da melhora da classe funcional (ROCHA; MARTINS, 2019).

Atividade física

A prática frequente de atividade física deve ser estimulada em todos os pacientes com ICFER estável, pois está relacionada a melhora da classe funcional e redução das reinternações. Entretanto, em pacientes com classe funcional IV da NYHA a atividade física é desaconselhada, igualmente para pacientes com miocardite

aguda ou processos infecciosos sistêmicos agudos (COMITÊ, 2018; ROCHA; MARTINS, 2019).

Restrição de sódio e água

As diretrizes recomendam apenas evitar o consumo exagerado de sódio (<3 g/dia de sódio ou >7g / dia de sal de cozinha). Alguns estudos clínicos de menor impacto sugeriram que uma restrição excessiva de sódio (<5 g/ dia de cloreto de sódio (~ 7g/dia de sal) pode desencadear efeitos prejudiciais nos pacientes com IC, inclusive com aumento exagerado da ativação neuro-hormonal, aumento de hospitalizações e morte (COMITÊ, 2018; ROCHA; MARTINS, 2019).

As diretrizes da ESC e do ACCF/AHA recomendam restrição hídrica de 1,5–2 L em pacientes sintomáticos para auxílio dos sintomas, especialmente os que manifestam hiponatremia. Entretanto, a restrição hídrica ainda é controversa e conflitante, por conta disso, a diretriz brasileira não faz recomendações (COMITÊ, 2018).

Outras recomendações

Apesar das evidências de baixa robustez, algumas outras medidas não farmacológicas são orientadas. A interrupção do tabagismo está recomendada para todos os pacientes com IC por ser fator de risco para as doenças cardiovasculares (COMITÊ, 2018; ROCHA; MARTINS, 2019).

Em pacientes com IC estável, a permissão da ingestão de bebidas alcoólicas mesmo que em pequenas quantidades (≤ 10 mL de álcool para mulheres e ≤ 20 mL para homens) deve ser examinada individualmente. Entretanto, pacientes com miocardiopatia alcoólica devem ser instruídos a realizar abstinência completa do consumo de álcool (COMITÊ, 2018; ROCHA; MARTINS, 2019).

Em pacientes com sintomas controlados é recomendado o retorno às atividades laborativas, pois contribuem para o aumento da autoestima e melhora do estado emocional. Aos pacientes que realizam atividades de força ou que os sintomas piores durante o trabalho é necessário realizar a adaptação. Em situações especiais, como profissões consideradas de alto risco e/ou pacientes com implante de

cardiodesfibrilador implantável, devem ser individualizadas (COMITÊ, 2018; ROCHA; MARTINS, 2019).

2.5.2 Tratamento Farmacológico

Com exceção para a ICFER, não há tratamento eficaz na redução morbidade ou mortalidade. Em vista disso, as recomendações são baseadas em diuréticos para alívio de sintomas, além do rastreamento e tratamento de comorbidades. A orientação é que os diuréticos sejam utilizados independente da FEVE para alívio dos sintomas nos casos de congestão periférica ou pulmonar. São comumente utilizados os de alça, ainda que não seja padronizada sua escolha (FERNANDES *et al.*, 2019), entretanto existem outros medicamentos comumente utilizados, como por exemplo: IECAs; Betabloqueadores; Ivabradina e os próprios diuréticos.

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)

Os IECAs são uma classe de medicamentos que, além de melhorar a qualidade de vida, também apresentam benefícios para os pacientes com ICFER, incluindo morbimortalidade. Essa conclusão é baseada em numerosos estudos randomizados, controlados ou comparativos que testam os benefícios dessas drogas em diferentes estágios evolutivos de IC e disfunção ventricular sistólica. O uso dos fármacos da classe dos IECAs está bem sedimentado para paciente com diferentes etiologias da IC (COMITÊ, 2018; FERNANDES *et al.*, 2019).

Betabloqueadores

Considerados também como fármacos de primeira escolha no tratamento da ICFER, indicadas aos intolerantes aos IECAs, por tosse ou angioedema, estão associadas a benefícios clínicos na mortalidade global e morte súbita por IC, além de inúmeros ensaios clínicos demonstrarem também redução nas taxas de re-hospitalizações, notadamente para os fármacos carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol (COMITÊ, 2018; FERNANDES *et al.*, 2019).

Ivabradina

A ivabradina inibe de forma seletiva a corrente I_f do nó sinoatrial, promovendo redução da frequência cardíaca, uma vez que o aumento da frequência cardíaca é um dos marcadores dos eventos de IC. Há relatos que quando a ivabradina é adicionada ao tratamento em pacientes em ritmo sinusal, com $FC \geq 70$ bpm e FEVE $\leq 35\%$, ocorreu redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, redução de hospitalização total, redução de hospitalização por IC e morte por IC (COMITÊ, 2018; FERNANDES et al., 2019).

Diuréticos de alça e tiazídicos

Apesar de nenhum ensaio clínico demonstrar vantagens em pacientes ambulatoriais crônicos com IC sobre a melhora da sobrevida, os diuréticos são os medicamentos de tratamento mais comumente usados para aliviar a congestão em pacientes com IC. Isso se dá no aparente efeito terapêutico de causar diurese e reduzir a sobrecarga de fluidos corporais. Em estudos observacionais ou pequenos ensaios, os tiazídicos são recomendados em pacientes que não respondem bem a doses aumentadas de diuréticos de alça (COMITÊ, 2018).

Espironolactona

Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides, como a espironolactona, são indicados em pacientes sintomáticos com disfunção sistólica do VE, em classes funcionais II a IV da NYHA, associados ao tratamento padrão, apresentam efeitos importantes sobre mortalidade e taxas de re-hospitalização. A dose inicial recomendada de espironolactona é de 25 mg ao dia, podendo ser aumentada para 50 mg ao dia ou reduzida para 12,5 mg ao dia, a depender das condições clínicas do paciente (COMITÊ, 2018).

Digoxina

A digoxina é bastante prescrita para o tratamento da insuficiência cardíaca e arritmia atrial. Este fármaco é da classe dos glicosídeos cardíacos ou digitálicos, originado da planta *Digitalis purpurea*. Os digitálicos desempenham importantes efeitos no coração, como o inotropismo positivo (aumento da força de contração cardíaca) e modificação do funcionamento do sistema de condução de estímulos elétricos. Apesar disso, seus efeitos colaterais são frequentes, em consequência da estreita janela terapêutica, ou seja, de a dose terapêutica eficaz de contração cardíaca apresentar-se próxima ao nível tóxico ao organismo (DE LIMA; COSTA, 2014).

2.6 Obesidade e Sobrepeso

A obesidade é considerada uma pandemia e está diretamente relacionada a diversos problemas de saúde pública. Ela pode ser definida como uma doença crônica, de etiologia complexa e multifatorial associada ao excesso de gordura corporal (acúmulo anormal e/ou excessivo de tecido adiposo localizado ou generalizado), resultando num impacto não só na expectativa de vida como também na qualidade de vida (MANCINI, 2015).

De acordo com dados do *Global Health Observatory* (GHO) de 2016 publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no mesmo ano, mais de 1,9 bilhão de adultos com idade ≥ 18 anos apresentavam sobrepeso, destes aproximadamente 650 milhões eram obesos. De maneira geral cerca de 13,1% da população adulta mundial era considerada obesa e 38,9% apresentavam sobrepeso. Esses números são considerados alarmantes, visto que em comparação com 1975 a prevalência de obesidade praticamente triplicou e a de sobrepeso quase dobrou. Além disso, em 2015, 15,1% das mulheres e 11,1% dos homens com 18 anos ou mais eram obesos, enquanto que 39,2% das mulheres e 38,5% dos homens apresentavam sobrepeso (WHO, 2015).

