

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

KARLA THUANY DE OLIVEIRA SANTOS

**EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM OBESOS METABOLICAMENTE
SAUDÁVEIS E COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UM
ACOMPANHAMENTO DE CURTO PRAZO**

JOÃO PESSOA

2021

KARLA THUANY DE OLIVEIRA SANTOS

**EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM OBESOS METABOLICAMENTE
SAUDÁVEIS E COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UM
ACOMPANHAMENTO DE CURTO PRAZO**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Ciências da Nutrição da
Universidade Federal da Paraíba para
obtenção do título de Mestre em ciências
da Nutrição.

Orientador: Prof. Dr José Luiz de Brito
Alves

JOÃO PESSOA

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S237e Santos, Karla Thuany de Oliveira.

Efeitos da cirurgia bariátrica sobre a pressão arterial e modulação autonômica cardíaca em obesos metabolicamente saudáveis e com doenças crônicas não transmissíveis : um acompanhamento de curto prazo. / Karla Thuany de Oliveira Santos. - João Pessoa, 2021.
82 f. : il.

Orientação: José Luiz de Brito Alves.Dissertação
(Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Cirurgia bariátrica. 2. VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca. 3. Obesidade. I. Alves, José Luiz de Brito. II. Título.

UFPB/BC

CDU 616-089:611.33(043)

KARLA THUANY DE OLIVEIRA SANTOS

**EFEITOS DA CIRURGIA BARIÁTRICA SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A
MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM OBESOS METABOLICAMENTE
SAUDÁVEIS E COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: UM
ACOMPANHAMENTO DE CURTO PRAZO**

Dissertação aprovada no dia 10/06/2021

BANCA EXAMINADORA

José Luiz de Brito Alves

Prof. Dr José Luiz de Brito Alves

Orientador

(Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição/ Centro de Ciências da Saúde- UFPB)



Dr. Vinicius José Baccin Martins

Examinador Interno

(Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição/ Centro de Ciências da Saúde- UFPB)

Dr^a Jailane de Souza Aquino

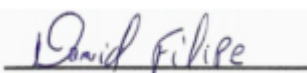
Examinadora Interna Suplente

(Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição/ Centro de Ciências da Saúde- UFPB)

Dr^a Monique de Assis Vasconcelos Barros

Examinadora Externa

(Universidade Federal de Pernambuco-UFPE)



Dr. David Filipe de Santana

Examinador Externo Suplente

(Universidade Federal de Pernambuco-UFPE)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por ser minha fonte de inspiração diária, minha luz, nos momentos de escuridão, por ser meu sustento nos momentos de fraqueza, e por ser minha esperança, nos momentos de dúvida. Por ter me guiado e me sustentado todos os dias, mesmo nos momentos de pânico e medo pelo enfrentamento ao COVID-19.

Aos meus pais, Alderi Santos e Maria Izelda, pelo amor e apoio incondicional e por acreditarem em mim, mais do que eu mesma. Por serem minha base e fonte de sustentação. Por me ensinarem a seguir o caminho do bem e sempre incentivarem a dedicação aos estudos.

A meu namorado Wendson Fabrício por ter sido meu guia e porto seguro nos momentos de dúvida, medo e ansiedade. Por acreditar em meu potencial e incentivar a ir além.

A meu irmão, Diego Santos, por ser um grande incentivador e fonte de inspiração.

A minha sobrinha Valentina, por ter me feito enxergar a vida com mais amor e leveza.

Ao meu professor e orientador Dr José Luiz, por ter me desafiado a enfrentar novos desafios, pela sabedoria e ensinamento com excelência e que mesmo nos momentos de dor e tristeza, conduziu o seu trabalho sempre com muita dedicação e profissionalismo.

A doutoranda Nara Almeida, que foi o pilar responsável para a concretização deste trabalho, sempre solícita, dedicada e responsável.

A Capes, por ter tornado possível ao longo destes 2 anos o benefício da bolsa de estudo, sendo possível me dedicar de forma exclusiva ao desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores do departamento de mestrado em Ciências da Nutrição da UFPB, que foram imprescindíveis na agregação de novos saberes.

Dedico este trabalho, aos meus avós Antônio Laurindo e Maria de Lourdes que faleceram no ano de 2020 e não puderam ver a concretização deste sonho, mas que torciam pela minha felicidade e pela realização dos meus sonhos de forma imensurável.

“Vinde a mim, todos os que estais cansados e oprimidos, e eu vos aliviarei”.

Mateus 11:28-30

RESUMO

A obesidade está ligada às perturbações do sistema nervoso autonômico (SNA), com repercussões na superativação do sistema nervoso simpático (SNS) e depressão do sistema nervoso parassimpático (SNP). A cirurgia bariátrica (CB) surge como uma importante alternativa para tratamento da obesidade e regulação do SNA. Desta forma, este trabalho teve como objetivo investigar alterações de curto prazo nos parâmetros antropométricos, composição corporal, pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em obesos metabolicamente saudáveis ou associado à doença crônica submetidos à CB. Tratou-se de um estudo longitudinal composto por 27 indivíduos pertencentes ao ambulatório de CB do Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa-PB, realizado entre março e setembro de 2018. Os participantes foram alocados em dois grupos: obesos metabolicamente saudáveis (OMS, n = 11) e obesos associado à doença crônica (OADC, n = 16). Foram avaliados o índice de massa corporal (IMC), a gordura do tronco, a porcentagem de gordura corporal (BFP), a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão arterial diastólica (PAD). Foram avaliados também pelo exame de eletrocardiograma os parâmetros lineares e não lineares de VFC e a frequência cardíaca. Todos os dados foram avaliados no início do estudo e 4 semanas após realização da gastrectomia vertical ou Bypass gástrico em Y de Roux. Os participantes foram compostos por 27 indivíduos (23 mulheres e 4 homens), com idade média de 32.1 anos $\pm$ 5.3; Peso de 112.2 Kg $\pm$ 19.1 e IMC: 43, 9 kg/m² $\pm$ 4.4 no grupo OMS. A idade média do grupo OADC foi de 44.8 anos; Peso: 104.6 kg $\pm$ 8,4 e IMC: 40.8 kg/m² $\pm$ 3.7. Entre o procedimento mais realizado da CB, foi Bypass em Y de Roux e gastrectomia vertical em ambos os grupos, com percentuais de 54.5 % e 75 % respectivamente. Após quatro semanas da CB os participantes de ambos os grupos apresentaram redução do peso corporal, IMC, PAS, PAD e FC (p < 0,05). Na condição basal, os indivíduos do grupo OADC tiveram VFC prejudicada no domínio do tempo e da frequência em comparação com o grupo OMS (p < 0,05). A VFC no grupo OMS não foi alterada após quatro semanas de CB (p > 0,05). No entanto, os indivíduos do grupo OADC tiveram aumento nos índices da VFC após a CB (p < 0,05). Diante do exposto, concluiu-se que a CB é um tratamento eficaz para promover redução da pressão arterial e da FC em obesos com ou sem síndrome metabólica. Além disso, os dados demonstraram que a CB foi mais eficaz em melhorar a modulação autonômica cardíaca no grupo OADC.