A definição mais comumente usada de obesidade é baseada no índice de massa corporal (IMC), que descreve o grau de obesidade, mas não define exatamente a quantidade de gordura ou massa magra no corpo. O IMC é calculado pela razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros), como

demonstrado na fórmula abaixo, entretanto não representa um aspecto importante da epidemiologia do metabolismo e cardiovascular moderno: a distribuição da adiposidade nas diferentes estruturais corporais. A obesidade na região central do corpo, principalmente a abdominal, está associada a um maior risco cardiometabólico (RCM), enquanto a obesidade periférica (membros inferiores) parece ter um efeito protetor. Portanto, além dos valores antropométricos (altura, peso, IMC) na anamnese se faz necessário avaliação de outros parâmetros como circunferência da cintura (CC) e circunferência do quadril (CQ) para uma melhor caracterização do paciente (MANCINI, 2015).

$$IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m)}^2}$$

O IMC, também conhecido como Índice de *Quételet*, foi desenvolvido por *Lambert Quételet* no final do século XIX e se tornou o preditor internacional de obesidade adotado pela OMS. Estudos epidemiológicos que são realizados para diagnóstico do excesso de peso e da obesidade, são normalmente realizados com o auxílio do IMC, apesar das limitações citadas anteriormente, o IMC é uma ferramenta simples, prática e menos onerosa, principalmente quando é necessária a avaliação de amostras populacionais grandes. A medida do IMC tem como objetivo avaliar se o peso de uma pessoa é ideal e determinar a associação entre o IMC e doenças crônicas ou mortalidade. A classificação adaptada pela OMS é baseada em padrões internacionais para adultos descendentes de europeus, e os mesmos pontos de demarcação se aplicam a homens e mulheres (MANCINI, 2015).

Figura 1. Interpretação do cálculo do IMC



Fonte: adaptado de sigagermed.com.br

Segundo a OMS, valores de IMC inferiores a 18,5 são consideradas abaixo do peso, por sua vez valores iguais ou superiores a 25 kg/m² caracterizam excesso de peso e obesidade a partir de 30 kg/m², podendo ainda se enquadrar nas subcategorias da obesidade de grau I, II ou III, a depender do valor do IMC.

2.6.1 Paradoxo da obesidade

Embora o sobrepeso e a obesidade aumentem o risco de mortalidade através de diversas doenças crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares, com especial destaque para a IC, e que o próprio sobrepeso e a obesidade podem se relacionar com o desenvolvimento e agravamento dessas condições clínicas, alguns estudos mostram que, com a idade, o risco relativo de morte associado ao aumento do IMC tende a diminuir, obtendo um efeito protetor em pessoas com sobrepeso e até obesas. Portanto, o IMC aumentado está associado a um risco de mortalidade ligeiramente mais baixo entre os idosos quando comparado com adultos mais jovens. Existe uma relação linear entre o IMC elevado e a mortalidade até os 75 anos, mas não depois disso. Esse fenômeno epidemiológico reverso é chamado de paradoxo da obesidade, que descreve a obesidade como condição de risco para o desenvolvimento de doenças e subsequentemente, reduzir seu risco de morte (MANCINI, 2015).

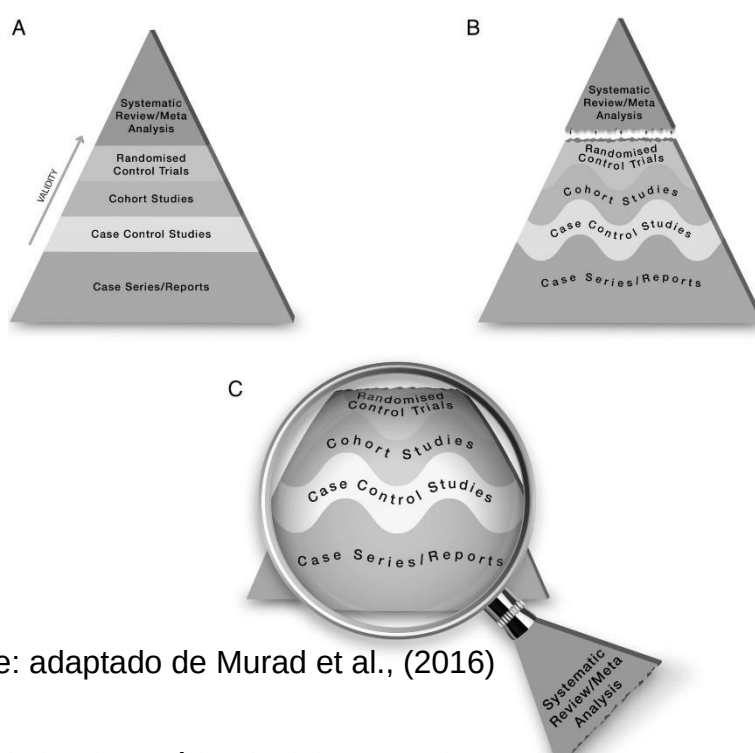
Uma meta-análise que incluiu aproximadamente 22.000 pacientes com IC crônica (ICFER e ICFEP), com um tempo médio de acompanhamento de quase 3 anos, relatou que a mortalidade geral de pacientes com sobrepeso e DCV foram menores do que aqueles com peso normal. Os pacientes de baixo peso demonstraram a maior taxa de mortalidade, enquanto os pacientes com obesidade grau 2 ou maior apresentaram prognóstico, DCV em geral e a mortalidade menores (SHARMA *et al.*, 2015). Recentemente, também foi observado que o paradoxo da obesidade é particularmente relevante para mulheres com IC avançada (VEST *et al.*, 2015).

2.6 Overview

A medicina baseada em evidências (MBE) consiste na utilização de dados de estudos científicos de maneira consciente e com boa validade para aplicação na

Figura 2. Pirâmides de medicina baseada em evidências

prática clínica. Os estudos científicos são classificados de acordo com os níveis hierárquicos (figura 2). As evidências mais confiáveis são as conclusões de revisões sistemáticas de meta-análises. Essas análises sintetizam mais fielmente todos os estudos relacionados a problemas específicos, que podem estar relacionados à causa, diagnóstico, prognóstico dos problemas de saúde, a eficácia ou segurança das intervenções (SOUZA, 2013).



Fonte: adaptado de Murad et al., (2016)

A revisão sistemática inclui um conjunto de regras para identificar pesquisas sobre um determinado problema em específico por meio de estratégia previamente definida, transparente e reproduzível, minimizando ao máximo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. Uma meta-análise é uma técnica estatística apropriada que pode combinar os resultados de diferentes estudos para produzir uma estimativa que resuma a população, chamada de estimativa de meta-análise. Para tornar os resultados da meta-análise significativos, a pesquisa que constitui os dados da meta-análise deve ser proveniente de uma revisão sistemática (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010; SOUZA, 2013).

Dada a quantidade de informação disponível e a qualidade desigual, manter-se atualizado continua sendo um desafio. Portanto, os metodologistas de RS propuseram

um novo tipo de pesquisa que é particularmente adequado para tomadores de decisão em saúde, denominado "*Overview da Revisão Sistemática*". Esse tipo de pesquisa foi desenvolvido para fornecer informações abrangentes e integrar informações de vários estudos para reduzir a incerteza na tomada de decisão (SILVA et al., 2012).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a obesidade como fator de risco para insuficiência cardíaca por meio de *Overview* de Revisões Sistemáticas.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar a busca e organização das evidências sobre obesidade como fator de risco para insuficiência cardíaca;
- Coletar e analisar os dados sobre obesidade como fator de risco para insuficiência cardíaca;
- Avaliar a qualidade das revisões sistemáticas.

4. METODOLOGIA

A seguinte *Overview* foi realizada de acordo com as recomendações PRISMA e *Cochrane Collaboration* (HIGGINS et al., 2019; MOHER et al., 2009)

4.1 Critérios de Elegibilidade

A equipe de revisão desenvolveu uma estratégia de busca, incluindo termos relacionados a revisão sistemática, obesidade e IC com o auxílio dos descritores em ciências da saúde (DeCS) e em 3 de março de 2020, um revisor (CB), pesquisou na Pubmed/Medline, Scielo e Scopus analisando a associação da obesidade com a IC.

4.2 Localização dos estudos

A busca foi conduzida nas bases de dados Pubmed/Medline; Scielo e Scopus. Foram incluídas revisões sistemáticas publicadas até 3 de março de 2020.

Na busca dos estudos foi utilizada a seguinte estratégia: (*"systematic review" OR "revisão sistemática" OR "meta-analysis" OR metanalysis OR "meta-análise" OR meta-analysis*) AND (*"Cardiac insufficiency" OR "Heart Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Insuficiência Cardíaca" OR "Descompensação Cardíaca" OR "Falência Cardíaca" OR "Falência Cardíaca" OR "Insuficiencia cardíaca"*) AND (*Obesity OR Obesidad OR Obesidade*). Os operadores booleanos "OR" e "AND" foram utilizados nas estratégias de busca.

4.3 Triagem e Seleção dos Estudos

Todos os títulos e resumos dos estudos identificados pela pesquisa bibliográfica foram avaliados de forma independente por dois revisores (RF e CB). Se um revisor considerou o artigo potencialmente relevante, uma revisão do texto completo foi conduzida. As divergências sobre a inclusão do artigo na íntegra foram resolvidas por uma discussão de consenso entre os dois revisores. No caso de discrepâncias remanescentes, um terceiro revisor (WR) tomou a decisão final.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos de revisão sistemática, com ou sem meta-análises, publicados até 3 de março de 2020, nos idiomas inglês, português e espanhol, analisando a associação da obesidade com a IC.

4.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos sobre os efeitos das drogas nessas patologias e estudos com caracteres não humanos

4.6 Avaliação da Qualidade metodológica e Risco de viés

O AMSTAR-2 é instrumento popular para a avaliação crítica de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados, fornecendo uma ampla avaliação de qualidade, incluindo falhas que podem ter impactado em uma má condução da revisão. Esse instrumento conta com 16 perguntas, sendo 7 desses domínios considerados críticos para a validade da revisão sistemática e quanto a relevância de suas conclusões. Baseado nisso podem ser atribuídas classificações gerais de confiança nos resultados das revisões que vão desde criticamente baixa, quando são encontrados vários pontos de falhas críticas independentes das deficiências não críticas, baixo, quando são encontrados uma falha crítica, moderado, quando são observados mais de uma fraqueza que não a crítica, ou alta, que é quando não são identificadas nenhuma ou apenas uma fraqueza não crítica (SHEA et al., 2017).

4.7 Coleta e Síntese dos dados

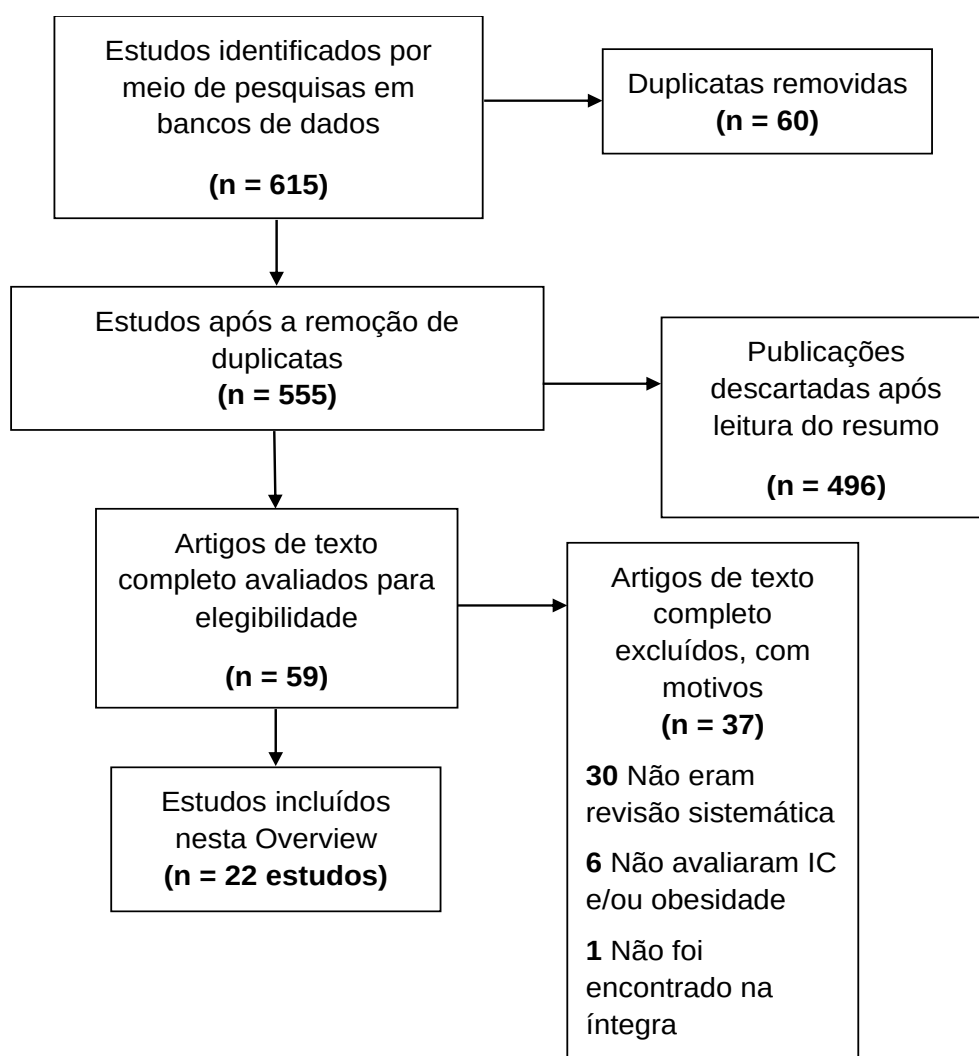
Os dados de cada estudo incluído foram extraídos por meio de formulário pré-elaborado que incluiu variáveis correspondentes às características do estudo (desenho do estudo, objetivo do estudo, desfecho avaliado, local de realização, período de busca dos dados e número de estudos incluídos). Os estudos foram agrupados por subgrupos de acordo com os desfechos apresentados (relacionados ao paradoxo da obesidade, a perda intencional de peso, a obesidade infantil, ligação com a genética e relatando a obesidade como um fator de risco) e de acordo com o efeito global dos estudos (efeito da relação positiva, negativa e nula).

5. RESULTADOS

5.1 Processo de seleção dos estudos

O processo de seleção do artigo é apresentado na Figura 3. Uma pesquisa de literatura nas bases de dados Pubmed, Scopus e SciElo rendeu 615 artigos publicados até 3 de março de 2020. Após a exclusão das duplicatas, permaneceram 555 artigos e foram então exibidos com base na avaliação dos resumos e títulos. Após a exclusão dos artigos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, 59 artigos de texto integral foram avaliados. Desses artigos, 37 artigos foram considerados irrelevantes. Por fim, os 22 artigos restantes foram incluídos nesta *Overview*.