Palavras-chave: Variabilidade da frequência cardíaca; Cirurgia bariátrica; Obesidade metabolicamente saudável; Obesidade com doença metabólica

ABSTRACT

Obesity is linked to disorders of the autonomic nervous system (ANS), with repercussions on the overactivation of the sympathetic nervous system (SNS) and depression of the parasympathetic nervous system (SNP). Bariatric surgery (CB) appears as an important alternative for the treatment of obesity and regulation of the ANS. Thus, this study aimed to investigate short-term changes in anthropometric parameters, body composition, blood pressure and heart rate variability (HRV) in metabolically healthy obese individuals or those associated with chronic disease undergoing CB. It was a longitudinal study composed of 27 individuals belonging to the outpatient clinic of CB of the University Hospital Lauro Wanderley, João Pessoa-PB, carried out between March and September 2018. Participants were allocated into two groups: metabolically healthy obese (WHO, n = 11) and obese associated with chronic disease (OADC, n = 16). Body mass index (BMI), trunk fat, body fat percentage (BFP), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) were evaluated. Linear and non-linear HRV parameters and heart rate were also evaluated by electrocardiogram. All data were assessed at baseline and 4 weeks after performing vertical gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass. Participants were composed of 27 individuals (23 women and 4 men), with an average age of 32.1 years $\pm$ 5.3; Weight of 112.2 kg $\pm$ 19.1 and BMI: 43.9 kg / m² $\pm$ 4.4 in the WHO group. The average age of the OADC group was 44.8 years; Weight: 104.6 kg $\pm$ 8.4 and BMI: 40.8 kg / m² $\pm$ 3.7. Among the most performed procedure of CB, was Roux-En-Y Gastric Bypass in both groups, with percentages of 54.5% and 75% respectively. After four weeks after CB, participants in both groups showed a reduction in body weight, BMI, SBP, DBP and HR (p <0.05). At baseline, individuals in the OADC group had impaired HRV in the time and frequency domain compared to the WHO group (p <0.05). HRV in the WHO group was not changed after four weeks of CB (p > 0.05). However, individuals in the OADC group had increased HRV indices after CB (p < 0.05). In view of the above, it was concluded that CB is an effective treatment to promote a reduction in blood pressure and HR in obese individuals with or without metabolic syndrome. Furthermore, the data demonstrated that BC was more effective in improving cardiac autonomic modulation in the OADC group.

Keywords: Heart rate variability; Bariatric surgery; Metabolically healthy obesity; Obesity with metabolic disease

LISTA DE TABELAS

Table 1	Assessment of clinical characteristics.....	76
Table 2	Assessment of anthropometric, body composition and cardiovascular variables in the metabolically healthy obeses and metabolically syndrome obeses at baseline and after four weeks of bariatric surgery.....	77
Table 3	Assessment of heart rate variability measures in metabolically healthy obeses and with metabolic syndrome at baseline and four weeks post bariatric surgery.....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Variáveis da VFC (domínios lineares e não lineares)	27
Quadro 2	Critérios diagnósticos para definição da síndrome metabólica.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Interação dos principais fatores na predisposição da obesidade.....	18
Figura 2:	Características fenotípicas dos grupos OMS x OADC.....	21

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACh- Acetilcolina

BYPASS- gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”

CB- Cirurgia Bariátrica

CC- Circunferência da Cintura

DM2- Diabetes Melito Tipo 2

DCV- Doenças Cardiovasculares

ECG- Eletrocardiograma

FC- Frequência Cardíaca

GLP-1 – Hormônio semelhante ao glucagon tipo 1

SG- Sleeve Gástrico (Gastrectomia Vertical)

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL- Lipoproteína de alta densidade

HF- Alta frequência

IL-1- Interleucina- 1

IL-6- Interleucina - 6

IMC- Índice de Massa Corporal

IRR - Intervalos R-R

IDF- International Diabetes Federation

LF- Baixa frequência

MS- Milésimos por segundo

NPY- Neuropeptídeo Y

OADC- Obesidade associada a doença crônica

OMS- Obesidade metabolicamente saudável

PA- Pressão Arterial

PAI-1- Inibidor do Ativador do Plasminogênio Tipo 1

POMC- pró-opiomelanocortina

RCQ- Razão Cintura-Quadril

RI- Resistência à Insulina

SM- Síndrome Metabólica

SNA- Sistema Nervoso Autônomo

SNC- Sistema Nervoso Central

SNS- Sistema Nervoso Simpático

SNP- Sistema Nervoso Parassimpático

SUS- Sistema Único de Saúde

TAB- Tecido Adiposo Branco

TAS- Tecido Adiposo Subcutâneo

TAV- Tecido Adiposo Visceral

TNF- Fator de necrose tumoral alfa

UN- Unidades normalizadas

VDLR- Proteína de muito baixa densidade

VFC- Variabilidade da Frequência Cardíaca

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 OBESIDADE.....	18
2.1.1 Definição.....	18
2.1.2 Obesidade metabolicamente saudável (OMS)	19
2.1.3 Obesidade associada à doença crônica (OADC)	20
2.1.4 Papel do Sistema Nervoso Autônomo na Obesidade.....	21
2.1.4.1 Hiperatividade simpática na obesidade	23
2.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	24
2.2.1 Fisiologia da Variabilidade da Frequência Cardíaca	25
2.2.3 Medição da VFC.....	26
2.2.4 Causas que impactam na alteração da VFC	28
2.3 EFEITO DA OBESIDADE NA VFC	29
2.3.1 Medidas antropométricas e impacto nos parâmetros de VFC	29
2.3.2 Efeito do grupo OMS e do grupo OADC nos parâmetros de VFC	30
2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA.....	31
2.4.1 Definição da cirurgia bariátrica.....	31
2.4.2 Cirurgia Bariátrica e Modulação Vagal.....	33
2.4.1.1 Impacto da Cirurgia bariátrica nos grupos OMS e OADC	35
2.4.1.2 Impacto da Cirurgia Bariátrica na Hipertensão Arterial Sistêmica.....	36
3 METODOLOGIA.....	38
3.1 DESENHO DO ESTUDO	38
3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	38
3.2.1 Critérios de inclusão.....	38
3.2.2 Critérios de exclusão	38
3.3 MÉTODOS DE COLETA E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO	39
3.4 PARTICIPANTES.....	39
3.5.1 Medidas Antropométricas e Composição Corporal.....	42
3.5.2 Análise da pressão arterial, registro do eletrocardiograma e variabilidade da frequência cardíaca	42

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
REFERÊNCIAS.....	46
APÊNDICES	63
APÊNDICE A	64
APÊNDICE B.....	66
APÊNDICE C	79
ANEXOS	81
ANEXO 1.....	81

1 INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade tem aumentado nas últimas décadas de forma alarmante. Observam-se que mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais estavam com sobrepeso e destes, mais de 650 milhões de adultos tinham obesidade (WHO, 2016). Sua incidência, acompanha o risco elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), hipertensão arterial sistêmica (HAS); doenças metabólicas como Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM-2) e dislipidemias (DLP) (KHAN et al., 2018; ILIODROMITI et al., 2018; BLÜHER, 2019). A obesidade é caracterizada pelo acúmulo do tecido adiposo, considerada um dos fatores que podem causar disfunção autonômica do sistema nervoso autônomo (SNA) com atividade simpática elevada e diminuição da atividade parassimpática, levando a um desequilíbrio autonômico em todo o sistema cardiovascular (WIJNGAARDEN et al., 2013; KOENIG et al., 2015; SILVA et al., 2016).

Alterações hormonais observadas em indivíduos obesos, como níveis elevados de leptina e insulina, foram condições documentadas como umas das possíveis causas no desequilíbrio do SNA e o surgimento de doenças cardíacas relacionadas à obesidade, tendo em visto que são caracterizados por estimularem a ativação simpática e diminuição da atividade parassimpática, repercutindo desta forma, na redução da variabilidade da frequência cardíaca (QUILLIOT et al., 2008; STRAZNICKY et al., 2010; GUARINO et al., 2017). Desta forma, a coexistência de comorbidades como o DM-2 e HAS nos indivíduos obesos contribui ainda mais para a disfunção autonômica (VINIK et al., 2018; CARVALHO et al., 2019).

O desequilíbrio autonômico provocado pela obesidade pode ser detectado através da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), observado pela mudança nos intervalos de tempo entre os batimentos cardíacos adjacentes (TRIGGIANI et al., 2017). A avaliação da VFC tem se tornado uma alternativa clínica relevante para prognósticos de desordens cardiovasculares, pois reduções da VFC predizem risco de vida, com elevação da mortalidade, por eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio e arritmias cardíacas, por exemplo) entre pessoas obesas, em comparação ao grupo que apresentavam peso normal (MAHESHWARI et al., 2016; TRIGGIANI et al., 2017).

O conceito de obesidade metabolicamente saudável (OMS) tem sido atribuído aos indivíduos obesos que não apresentam anormalidades metabólicas, tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e níveis elevados de mediadores inflamatórios (BLÜHER et al., 2014; STEFAN et al., 2015). A disfunção do SNA já é bem documentada em pessoas obesas, porém, acredita-se ser resultado da resistência à insulina e o tipo do fenótipo

corporal como o acúmulo de gordura abdominal (ZHU et al., 2016 ; JAIS E BRÜNING, 2017).
DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Este desequilíbrio autônomo já é observado em adultos obesos com síndrome metabólica (SM), resultando em parâmetros de VFC reduzidos verificados tanto por índices lineares (domínio tempo e frequência) e não lineares (gráfico em Poincaré) (CARVALHO et al., 2018). Araújo et al. (2019) demonstraram em seu estudo que a obesidade isolada não foi suficiente para influenciar a modulação autonômica cardíaca em repouso em adultos jovens metabolicamente saudáveis que não apresentassem nenhum outro fator de risco cardiometabólico. Já SHIN et al. (2018) ao analisarem a recuperação da frequência cardíaca (FC), observaram em seus resultados que não houve diferença no equilíbrio do SNA, entre o grupo OMS e o grupo de obesidade associado a doenças crônica (OADC), este último, entretanto, mostrou uma resposta de recuperação da frequência cardíaca mais lenta.

Os procedimentos de cirurgia bariátrica (CB) aumentaram consideravelmente nos últimos anos como forma de tratamento para obesidade, com mais de 70 % do procedimento sendo realizadas na população feminina (ANGRISANI et al., 2018; WELBOURN et al., 2018). Evidências demonstram que a perda de peso, induzida cirurgicamente, tem efeito favorável na melhora da sensibilidade à insulina, na redução dos níveis de leptina, na redução dos níveis pressóricos (BOWER et al., 2015; KALINOWSKI et al., 2017; JAKOBSEN et al., 2018). Além disso, foi observado também melhora da função autonômica cardíaca, observada pela maior predominância do sistema parassimpático e VFC elevadas (MASER et al., 2013; WU et al., 2015; BRAGA et al., 2020).

Portanto, compreender o cenário de disfunção autonômica presente nesses indivíduos é de fundamental importância clínica, tanto do ponto de vista preventivo quanto terapêutico, e pode fornecer apoio como uma nova avaliação complementar para os profissionais que trabalham com essa população. Dessa forma, nosso objetivo geral é investigar o efeito da cirurgia bariátrica na pressão arterial e na modulação autonômica cardíaca em obesos metabolicamente saudáveis e com síndrome metabólica antes da cirurgia e após quatro semanas de acompanhamento, tendo como objetivos específicos: caracterizar a amostra quanto ao perfil clínico e nutricional; categorizar a amostra em indivíduos do grupo OMS e do grupo OADC; avaliar o parâmetro de VFC no domínio linear e não linear no período pré e pós cirúrgico de cirurgia bariátrica; avaliar os parâmetros de PA e FC período pré e pós cirúrgico de cirurgia bariátrica e associar os parâmetros de VFC e PA entre os grupos OMS e OADC no período pré e pós cirúrgico.