Figura 3. *Flowchart* do processo de avaliação dos estudos da *Overview*.



5.2 Características dos estudos incluídos e síntese dos resultados

A tabela 3 apresenta que, dos 22 artigos que atendiam aos critérios de elegibilidade, 73% contendo meta-análise. O número de estudos incluídos nas revisões sistemáticas variou de 6 a 85, com uma média de 24 estudos por revisão sistemática.

A tabela 4 apresenta os objetivos e desfechos encontrados nos 22 artigos incluídos, além disso demonstra os efeitos globais encontrados da relação entre a obesidade e a IC. Demonstra ainda que 41% dos 22 artigos relataram um efeito positivo, ou seja, um efeito benéfico da presença concomitantemente da obesidade e da IC, e 36% um efeito negativo da obesidade sobre a IC, 18% relatou tanto efeitos positivos quanto negativos e apenas 1 estudo não relatou dano ou benefício.

A qualidade das revisões sistemáticas variou de baixa a alta qualidade de acordo com o instrumento de avaliação de qualidade AMSTAR-2. Entretanto, aproximadamente 64% dos estudos é de alta qualidade, 27% de qualidade moderada e apenas 9% considerada de qualidade baixa.

Tabela 3. Característica dos estudos incluídos

Autor/ano	Período de busca	Número de estudos incluídos	Design metodológico do estudo
(AUNE <i>et al.</i> , 2016)	Até 10 de outubro de 2014	28	Revisão sistemática e meta-análise
(BERGER <i>et al.</i> , 2018)	Até 30 de setembro de 2017	12	Revisão sistemática e meta-análise
(CHANG <i>et al.</i> , 2015)	De 1990 a 2015	16	Revisão sistemática e meta-análise
(CUSPIDI <i>et al.</i> , 2014)	De 1 de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2012	22	Revisão sistemática e meta-análise
(FALL <i>et al.</i> , 2013)	NR	36	Randomização mendeliana
(HÄGG <i>et al.</i> , 2015)	NR	9	Randomização mendeliana
(KRITTANAWONG <i>et al.</i> , 2018)	1966 a 7 de junho de 2017	21	Revisão sistemática e meta-análise
(LIN <i>et al.</i> , 2016)	De 2000 a 2015	8	Meta-análise
(MA <i>et al.</i> , 2018)	Até maio de 2018	65	Revisão sistemática e meta-análise
(MAHAJAN <i>et al.</i> , 2020)	Até 3 de abril de 2018	29	Revisão sistemática e meta-análise
(MCDOWELL <i>et al.</i> , 2018)	De 1946 a 2017	11	Revisão sistemática
(MILAJERDI <i>et al.</i> , 2019)	Até novembro de 2017	16	Revisão sistemática e meta-análise
(MIRZABABAEI <i>et al.</i> , 2019)	Até 29 de maio de 2018	21	Revisão sistemática e meta-análise
(OGA; ESEYIN, 2016)	De 2004 a março de 2014	10	Revisão sistemática
(OREOPOULOS <i>et al.</i> , 2008)	De 1966 a junho de 2007	9	Meta-análise
(PADWAL <i>et al.</i> , 2014)	NR	14	Meta-análise
(QIN; LIU; WAN, 2017)	Até março de 2016	14	Meta-análise
(REDDY <i>et al.</i> , 2019)	Até maio de 2018	9	Revisão sistemática e meta-análise
(SHARMA <i>et al.</i> , 2015)	Até 31 de maio de 2014	6	Revisão sistemática e meta-análise
(SOMMER; TWIG, 2018)	Até 10 de junho de 2018	85	Revisão sistemática
(WAWRZĘNCZYK <i>et al.</i> , 2019)	De janeiro de 2013 a fevereiro de 2019	75	Revisão sistemática
(ZHANG <i>et al.</i> , 2019)	De junho de 1980 a abril de 2017	10	Revisão sistemática e meta-análise dose-resposta

Fonte: Autor, 2021. **Legenda:** (NR) Não relatado

Tabela 4. Desfechos e efeito global dos estudos

Autor/ano	Objetivo da revisão	Desfecho da obesidade em IC	Efeito global
(AUNE <i>et al.</i> , 2016)	Esclarecer a força e a forma da relação dose-resposta entre a adiposidade geral e abdominal e o risco de IC.	Para cada incremento de 5 unidades de IMC foi observado elevação de 41% na incidência e 26% na mortalidade, além disso foi observado elevação de 29% para cada aumento de 10 cm na CC e de 0,1 unidade na RCQ.	↓
(BERGER <i>et al.</i> , 2018)	Avaliar as evidências existentes sobre os efeitos da cirurgia bariátrica nas taxas de mortalidade, o número de grandes eventos cardiovasculares adversos, desfechos clínicos e função cardíaca em pacientes com IC antes da cirurgia bariátrica. Além disso, avaliar o impacto potencial da cirurgia bariátrica no incidente IC.	Observou que a cirurgia bariátrica melhorou efetivamente sintomas clínicos e a qualidade de vida, reduzindo as internações por IC. Apontou melhora de na classe de NYHA para os pacientes cirúrgicos, enquanto piora drástica para o grupo controle.	↓
(CHANG <i>et al.</i> , 2015)	Resumir as evidências atuais sobre a associação entre IMC e mortalidade por todas as causas em pacientes com diabetes, e explorar possíveis fontes de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	Apontou maior risco de mortalidade por todas as causas para os pacientes de baixo peso (HR: 1,59, IC 95%: 1,32 – 1,91), enquanto para os grupos sobrepeso (HR: 0,86, IC 95%: 0,78 – 0,96) e obesidade leve (HR: 0,88, IC 95%: 0,78 – 1,00) esse risco se apresentou reduzido. Por outro lado, a obesidade mórbida não apresentou associação com a mortalidade por todas as causas.	↑
(CUSPIDI <i>et al.</i> , 2014)	Calcular a prevalência média de HVE na população agrupada.	Observou um que a probabilidade de ter HVE foi muito maior em pacientes obesos do que para pacientes não obesos (OR: 4,19, IC 95%: 2,67 – 6,53).	↓
(FALL <i>et al.</i> , 2013)	Avaliar as evidências de uma relação causal entre adiposidade e uma ampla gama de fenótipos cardiometabólicos, bem como uma série de fenótipos intermediários relacionados a futuros pontos finais das doenças.	Reportou uma relação gênica entre a variante FTO e o IMC, com estimativa de 0,05 e 0,74 unidades de IMC por cópia de alelo A. Observou ainda uma relação causal entre a adiposidade e o aumento da incidência de IC, com aumento de 17% por unidade de IMC acrescida.	↓
(HÄGG <i>et al.</i> , 2015)	Investigar de forma mais robusta a associação causal entre o IMC e traços cardiovasculares, principalmente AVCI.	Até então, o maior estudo apresentando a adiposidade como fator de risco causal para o AVCI, além de apontar a relação da adiposidade no aumento da incidência de IC. Apontou ainda que a incidência de IC relacionada com o IMC é presente apenas nas mulheres, e o AVCI como desfecho apenas em homens.	↓
(KRITTANAWONG <i>et al.</i> , 2018)	Explorar a associação entre sobrepeso, obesidade e incidência de IC futura.	Verificou que a incidência de IC não estava associada ao baixo peso, mas sim ao excesso de peso com acréscimo de 33% em	↓