Apesar de estudos iniciais terem encontrado benefícios da CB na redução da pressão arterial (PA) e melhora da VFC, os estudos ainda são escassos sobre o efeito da CB na promoção dos benefícios semelhantes na pressão arterial e modulação autonômica em indivíduos com OMS e OADC. A hipótese testada no estudo é que a CB, em um seguimento de curto prazo, reduz a pressão arterial e melhora a função autonômica efetivamente em OMS comparado com OADC

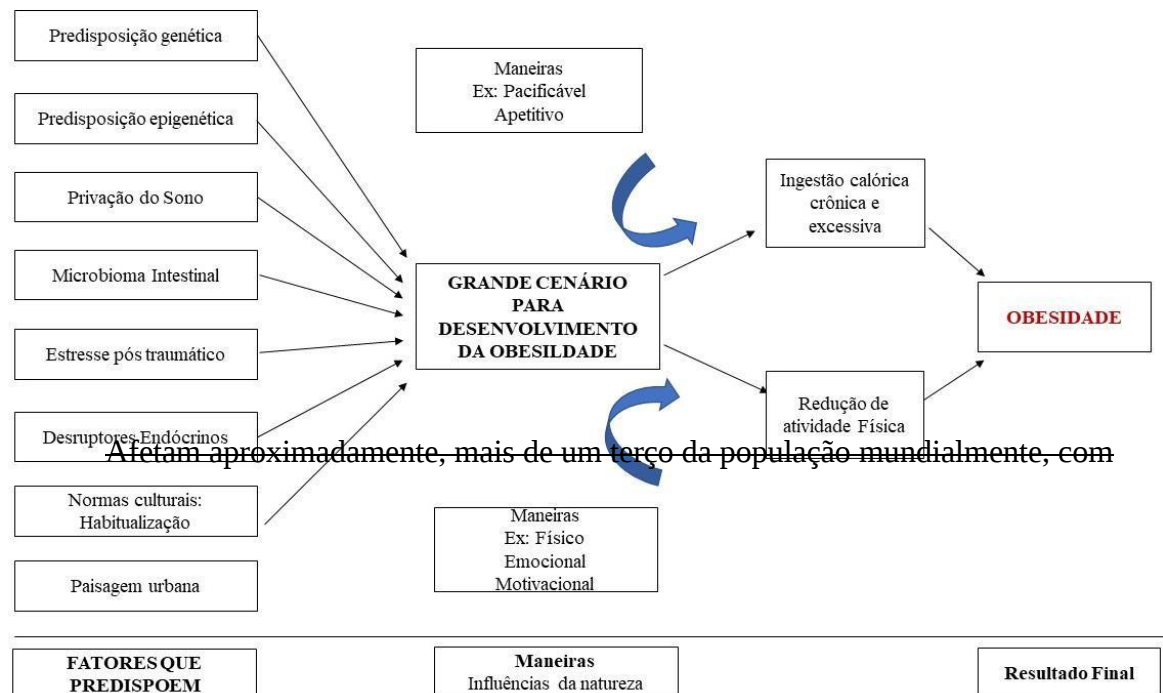
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 OBESIDADE

2.1.1 Definição

A obesidade é uma das principais epidemias de saúde do século XXI, definida pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura indicado por um índice de massa corporal ($IMC = \text{massa (kg)} / \text{altura}^2 \geq 30 \text{ kg/m}^2$) impactando negativamente na saúde do indivíduo (HALES et al., 2017). A etiologia da obesidade tem uma complexa interação de fatores, como biológicos, ambientais, comportamentais e psicossociais (BUSUTIL et al., 2017 ; HALES et al., 2017). A obesidade também tem sido associada à epigenética, desreguladores endócrinos, privação de sono, além do microbioma alterado (MUÑOZ et al., 2017; HASON; WEICKERT; BARBER, 2020). A figura 1 traz um resumo da rede complexa de fatores que predis põem a obesidade.

Figura 1. Interação dos principais fatores na predisposição da obesidade.



Hason; Weickert; Barber, 2020

A literatura é clara ao demonstrar a relação da obesidade com a ocorrência de diversas doenças crônicas como HAS, dislipidemia, DM-2, doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC), doença hepática gordurosa não alcoólica, osteoartrite, síndrome da apneia obstrutiva do sono, alguns tipos de câncer, além de distúrbios psicossociais (RADOVANOVIC, 2014; BERTHOUD; KLEIN; 2017). Estas complicações estão ligadas principalmente a distribuição de gordura intra-abdominal e sua relação direta com a resistência à insulina, além de um ambiente cronicamente inflamado acarretando em disfunção endotelial (BARCONES-MOLERO et al., 2018).

Desta forma, a obesidade é apresentada como um grande fator de risco modificável para distúrbios cardiovasculares e metabólicos, porém, algumas pessoas obesas apresentam perfis cardiometabólicos favoráveis. O termo OMS tem sido utilizado para definir o indivíduo obeso sem síndrome metabólica e / ou resistência à insulina (DURWARD; HARTMAN; NICKOLS-RICHARDSON, 2012). Esta característica implica em maior sensibilidade à insulina, um perfil inflamatório e lipídico favorável e ausência da hipertensão arterial sistêmica (BLÜHER, 2013; STEFAN et al., 2013). Porém, mesmo na ausência de comorbidades, esta condição parece ser um estado transitório para surgimento dos distúrbios metabólicos, desta forma, o grupo de indivíduos OMS, não tem garantia da redução do risco de mortalidade em indivíduos obesos (KRAMER; ZINMA; RETNAKARAN; 2013; STEFAN; 2018).

2.1.2 Obesidade metabolicamente saudável (OMS)

O grupo OMS vem sendo amplamente discutido com conceito pouco estabelecido, acreditando-se que seja subsequentemente a observações clínicas, de indivíduos com obesidade sem apresentação de anormalidades cardiometabólicas. Os seguintes critérios são utilizados para classificar a obesidade metabolicamente saudável: IMC: ≥ 30 kg/m², sem nenhum dos critérios listados a seguir : (1) pressão arterial elevada definida por pressão arterial sistólica (PAS) > 130 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) > 85 mmHg; (2) glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (3) triglicerídeos séricos elevados > 150 mg/d; (4) nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) baixo, definido como HDL-C <40 mg / dL em homem <50 mg / dL em mulheres; (5) não usar farmacoterapia para tratamento de dislipidemia, DM-2 e HAS (CATOI et al., 2018).

Estes indivíduos são caracterizados por menor gordura visceral e maior distribuição de gorduras nos membros inferiores, maior aptidão cardiovascular, praticantes de atividade física,

maior sensibilidade à insulina, além de apresentarem menos marcadores pró inflamatórios (BLÜHER, 2020). Vale ressaltar que a definição de OMS é aplicado aos indivíduos que sejam obesos e não acometidos por doenças cardiometabólicas, não excluindo a possibilidade de apresentarem outras condições patológicas (MAGKOS, 2019).

É desconhecido os mecanismos compensatórios pela qual o fenótipo de OMS preserva a sensibilidade à insulina (ROBBILLARD et al., 2011), mas acredita-se que fatores genéticos, bioquímicos, hormonais e neuro-hormonais, podem desempenhar papel chave nesta condição (SRDIĆ et al., 2011). Não está claro se as pessoas com OMS estão protegidas do risco de doenças crônicas aliadas à obesidade ou se trata de um atraso na progressão das complicações nessa subpopulação de pessoas obesas (HINNOUHO et al. 2015). Portanto, o diagnóstico de “obesidade saudável” deve continuar sendo uma indicação para iniciar o tratamento, mesmo naqueles indivíduos sem anormalidades cardiometabólicas no momento do diagnóstico.

Por falta de uma definição consistente e padronizada do conceito de OMS, torna-se um desafio os estudos de prevalência deste fenótipo (MAGKOS, 2019). Estudos apontam que a prevalência varia em torno de 4,2% e 13,6% em uma população adulta chinesa. É notável pelos estudos que a prevalência de OMS, parece ser maior no sexo feminino e reduz significativamente com a idade (LIU et al., 2019). Esta condição independe do grau do IMC, pois foi visto que alguns indivíduos com obesidade extrema, ainda permanecem com uma certa sensibilidade a insulina, quando são capazes de acumular gordura subcutânea e baixos níveis de gordura visceral (SATTAR et al., 2014). Em comparação ao grupo de indivíduos obesos com síndrome metabólica, o grupo OMS, apresentam maiores níveis circulantes de adiponectina, implicando em papel protetor contra o desenvolvimento de um estado metabólico prejudicial (MARTÍNEZ-LARRAD et al., 2014).

2.1.3 Obesidade associada à doença crônica (OADC)

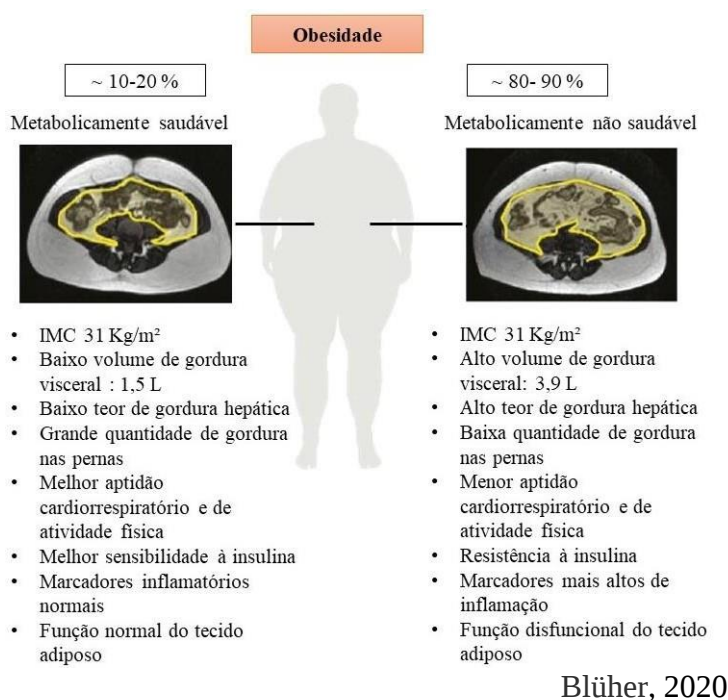
Esses pacientes exibem acúmulo elevado de gordura visceral, comparado aos indivíduos do grupo OMS, que estão ligados ao grau de resistência à insulina (RI), DM-2, HAS e dislipidemia (GRUNDDY, 2015; SOARES et al., 2017). Estudos mostram que o tecido adiposo visceral (TAV) em comparação ao tecido adiposo subcutâneo (TAS), possuem mais adipócitos lipolíticos ativos, com maior expressão de genes envolvidos na lipólise como (lipase hormônio sensível e perilipina) aparentando serem mais disfuncionais, liberando maior quantidade de ácidos graxos livres, aumentando os níveis plasmáticos de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e outros componentes aterogênicos, levando a uma RI hepática

(TINAHONES et al., 2010; MATHIEU; BOULANGER; DESPRÉS, 2014; GONÇALVES et al., 2016).

Mais estudos são necessários para compreender o fenótipo de distribuição de gordura e o que acarretaria na hiperplasia ou hipertrofia dos adipócitos e os seus distúrbios metabólicos associados, que levam à OMS ou OADC. Logo, correlacionam à esta distribuição de gordura à fatores genéticos e /ou ambientais, e que seriam características herdáveis, com poder de influência de 25- 70 % no tipo de distribuição de gordura (WAJCHENBERG, 2000; BLÜHER, 2010).

Os obesos com síndrome metabólica também são caracterizados por um processo inflamatório mais acentuado. Este estado de inflamação é atribuído aos seus adipócitos hipertrofiados, que devido aos seus tamanhos, ocorrem hipóxia com posterior necrose celular, e conseqüentemente a isso, macrófagos são recrutados e começam a produzir citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 (IL-1). Desta forma, um ambiente inflamado é mais observado no grupo de indivíduos com distribuição de TAV do que na distribuição de gordura periférica (WEISBERG et al., 2003; O'ROURKE, 2009; CANCELLO et al., 2006). A figura a seguir, exemplifica as principais características fenotípicas nos dois grupos OMS e OADC.

Figura 2. Características fenotípicas dos grupos OMS x OADC



2.1.4 Papel do Sistema Nervoso Autônomo na Obesidade

O SNA desempenha um papel chave na regulação da homeostase energética participando da articulação de uma rede integrada de sinais que transmitem informações periféricas para o sistema nervoso central (SNC), responsáveis pela regulação a curto e longo prazo do peso corporal (CUMMINGS E SCHWARTZ, 2003). Em curto prazo, projeções aferentes vagais após a ocorrência de distensão gástrica são essenciais para transferência de informações entre hormônios intestinais e o SNC que, em conjunto, atuam para modular a saciedade. Em longo prazo, sinais de ação prolongada, como a leptina e insulina, são responsáveis pela regulação da adiposidade e peso corporal. Dentro do hipotálamo, há evidências consistentes de que a concentração de leptina e insulina refletem a homeostase energética e a adiposidade e que ambos exercem seus efeitos regulatórios centrais (NAZARIANS-ARMAVIL et al., 2013).

A leptina, por exemplo, é um hormônio liberado pelo tecido adiposo branco (TAB), cuja principal ação é promover a saciedade e regular o balanço energético. A concentração plasmática de leptina diminui durante o jejum e aumentam após a superalimentação. O núcleo arqueado é o local mais envolvido na ingestão de alimentos relacionada com a leptina. Dentro desta região, dois subconjuntos de neurônios de ação antagônica como o neurônio neuropeptídeo Y (NPY) e pró-opiomelanocortina (POMC) foram identificados. Os receptores de leptina são expressos em subconjuntos neuronais. A estimulação da leptina diminui o disparo de NPY, atenuando assim a ingestão de alimento, tendo em vista esse ser um hormônio orexígeno, enquanto suas ações nos neurônios POMC são opostas, já que eles agem de forma sinérgica, tratando-se este de um hormônio de ação anorexígena (PANDIT et al., 2017).