		comparação com o peso normal, sendo de 23% para as mulheres e para os homens não estiveram associados.	
(LIN <i>et al.</i> , 2016)	Investigara associação entre IMC e mortalidade de IC em Taiwan	Mostrou que uma diferença racial no paradoxo da obesidade, onde a mortalidade apresentou maior incidência em japoneses quando comparados aos americanos e europeus.	↑
(MA <i>et al.</i> , 2018)	Avaliar os diferentes estágios do peso corporal em pacientes após CABG e/ou ICP.	Observou mortalidade por todas as causas aumentadas para pacientes com baixo peso, enquanto que foi reduzido para pacientes com sobrepeso, obesos e com obesidade grave. Esse efeito protetivo foi observado também quando foi analisado o risco de grandes eventos cardiovasculares adversos.	↑
(MAHAJAN <i>et al.</i> , 2020)	Avaliar a relação entre obesidade e incidência de IC e seu impacto sobre o prognóstico em IC na população geral, além de explorar o impacto da perda de peso intencional em indivíduos obesos, considerando os índices estruturais e funcionais cardíacos pós cirurgia bariátrica.	Verificou a obesidade associada ao risco aumentado na incidência de IC, entretanto, observou redução paradoxal na mortalidade por todas as causas e por DCV. Outro ponto analisado foi referente ao ganho estrutural e funcional dos indivíduos obesos com IC que perderam peso de forma intencional.	↑↓
(MCDOWELL <i>et al.</i> , 2018)	Revisar sistematicamente as evidências de desfechos após a perda de peso intencional em pacientes com IC e obesidade.	Sugere um benefício na sobrevida para paciente com obesidade quando comparados com indivíduos magros. Observou ainda que indivíduos com excesso de peso apresentaram menor risco de mortalidade total e cardiovascular, quando comparados com os pacientes de peso normal. Foi ainda atribuído o pior prognóstico para os pacientes abaixo do peso.	↑
(MILAJERDI <i>et al.</i> , 2019)	Investigar a associação dose-resposta entre o pré e o pós-diagnóstico do IMC e a mortalidade por IC.	Foi relatado maior risco de mortalidade por IC com o extremo mais baixo. Os pacientes das maiores categorias de IMC apresentaram redução de 31% no risco de mortalidade por IC, quando comparados com a categoria mais baixa de IMC.	↑
(MIRZABABAEI <i>et al.</i> , 2019)	Avaliar a associação de diferentes categorias de peso e estado metabólico com risco de doenças cardíacas, incluindo IM, DCV e IC.	Observou associação significativa entre os fenótipos metabólicos sobrepeso (RR = 1,10, IC 95%: 0,60 – 2,00, P = 0,76) e obeso (RR = 0,96, IC 95%: 0,25 – 3,77, P = 0,95) para o risco de desenvolver IC, entretanto não mostraram risco aumentado para infarto do miocárdio.	↓
(OGA; ESEYIN, 2016)	Avaliar as evidências da relação entre mortalidade por IC (ou sobrevivência) e estado de peso.	Relataram melhor prognóstico de IC com IMC, CC ou TSF mais elevados em comparação com as categorias de peso normal.	↑
(OREOPOULOS <i>et al.</i> , 2008)	Examinar a associação entre o aumento do IMC e a mortalidade em pacientes com ICC.	Observaram risco atenuado de mortalidade por todas as causas e cardiovascular para os indivíduos com sobrepeso (RR: 0,84, IC 95%: 0,79 – 0,90) e obesidade (RR: 0,67, IC 95%: 0,62 – 0,73),	↑

		quando comparada aos indivíduos de IMC normal. Os pacientes de obesidade moderada-grave tiveram risco diminuído (RR: 0,62, IC 95%: 0,55 – 0,69), enquanto que os pacientes de baixo peso apresentaram risco aumentado (RR: 1,25, IC 95%: 1,19 – 1,31), quando comparado com pacientes de IMC normal.	
(PADWAL <i>et al.</i> , 2014)	Determinar se o paradoxo da obesidade difere pelo subtipo de IC	Verificou que o risco de mortalidade total estava associado ao aumento do IMC tanto para pacientes com ICFEP quanto para de ICFER, com melhores níveis para os indivíduos com IMC entre 30 e 34,9 kg/m ² .	↑
(QIN; LIU; WAN, 2017)	Revelar as associações dose-resposta entre o IMC e o risco de mortalidade por todas as causas em indivíduos com IC, e investigar melhor a forma precisa dessas associações.	Observou um risco de mortalidade diminui linearmente cerca de 12% para cada incremento de 5 unidades de IMC, com melhor prognóstico para pacientes com sobrepeso. Entretanto, os pacientes com obesidade grave têm maior mortalidade.	↑↓
(REDDY <i>et al.</i> , 2019)	Explorar se a perda de peso pode melhorar a hemodinâmica central na obesidade.	Apresentou melhoras significativas em desarranjos hemodinâmicos importantes através da redução de peso de pacientes sem IC, projetando que intervenções de perda de peso como uma alternativa terapêutica.	0
(SHARMA <i>et al.</i> , 2015)	Investigar a relação do IMC com a mortalidade e internação cardiovascular em pacientes com ICC.	Verificaram que o grupo de baixo IMC apresentou o maior risco de mortalidade total 1,27 (IC 95%: 1,17 – 1,37), enquanto que os grupos de sobrepeso 0,78 (IC 95%: 0,68 a 0,89), obesidade 0,79 (IC 95%: 0,65 a 0,97) e obesidade grave 0,75 (IC 95%: 0,57 a 0,98), apresentaram os menores riscos. Para mortalidade cardiovascular, novamente o pior índice foi o de baixo peso (RR: 1,20, IC 95%: 1,01 – 1,43), enquanto que pacientes com sobrepeso (RR: 0,79, IC 95%: 0,70 – 0,90) diminuiram o risco e não diferiu entre os demais grupos com excesso de peso, quando comparados ao IMC com peso normal.	↑
(SOMMER; TWIG, 2018)	Rever sistematicamente a associação entre obesidade infantil e adolescente com morbidade cardiovascular futura e mortalidade posteriormente na vida.	Sugere que a obesidade infantil e adolescente está associada ao aumento do risco de morbidade cardiovascular, principalmente por doença isquêmica do coração ou derrame.	↓
(WAWRZEŃCZYK <i>et al.</i> , 2019)	Apresentar os dados mais recentes sobre a relação entre o estado nutricional e o desenvolvimento e curso de ICC, em relação às hipóteses existentes.	Apresentou a obesidade, principalmente a grave, duradoura e abdominal como fator de risco aumentado para IC em 15 a 70%. Entretanto relatou que o sobrepeso e obesidade estão associados a redução da mortalidade em 24 a 59% e 15 a 65%, respectivamente, enquanto que a desnutrição é um fator de agravo para mortalidade e internação.	↑↓

(ZHANG <i>et al.</i> , 2019)	Quantificar e entender melhor a potencial relação não linear entre o IMC e o prognóstico em estudos prospectivos de coorte de pacientes com ICFEP e ICFER	Verificou que a cada incremento de 5 unidades de IMC o risco de mortalidade por todas as causas foi atenuado em paciente com ICFEP (HR: 0,93, IC 95%: 0,89 – 0,97), e em paciente com ICFER (HR: 0,96, IC 95%: 0,92 – 0,99). A meta-análise dose-resposta apresentou menor mortalidade para IMC de 32 kg/m ² em pacientes com ICFER.	↑↓
------------------------------	---	---	----

Fonte: Autor, 2021. **Legenda:** (↑) Efeito positivo ou benéfico; (↓) Efeito negativo ou deletério; (0) Efeito nulo; (AVCI) Acidente vascular cerebral isquêmico; (CABG) Revascularização de artéria coronária; (CC) Circunferência da cintura; (CQ); (DAC) Doença arterial coronariana; (DCV) Doenças cardiovasculares; (FTO) Gene associado à massa gorda e a obesidade; (HR) *Hazard Ratio*; (HVE) Hipertrofia ventricular esquerda; (IC) Intervalo de confiança; (IC) Insuficiência cardíaca; (ICC) Insuficiência cardíaca crônica; (ICFEP) Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; (ICFER) Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; (ICP) Intervenção coronária percutânea; (IM) Infarto do miocárdio; (IMC) Índice de massa corporal; (OR) *Odds Ratio*; (RCQ) Relação cintura-quadril; (RR) *Relative Risk*; (TSF) Espessura da dobra cutânea do tríceps.