Já a insulina, além de seu papel já bem estabelecido no metabolismo da glicose e o lipídeo, também está envolvida na via da saciedade atuando no SNC (OBICI et al., 2002; SCHERER et al., 2011). Os receptores de insulina, assim como a leptina, também são expressos no SNC, principalmente no núcleo arqueado, participando do controle da ingestão de alimentos. Foi demonstrado que a insulina tem uma função essencial no sistema nervoso central para incitar a saciedade, aumentar o gasto energético e regular a ação da leptina (Schwartz, 2000). Também interfere na secreção de entero-hormônios como o hormônio peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP 1), que atua inibindo o esvaziamento gástrico e, assim, promovendo uma sensação de saciedade prolongada (VERDICH et al., 2001). Indivíduos obesos apresentam altas concentrações de insulina e leptina, porém a administração destes hormônios não seria

alternativa viável de tratamento, justificado pela resistência, resultante das concentrações séricas aumentada.

Outro hormônio importante, à exemplo da grelina, também desempenha um papel na regulação do peso corporal a longo prazo. Age como um sinal de adiposidade, comunicando o estado de armazenamento de energia ao cérebro. Assim, a concentração de grelina em jejum são reduzidos em indivíduos obesos e aumentados após a perda de peso (CUMMINGS, 2006). Após a realização de CB, com o procedimento do bypass gástrico, observou-se níveis marcadamente suprimidos de grelina. Este fenômeno observado favorece uma maior perda de peso após esse procedimento cirúrgico (CUMMINGS et al., 2002). Desta forma, perturbações nesta homeostase energética, pode contribuir para o aumento do peso corporal e posteriormente obesidade (GUARINO et al., 2017).

A gordura corporal pode causar uma hiperativação do sistema nervoso simpático e induzir disfunção autonômica pela secreção de adipocinas como leptina e marcadores pró-inflamatórios como proteína C reativa (PCR), TNF - α , inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), IL-6. Essas citocinas conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e estimular diretamente o sistema nervoso simpático (SNS) central no hipotálamo ou induzir ao um estado de inflamação de baixo grau que também pode estimular o SNS (SMITH; MINSON, 2012).

Landsberg (1986) foi um dos primeiros pesquisadores a cogitar a hiperativação da atividade do SNS à medida que ocorria ganho de peso corporal. Isto acontecia como um mecanismo de adaptação, causando um aumento na taxa metabólica de repouso para provocar uma perda de peso corporal.

2.1.4.1 Hiperatividade simpática na obesidade

Uma atividade aumentada do SNS foi demonstrada em pacientes obesos, particularmente na vasculatura muscular e nos rins, possivelmente contribuindo para o aumento do risco cardiovascular e renal. Embora a ativação do SNS seja semelhante em obesos hipertensos e normotensos, a contribuição simpática à pressão arterial via vasoconstrição é maior nos hipertensos, confirmando um papel da ativação simpática na patogênese da hipertensão relacionada à obesidade. Por outro lado, a hiperatividade simpática não é eficaz para favorecer o gasto de energia e, portanto, a perda de peso. Tem sido demonstrado que a resistência seletiva à leptina, síndrome da apneia obstrutiva do sono, hiperinsulinemia e baixos

níveis de grelina são possíveis mecanismos subjacentes à ativação simpática na obesidade (GUARINO et al., 2017).

No estudo de Hillerbrand et al. (2014) mostraram que as medidas de circunferência da cintura (CC) tinham associações com a ativação simpática mais fortes do que as associações entre a gordura corporal total e a ativação simpática, sugerindo que a gordura abdominal pode ser mais importante para a função do sistema nervoso autônomo do que a gordura geral

Conforme ressaltado, a inibição do SNS é sugerida como alvo terapêutico em potencial no tratamento da obesidade. É importante destacar que as intervenções destinadas a induzir a perda de peso por dieta ou cirurgia seriam capazes de atingir uma redução significativa no tônus simpático (LAMBERT et al., 2015).

2.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A VFC é considerada um reflexo fisiológico do coração para manter o seu ritmo, intrínseca ao funcionamento saudável do coração, sendo modificada por eventos multifatoriais, desde eventos meramente fisiológicos à ambientais, (KEMP; QUINTANA, 2013; DRAGHICI; TAYLOR, 2016). Esse intervalo entre os batimentos é conhecido pela medida de tempo transcorrido entre dois intervalos R-R, sendo uma característica de um sistema cardiovascular saudável (PUMPRLA et al., 2002; LOMBARDI; STEIN, 2011). Foi reconhecida pela primeira vez, como um importante preditor de morte fetal, ao observarem que alterações como reduções na VFC em fetos, resultavam em hipóxia e sofrimento fetal (HON; LEE, 1963). Mais tarde, ao analisarem a VFC a partir do cálculo dos intervalos R-R em um registro eletrocardiográfico contínuo de 24 horas, feito 11 dias $\pm$ 3 dias após infarto agudo do miocárdio (IAM), os pacientes que apresentaram redução em sua variabilidade, com níveis inferiores à 50 m/s comparados ao grupo que apresentaram valores maiores que 100 m/s, tinham risco aproximadamente 4 vezes maior risco de mortalidade. Desta forma, sua análise tornou-se um importante avanço na estratificação de risco pós-infarto (KLEIGER et al., 1987; BILLMAN, 2011)

Entende-se então por VFC, como uma medida da função neuro-cárdica que reflete as interações coração-cérebro e a dinâmica do SNA (MCCRATY; SHAFFER, 2015). A avaliação da VFC é um indicador clínico relevante, pois o desequilíbrio entre os impulsos simpáticos e parassimpáticos resultando em redução da VFC impactam em alterações significativas, pois predizem graves consequências, como aumento de arritmias cardíacas, uma variedade de eventos cardiovasculares como HAS, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio

influenciando negativamente na qualidade de vida (CARTER & RAY, 2015; MAHESHWARI et al., 2016). Portanto, poderia ser o método simples e não invasivo, muito útil para investigar o efeito da sua alteração nas DCV (ROLIM; SOUZA; DIB, 2013).

2.2.1 Fisiologia da Variabilidade da Frequência Cardíaca

A frequência cardíaca (FC) e o seu ritmo são regulados pelo SNA. O SNS e o sistema nervoso parassimpático (SNP) exercem influência neste ritmo. O SNP inerva os nós: sinoatrial (AS), atrioventricular (AV) e do miocárdio, através do nervo vago (DRAGHICI, TAYLOR, 2016). Os nervos simpáticos apresentam eferentes que também têm como alvo o nó SA e o nó AV e a maior parte do músculo cardíaco através do sistema nervoso cardíaco intrínseco (OGLETREE et al., 2001).

Quando ocorre ativação parassimpática, há liberação de acetilcolina (ACh), prolongando os intervalos R-R, levando a uma diminuição quase que imediata da frequência cardíaca, devido a ACh ser rapidamente metabolizada e depurada. Por outro lado, o SNS, diminuem os intervalos R-R, pela ação da catecolamina, aumentando a contração cardíaca e consequentemente a sua frequência. As catecolaminas tem resposta de ação mais lenta em relação à ACh, porém seu efeito é mais prolongado, estimulando a FC por 5 a 10 segundos mesmo após cessação da estimulação simpática. Os nervos parassimpáticos exercem seus efeitos mais rapidamente (<1 s) do que os nervos simpáticos > 5 s (NUNAN et al., 2010). As flutuações na frequência cardíaca acontecem então, em resposta a elevação e redução de pelo menos um dos braços do SNA (DRAGHICI; TAYLOR, 2016). Desta forma, os dois braços do SNA, exercem efeitos sobrepostos com diferentes frequências de tempo e de ação.

Em um SNA equilibrado, espera-se que em repouso, ocorra predominância da modulação parassimpática cardíaca. Em contrapartida, em indivíduos com doenças cardíacas, verificam-se maior modulação simpática e menor modulação parassimpática. Assim, a VFC surge como um importante indicador de alterações na regulação autonômica sob o sistema cardiovascular, podendo fornecer informações sobre o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco em diferentes populações (MALPAS, 2010; TRIGGIANI et al., 2017).

É importante ressaltar que a FC e a VFC têm uma interação natural quando ocorre elevação da FC, o tempo entre os batimentos R-R é reduzido e há uma maior probabilidade de redução da VFC. Em contrapartida, quando ocorre redução da FC, os espaçamentos entre os batimentos R-R são maiores, ocorrendo então elevação natural da VFC. Isto se chama de

dependência do ciclo e ocorre fisiologicamente. Quando se tem alguma patologia como cardiopatia isquêmica ou outras patologias, o coração desenvolve cada vez menos variabilidade, mesmo em condições de FC baixas, perdendo esta relação de FC e VFC (UMETANI et al., 1996). Portanto, dar-se a importância de avaliar as condições que podem alterar os valores de FC, principalmente quando seu aumento ocorre em decorrência às situações de estresse, uso de medicamentos ou pela atividade física (MCCRATY; SHAFFER, 2015). Logo a FC é influenciada pelo fluxo simpático e parassimpático para o nó sinusal, e a ativação simpática dominante sobre a ativação parassimpática resulta em maior FC e menor VFC, sendo marcadores independentes para mortalidade (HILLERBRAND et al., 2014).

2.2.3 Medição da VFC

Uma das maneiras simples de analisar dados da VFC é pelo método de execução do domínio tempo, reconhecido cientificamente. Dentre os padrões analíticos, uma das abordagens mais simples, é observar as diferenças entre os batimentos como média e desvio padrão ou quadrado médio das diferenças sucessiva, sendo este último, bastante descrito com precisão para estimar as alterações na VFC, atribuído às informações nervosas do nervo vago (MCCRATY; SHAFFER, 2015).

Já a análise de frequência, é realizada pelas diferenças das frequências, observados pelo intervalo R-R mensurado por eletrocardiograma (ECG), podendo ser analisado por duas bandas de frequência: alta frequência (HF)- (0,15-0,4 Hz) e baixa frequência (LF)- (0,04-0,15 Hz). Acredita-se que a análise no domínio frequência medem o funcionamento do sistema nervoso autônomo (THAYER et al., 2010; MCCRATY; SHAFFER, 2015). A medida de LF é mais compreendida, pois reflete o funcionamento do SNS e consequentemente, o nervo vago. Já a interpretação da HF é menos compreendida pois é influenciada pelo SNS e nervos barorreceptores. Uma das análises observadas nos estudos é a razão LF/HF que é interpretado como o equilíbrio entre o SNS e SNP, embora não sejam dados conclusivos (BILLMAN, 2013).

Existem também as análises pelos domínios não lineares, representados por SD1, SD2 e razão SD1/ SD2, analisados pelo método de Poincaré. Este, seria um método quantitativo de análise, baseado pelas modificações nas modulações simpáticas e parassimpáticas da FC. O Poincaré é um diagrama onde cada intervalo IRR é plotado em função do intervalo anterior, tendo sido bastante usado para análise de VFC (HUIKURI et al., 2000).

O SD1 mede a VFC de curto prazo em milésimos por segundo (ms), semelhante a medida no domínio tempo RMSSDD, e se correlaciona com a sensibilidade barorreflexa (BRS), que é a mudança na duração do intervalo entre batimentos por mudança na pressão arterial e na potência do HF (CICCONE et al., 2017). O SD2 mede a VFC de curto e longo prazo em ms e se correlaciona com a potência de baixa frequência (LF) e o barorreflexo (BRENNAN et al., 2001). A razão SD1 / SD2, é usada para medir o equilíbrio autonômico quando o período de monitoramento é bastante longo e há ativação simpática. SD1 / SD2 se correlaciona com a razão LF / HF (BEHBAHANI; DABANLOO; NASRABADI, 2012). A seguir, encontra-se um resumo das análises das variáveis da frequência cardíaca nos domínios lineares: tempo e frequência e não lineares.

Quadro 1- Variáveis da VFC (domínios lineares e não lineares)

Domínio linear - índices de tempo	
Índice	Interpretação
Intervalo RR médio (ms).	A média dos intervalos NN. Um intervalo NN mais
SDNN (ms)	Desvio padrão dos intervalos NN. Indica que a variabilidade total elevada é considerada associada a melhor saúde
RMSSD (ms)	Pensa-se que a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos NN adjacentes (RMSSD) indica atividade do sistema de nervos parassimpáticos
Domínio linear-índices de frequência	
Índice	Interpretação
LF (m/s ²)	Potência na faixa de baixa frequência (0.04- 0.15 Hz). Pensado para refletir uma combinação de atividade simpática e Barorreceptora
HF (m/s ²)	Potência na faixa HF (0.15-0.04Hz). Reflete a atividade Parassimpática
LF/ HF.	Razão LF (ms ²) / HF (ms ²). Índice de equilíbrio autonômico usado com frequência, embora isso tenha sido debatido
Domínio Não Linear	
Índice	
SD1	Poincaré traça o desvio padrão perpendicular à linha de identidade. Se correlaciona com a sensibilidade barorreflexa.