6. DISCUSSÃO

É sabido que o excesso de peso está relacionado a alterações hemodinâmicas e anatômicas do sistema cardiovascular. Evidências recentes sugerem que a relação do excesso de peso com as alterações no metabolismo, no perfil inflamatório e nas alterações hormonais (como resistência à insulina), pode ajudar a compreender a relação entre obesidade e IC (COMITÉ, 2018). Na revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos realizada por AUNE *et al.*, (2016), constatou-se que para cada incremento de 5 unidades no IMC houve um aumento significativo de 1,41 (IC 95%: 1,34 – 1,47; $I_2 = 83\%$) para a incidência e aumento de 1,26 (IC 95%: 0,85 – 1,87; $I_2 = 95\%$) para mortalidade por IC. Foi observado ainda que o risco se mantinha com o acréscimo de 10 cm na circunferência da cintura, sendo de 1,29 (IC 95%: 1,21 – 1,37; $I_2 = 89\%$) e através do aumento de 0,1 unidade na relação cintura-quadril o risco também foi de 1,29 (IC 95%, 1,13 a 1,47; $I_2 = 82\%$). Demonstrando, portanto, que tanto o sobrepeso quanto a obesidade podem aumentar o risco de incidência e mortalidade por IC.

Corroborando com os achados do estudo anterior, a revisão sistemática e meta-análise realizada por KRITTANAWONG *et al.*, (2018), observou que o excesso de peso aumentou em 1,33 (IC 95% 1,16 a 1,52; $p < 001$, $I_2 = 83,6\%$) a incidência de IC, quando comparado com o grupo normal, representando um acréscimo de cerca de 33%. Entretanto, o aumento no risco de incidência difere entre os pacientes, sendo os de sexo feminino mais prejudicados com o risco de 1,23 (IC 95% 1,13 a 1,34; $p < 001$, $I_2 = 0\%$), ou seja, um risco aumentado de 23%, enquanto os pacientes do sexo masculino não demonstraram associação significativa (1,07, IC 95% 0,69 a 1,64; $p = 0,772$, $I_2 = 0\%$). Outro importante achado desse estudo foi a quantificação do risco de incidência de acordo com as classes da obesidade, sendo de 73% para obesidade grau I (1,73, IC 95% 1,52 a 1,98; $p < 001$, $I_2 = 83,2\%$), 85% para obesidade grau II (1,85, IC 95% 1,43 a 2,38; $p < 001$, $I_2 = 91,1\%$) e 189% para obesidade grau III (2,89, IC 95% 1,94 a 4,31; $p < 001$, $I_2 = 95,9\%$) em comparação com o grupo de peso normal.

A obesidade infantil é um importante fator para o desenvolvimento de fatores de risco para morbimortalidade cardiovascular na idade adulta. Em geral, acredita-se que o IMC excessivo na infância está associado a um risco aumentado de doença

arterial coronariana na idade adulta. Por sua vez, o IMC elevado na adolescência foi independentemente associado à doença coronariana confirmada por angiografia, e o risco de aterosclerose na vida adulta é afetado pelo tempo de exposição cumulativo de sobrepeso ou obesidade (SOMMER; TWIG, 2018).

A revisão sistemática realizada por Sommer e Twig (2018), concluiu que a obesidade infantil leva a consequências consideráveis na idade adulta, estando associada com HAS e dislipidemia, o que resulta em alto risco cardiometabólico. Somado a isso, parece induzir mudanças na geometria e função do miocárdio, demonstrando um início preocupante e precoce de alterações potencialmente adversas no miocárdio. Dessa forma, a obesidade infantil e adolescente tem sido associada ao aumento do risco de morbidade cardiovascular, principalmente por doença isquêmica do coração ou derrame. Portanto, como a prevalência de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesos continua a crescer, o risco de doenças cardiovasculares relacionadas ao peso e morte em adultos pode aumentar. A partir disso, aponta-se que a redução bem-sucedida da incidência e prevalência de obesidade em crianças e adolescentes levará a uma redução nas sequelas cardiometabólicas na idade adulta.

No maior estudo de randomização mendeliana até então realizado por FALL *et al.*, (2013), corroborou com os estudos já mencionados nessa revisão, no qual aponta a obesidade como um fator causal para o desenvolvimento da IC. A meta-análise realizada revelou ainda uma relação na porção do locus do gene associado à massa de gordura e obesidade (FTO), responsável pelo aumento do IMC, com o aumento da incidência de IC e adiposidade, além do aumento das concentrações das enzimas hepáticas Alanina Amino Transferase (ALT) e Gama Glutamil Transpeptidase (Gama GT). O estudo estima ainda que o aumento de 1 unidade no IMC aumentará a incidência de IC em 17%. Em um outro estudo de randomização mendeliana produzida posteriormente pelo mesmo núcleo de pesquisa, foi confirmada a associação entre o IMC e o escore genético. Através de meta-análises observacionais verificou que o IMC alto correspondia ao risco aumentado de doença arterial coronariana 1,20 (IC 95%, 1,12 a 1,28, $p = 1,88.10^{-7}$), em IC aumento de 1,47 (IC 95%, 1,35 a 1,60, $p = 9,27.10^{-19}$) e acidente vascular cerebral isquêmico 1,15 (IC 95%, 1,06 a 1,24, $p = 0,00076$). Foi apontado ainda evidências da relação do IMC na

incidência de IC, entretanto apenas em mulheres 3,33 (IC 95%, 1.60 a 6.93, $p = 0,001$) e de acidente vascular cerebral isquêmico apenas em homens 2,01 (IC de 95%, 1,02 a 3,98, $p = 0,04$). No entanto, o teste z, demonstrou pouco suporte para uma diferença significativa entre os sexos, tanto para incidência de IC quanto de acidente vascular isquêmico (HÄGG *et al.*, 2015).

Outra revisão sistemática e meta-análise de estudos prospectivos de coorte foi realizado e observou uma associação positiva significativa entre todos os fenótipos metabólicos dos indivíduos com sobrepeso 1,10 (IC 95%, 0,60 a 2,00, $p = 0,76$) e obeso (RR = 0,96, IC 95%: 0,25-3,77, $p = 0,95$) metabolicamente saudáveis e o risco de desenvolvimento de IC, foi observado ainda que para os pacientes obesos de fenótipo metabólico fragilizado, um risco de infarto 1,82 (IC 95%, 1,50 a 2,22, $p < 0,001$), quando comparado aos paciente de peso normal e com fenótipo metabolicamente saudáveis. Demonstrando, portanto, que existe uma relação genética, onde a obesidade exerce influência na incidência de IC, o artigo ainda destaca que o perfil dos pacientes metabolicamente saudáveis não está completamente protegido de eventos cardiovasculares (MIRZABABAEI *et al.*, 2019).

O fenômeno do paradoxo da obesidade, caracterizado pelo efeito protetor na sobrevida de pacientes com sobrepeso ou obesidade que possuem concomitantemente IC e tendo o IMC inferiores como marcador de mal prognóstico (MANCINI, 2015), foi evidenciado em 13 dos 22 estudos desta *Overview*, sendo 8 dessas revisões sistemáticas com meta-análise, a associação gráfica em forma de “U” com mortalidade sobre todas as causas em função de todas as categorias de IMC, ratificando o risco aumentado em pacientes com baixo IMC, e risco atenuado para pacientes de categoria de IMC compatível com sobrepeso ou obeso, alguns estudos destacaram ainda a importância do efeito protetor do excesso de peso sobre a mortalidade por eventos cardiovasculares (CHANG *et al.*, 2015; CHRYSANT; CHRYSANT, 2013; MA *et al.*, 2018; MAHAJAN *et al.*, 2020; MILAJERDI *et al.*, 2019; OGA; ESEYIN, 2016; OREOPOULOS *et al.*, 2008; PADWAL *et al.*, 2014; QIN; LIU; WAN, 2017; SHARMA *et al.*, 2015; SHIRLEY; DAVIS; CARLSON, 2008; WAWRZEŃCZYK *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019).

SHIRLEY; DAVIS; CARLSON, (2008) constataram uma relação temporal no efeito protetor promovido pelo paradoxo, onde o maior nível de IMC não estava associado à melhoria da sobrevida nos primeiros 12 meses e em 5 anos, entretanto apresentou efeito benéfico no 2º ano, quando o cálculo do percentual de peso ideal foi utilizado no lugar do IMC as mesmas relações se mantiveram verdadeiras. Entretanto, demonstrou também diversos relatos de melhora na sobrevida dos pacientes com IMC aumentado, com razões de risco ajustados de 0,88 (IC 95%: 0,80 a 0,96) e 0,81 (IC 95%: 0,72 a 0,92) para pacientes com sobrepeso e obesidade, respectivamente, e risco aumentado de morte para pacientes com IMC abaixo do peso 1,21 (IC 95%: 0,95-1,53), quando comparados com os pacientes de IMC normal. Observou ainda o maior percentual de eventos clínicos importantes como morte cardiovascular ou transplantes urgentes, estavam relacionados aos pacientes com baixos índices de porcentagem de superfície corporal (2,0 m²), IMC (27,7 kg/m²), gordura corporal (22,5%), gordura total (19,7 kg) e peso corporal magro (65,5 kg), já os pacientes com maior percentual de gordura corporal foi o preditor mais forte de sobrevivência relatado no estudo.

A fim de comprovar a existência do paradoxo da obesidade e esclarecer os questionamentos a respeito das brechas deixadas pelo IMC, Oga e Eseyin (2016) verificaram artigos que mediram além do IMC, a espessura da dobra cutânea tricipital (TSF), relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência da cintura (CC), e após as análises apontaram que os pacientes com os parâmetros mais elevados de IMC, TSF e CC possuíam melhor prognóstico quando comparados às categorias de peso normais, somado a isso o estudo constatou que o paradoxo existia mesmo para a sobrevivência após 2 anos.

Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Lin *et al.*, (2016) afim de investigar a associação entre o IMC e a mortalidade por IC na região da Ásia Oriental, encontrou que mortalidade por todas as causas, a mortalidade cardiovascular e não cardiovascular aumentou com a diminuição das categorias de IMC, em comparação com o peso normal, o baixo peso apresentou maior risco de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular, e a obesidade apresentou menor risco de mortalidade não cardiovascular, compatível com o paradoxo da obesidade também para populações orientais, entretanto foi observado uma diferença étnica do paradoxo,

onde a cada incremento de 5 kg/m² o risco de mortalidade não cardiovascular se mostrou aumentado em pacientes europeus e americanos do que em japoneses.

A revisão sistemática e meta-análise realizada por Cuspidi *et al.*, (2014) defende que a obesidade é um poderoso fator de risco para as disfunções sistólicas e diastólicas, visto que seus achados foram condizentes com a incidência muito maior de IC em pacientes obesos quando comparados aos não obesos, portanto os autores defendem que a prevenção e/ou tratamento podem vir a ter um importante impacto favorável na IC.

Corroborando com esses dados, na revisão sistemática realizada por McDowell *et al.*, (2018), os autores defenderam que muito embora o paradoxo da obesidade estivesse presente na amostra estudada, com maior sobrevida e menor risco de mortalidade para a população obesa, a perda intencional de peso dos pacientes que coexistiam com obesidade e IC demonstravam melhoria na capacidade de exercício, classificação da NYHA e na qualidade de vida. De maneira semelhante, a meta-análise realizada por Mahajan *et al.*, (2020) também defende que a redução de peso intencional, visto que esta, apresentou redução do índice de massa ventricular esquerda, melhora na função diastólica e redução do tamanho do átrio esquerdo, resultando em melhoria dos índices estruturais e funcionais cardíacos nos indivíduos obesos e acometidos com IC.

Reddy *et al.*, (2019) realizou uma revisão sistemática e meta-análise, observou que a perda de peso está associada a significativas reduções em pressões de enchimento biventricular, pressão arterial pulmonar, frequência cardíaca, saída cardíaca, pressão arterial sistêmica e consumo de oxigênio do corpo inteiro. Ou seja, os autores levantam a hipótese de que as intervenções para redução de peso poderiam então ser eficazes para mitigar os desarranjos hemodinâmicos que contribuem para a morbidade e mortalidade em pessoas com o fenótipo obeso e com IC. Entretanto alertam que a perda isolada de peso sem treinamento de exercício aeróbico pode resultar em perda de massa magra, o que pode ser prejudicial em pacientes mais velhos com IC/FEP.

7. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, pode-se inferir que o sobrepeso, como também a obesidade, representa um importante fator de risco contribuindo ainda para o aumento da mortalidade. Foram encontrados ainda, estudos de randomização mendeliana que apontaram essa estreita relação através dos locus do gene associando ao aumento do IMC com o aumento de IC. Entretanto, estudos relataram o fenômeno conhecido como o “paradoxo da obesidade”, no qual a obesidade apesar de auxiliar no desenvolvimento da IC, para alguns pacientes serviria de efeito protetor frente a mortalidade, fenômeno esse que é prontamente declinado com o curso da IC após determinado período. Foi observado ainda que a redução intencional de peso, quando associada à atividade física aeróbica, é um importante manejo a ser realizado com os pacientes, visto que os estudos apontam para uma melhoria do quadro clínico.

8. REFERÊNCIAS

AUNE, D. et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Circulation**, v. 133, n. 7, p. 639–649, 2016.

BARRETO, Í.; NUNES, C. P. A EFICÁCIA DO LCZ696 NOS DESFECHOS CARDIOVASCULARES NOS PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 1, n. 1, 2019.

BARRETTO, A. C. P. et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, p. 1–30, 2002.

BERGER, S. et al. Bariatric surgery among patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. **Open Heart**, v. 5, n. 2, 2018.

BLEUMINK, G. S. et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure: The Rotterdam Study. **European heart journal**, v. 25, n. 18, p. 1614–1619, 2004.

BOCCHI, E. A. et al. The reality of heart failure in Latin America. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 11, p. 949–958, 2013.

CHANG, H.-W. et al. Association of body mass index with all-cause mortality in patients with diabetes: a systemic review and meta-analysis. **Cardiovascular Diagnosis and Therapy**, v. 6, n. 2, p. 109–119, abr. 2015.

CHRY SANT, S. G.; CHRY SANT, G. S. New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 7, n. 1, p. 85–94, 2013.

COMITÉ, C. DA D. DE I. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018.

CUSPIDI, C. et al. Left-ventricular hypertrophy and obesity: A systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. **Journal of Hypertension**, v. 32, n. 1, p. 16–25, 2014.

DE CARVALHO MARTINS, F. R.; GAMA, G. G. G.; MENDES, A. S. Características sociodemográficas e clínicas de indivíduos com insuficiência cardíaca associadas à classe funcional da doença. **Enfermagem Brasil**, v. 18, n. 6, p. 743–749, 2020.

DE CARVALHO, S. P. DA S. et al. Chronic noncommunicable diseases and associated factors among adults in an impoverished urban area of the Brazilian northeast/Doenças crônicas não transmissíveis e fatores associados em adultos numa área urbana de pobreza do nordeste brasileiro. **Ciencia & saúde coletiva**, v. 24, n. 8, p. 3159–3169, 2019.

DE LIMA, D. R. M.; COSTA, N. C. T. S. Digoxina: mecanismo de ação, tratamento, efeitos adversos e a importância na qualidade de sua manipulação. 2014.

DOLGIN, M. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels: The Criteria of the New York Heart Association. Little, Brown and Company. **Boston**. p, p. 253–255, 1994.

FALL, T. et al. The Role of Adiposity in Cardiometabolic Traits: A Mendelian Randomization Analysis. **PLoS Medicine**, v. 10, n. 6, 2013.

FERNANDES, S. L. et al. Fisiopatologia e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Estado da Arte e Perspectivas para o Futuro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, n. AHEAD, 2019.

GREEN, S. et al. Chapter 1: introduction. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version**, v. 5, n. 0, p. 11–102, 2011.

HÄGG, S. et al. Adiposity as a cause of cardiovascular disease: A Mendelian randomization study. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 578–586, 2015.

HIGGINS, J. P. T. et al. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. [s.l.] John Wiley & Sons, 2019.

HUNT, S. A. et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 15, p. e1–e90, 2009.

KRITTANAWONG, C. et al. Meta-Analysis Comparing Frequency of Overweight Versus Normal Weight in Patients With New-Onset Heart Failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 121, n. 7, p. 836–843, abr. 2018.

LIN, G.-M. et al. The Obesity-Mortality Paradox in Patients With Heart Failure in Taiwan and a Collaborative Meta-Analysis for East Asian Patients. **The American Journal of Cardiology**, v. 118, n. 7, p. 1011–1018, out. 2016.

MA, W.-Q. et al. Does body mass index truly affect mortality and cardiovascular outcomes in patients after coronary revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft? A systematic review and network meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 9, p. 1236–1247, set. 2018.

MAHAJAN, R. et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Heart**, v. 106, n. 1, p. 58–68, jan. 2020.

MALTA, D. C. et al. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 599–608, 2014.

MALTA, D. C. et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil-Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 3–16, 2015.

MALTA, D. C. et al. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 51, n. 1, p. 1–10, 2017.

MALTA, D. C. et al. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e Regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190030, 2019.

MANCINI, M. **Tratado de Obesidade**. 2. ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2015.

MCDOWELL, K. et al. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 9, p. 1189–1204, set. 2018.

MILAJERDI, A. et al. Pre- and post-diagnosis body mass index and heart failure mortality: a dose-response meta-analysis of observational studies reveals greater risk of being underweight than being overweight. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 2, p. 252–261, fev. 2019.

MIRZABABAEI, A. et al. The long-term prognosis of heart diseases for different metabolic phenotypes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **Endocrine**, v. 63, n. 3, p. 439–462, 22 mar. 2019.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MOZAFFARIAN, D. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 447–454, 2016.

MURAD, M. H. et al. New evidence pyramid. **BMJ Evidence-Based Medicine**, v. 21, n. 4, p. 125–127, 2016.

OGA, E. A.; ESEYIN, O. R. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. **Journal of Obesity**, v. 2016, p. 1–9, 2016.

OREOPOULOS, A. et al. Body mass index and mortality in heart failure: A meta-analysis. **American Heart Journal**, v. 156, n. 1, p. 13–22, jul. 2008.

PADWAL, R. et al. The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 8, p. 1110–1114, 31 ago. 2014.

PFEFFER, M. A. et al. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 2,

p. 80–86, 1988.

PFEFFER, M. A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 10, p. 669–677, 1992.

PFEFFER, M. A.; BRAUNWALD, E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. **Circulation**, v. 81, n. 4, p. 1161–1172, 1990.

PFEFFER, M. A.; PFEFFER, J. M. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. **Circulation**, v. 75, n. 5 Pt 2, p. IV93-7, 1987.

QIN, W.; LIU, F.; WAN, C. A U-shaped association of body mass index and all-cause mortality in heart failure patients: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 35, n. 2, p. e12232, abr. 2017.

REDDY, Y. N. V et al. Hemodynamic Effects of Weight Loss in Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JACC: Heart Failure**, v. 7, n. 8, p. 678–687, 2019.

ROCHA, R. M.; MARTINS, W. D. A. **Manual de Insuficiência Cardíaca**. Rio de Janeiro: Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ), 2019.

RODRIGUES, C. L.; ZIEGELMANN, P. K. Metanálise: Um Guia Prático. **Revista HCPA**, v. 30, n. 4, p. 436–447, 2010.

SCOLARI, F. L. et al. Insuficiência cardíaca-fisiopatologia atual e implicações terapêuticas. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, 2018.

SENNI, M. et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. **European heart journal**, v. 35, n. 40, p. 2797–2815, 2014.

SHARMA, A. et al. Meta-Analysis of the Relation of Body Mass Index to All-Cause and Cardiovascular Mortality and Hospitalization in Patients With Chronic Heart Failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 115, n. 10, p. 1428–1434, maio 2015.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **bmj**, v. 358, 2017.

SHIRLEY, S.; DAVIS, L. L.; CARLSON, B. W. The relationship between body mass index/body composition and survival in patients with heart failure. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 20, n. 6, p. 326–332, jun. 2008.

SILVA, V. et al. Overview of systematic reviews - A new type of study. Part I: Why and for whom? **Sao Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 6, p. 398–404, 2012.

SOMMER, A.; TWIG, G. The Impact of Childhood and Adolescent Obesity on Cardiovascular Risk in Adulthood: a Systematic Review. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 10, 2018.

SOUZA, T. T. **Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos: revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais**. Dissertação (Mestrado)-Curso de Ciências Farmacêuticas, Ciências da Saúde ..., 2013.

SWEDBERG, K.; KJEKSHUS, J.; GROUP, C. T. S. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). **The American journal of cardiology**, v. 62, n. 2, p. 60A-66A, 1988.

THOMSON, D. et al. The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews. **Research Synthesis Methods**, v. 1, n. 3-4, p. 198–211, 2010.

TORRES, G. G. Insuficiência Cardíaca: Papel da Terapia de Ressincronização Cardíaca em Classe Funcional I e II (NYHA). **Revista Norte Nordeste de Cardiologia**, v. 9, n. 3, p. 2–5, 2019.

VEST, A. R. et al. The heart failure overweight/obesity survival paradox: the missing sex link. **JACC: Heart Failure**, v. 3, n. 11, p. 917–926, 2015.

WAWRZENCZYK, A. et al. Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure—a systematic review. **Heart Failure Reviews**, v. 24, n. 5, p. 671–700, 23 set. 2019.

WHO, W. H. O. Global health observatory (GHO) data. **Internet: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>**, 2015.

ZHANG, J. et al. Body mass index and all-cause mortality in heart failure patients with normal and reduced ventricular ejection fraction: a dose–response meta-analysis. **Clinical Research in Cardiology**, v. 108, n. 2, p. 119–132, 27 fev. 2019.