Continuação: **Quadro 1:** Variáveis da VFC (domínios lineares e não lineares)

SD2	Desvio padrão do gráfico de Poincaré ao longo da linha de identidade. Se correlaciona com a potência de LF e barorreflexa
SD1/SD12	Mede a imprevisibilidade da série temporal RR, é usada para medir o equilíbrio autonômico.

YONG; BETON, 2018; SHAFFER; GINSBERG, 2017

2.2.4 Causas que impactam na alteração da VFC

Muitos fatores influenciam a VFC, impactando no ritmo do batimento cardíaco. O coração reage a muitos estímulos, tentando se adaptar a qualquer mudança, aumentando ou diminuição o seu ritmo. Quando uma VFC se encontra alta há uma maior flexibilidade do músculo cardíaco em reagir a qualquer estresse que pode ser tanto fisiológico quando ambiental, sendo um sinal de um coração saudável.

Contrariamente, uma VFC diminuída é um reflexo que o coração não está respondendo bem aos estímulos, traduzindo-se em importantes condições patológicas, como doenças cardiovasculares e pode afetar a função imune, a autorregulação e habilidade psicossocial (KEMP; QUINTANA, 2013; FATISSON; OSWALD; LALONDE, 2016). Já Stein et al. (2005) afirmam que nem sempre a VFC mais alta é melhor, pois algumas condições patológicas podem produzir uma elevação no VFC e estas condições patológicas cardíacas que resultam no aumento das medidas da VFC, levam ao aumento da mortalidade, principalmente em idoso e uma destas condições vistas é a fibrilação atrial.

Uma revisão destacou-se os principais fatores relacionados com as mudanças na VFC (FATISSON; OSWALD; LALONDE, 2016). Alguns fatores fisiológicos foram apontados como contribuintes na redução da VFC, como os hormonais, endócrinos, respiratórios, cardiovasculares e neurológicos (FATISSON; OSWALD; LALONDE, 2016). Em relação as doenças cardiovasculares, já foi documentado que uma VFC reduzida prediz doenças cardíacas e maior risco de morte. Thayer et al (2010) verificaram em sua revisão sistemática, muitos estudos epidemiológicos que confirmam uma relação da VCF mais baixa naqueles indivíduos com pressão arterial elevada em relação aos outros pacientes com PA normais. Como também foi confirmado uma associação negativa entre os níveis de colesterol e glicemia com a VFC, ou seja, à medida que os níveis de colesterol e glicemia estavam elevados, a VFC estava reduzida.

Fatores ambientais modificáveis como ingestão de álcool e uso de tabaco também alteram a VFC. Consumidores de álcool e fumantes crônicos tendem a ter uma VFC reduzida, porém esse efeito é revertido após a interrupção destes hábitos (VALENTINI; PARATI, 2009; THAYER et al., 2010). O álcool, por exemplo, pode estar relacionado com a ativação simpática ou inibição parassimpática (ACHARYA et al., 2006).

Existem também os fatores não modificáveis, a exemplo da idade. Com o aumento da idade, a VFC reduz (THAYER et al., 2010; ACHARYA et al., 2006). Já Jäncke et al. (2015) relataram que a redução da VFC durante o envelhecimento pode ser decorrente de um processo de neuro degeneração e prejuízos no sistema de transmissão sináptica.

2.3 EFEITO DA OBESIDADE NA VFC

2.3.1 Medidas antropométricas e impacto nos parâmetros de VFC

Uma importante manifestação da obesidade é o comprometimento do SNA, manifestando-se em todas as faixas etárias (VANDERLEI et al., 2008; FARAH et al., 2013). O aumento da adiposidade foi associado ao desequilíbrio nas atividades simpáticas e parassimpáticas, com pronunciada redução da atividade do SNP (SZTAJZEL et al., 2009; ADACHI et al., 2011). Este desequilíbrio resultava em redução da VFC, associado a doença cardiovascular em indivíduos obesos, com aumento significativo da mortalidade por doença cardiovascular (LAEDERACH et al., 2000; KIM et al., 2005).

O risco de doenças parece aumentar em função do percentual de gordura acima do limite superior fisiológico. Para fins de estratificação de risco, é conveniente ter valores de corte do conteúdo de gordura corporal com base em sua associação observada com a doença (HURT et al., 2010). O IMC, por exemplo é uma medida antropométrica insensível em diferenciar a gordura corporal e os compartimentos livres de gordura (ROTHAMAN, 2008). Portanto, as medidas de CC e RCQ, indicadores de acúmulo de gordura visceral podem ser mais sensíveis em detectar eventos cardiovasculares associado ao desequilíbrio autonômico cardíaco em indivíduos obesos, com mais predominância simpática e redução da atividade parassimpática (CHEN et al., 2008; HILLERBRAND et al., 2014; AHMAD et al., 2016; YADAV et al., 2017). No entanto, ainda não está totalmente esclarecido qual índice antropométrico relacionado à obesidade tem a associação mais forte com marcadores autonômicos cardíacos (YADAV et al., 2017).

Alguns estudos relataram em que às medidas de adiposidade central apresentavam uma menor modulação vagal e redução na VFC (KIVINIEMI et al., 2011; FRANZ et al., 2013; KOENIG et al., 2014). Foi observado a relação da adiposidade central avaliados por medidas de CC e o grau de resistência à insulina com reduções nos parâmetros lineares e não lineares da VFC, traduzindo a forte correlação do desequilíbrio autonômico cardíaco com piora do tônus vagal, superativação simpática e aumento da prevalência de DCV na população obesa (ROSSI et al., 2015; RASTOVIĆ et al., 2017, YADAV et al., 2017; TRIGGIANI et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020). Franz et al. (2013) por exemplo, observaram que as mulheres que tinham $CC \geq 88$ cm tinham uma redução de todos os intervalos RR normais e rMSSD, resultando em menores índices de VFC.

Essa diminuição da variabilidade é um aspecto preocupante, pois está associada a um risco aumentado de doença cardíaca devido à diminuição da adaptação do coração para lidar com situações de estresse (MURALIKRISHNAN et al., 2013). Porém foi estudado se a perda de peso impactaria na melhora da VFC. Mouridsen et al. (2013) e Adachi et al. (2011) verificaram em seus estudos que os participantes ao apresentarem perda de peso, resultaram positivamente na reversão das alterações autonômicas, com redução da FC e aumento da VFC. Conclui-se desta forma, que o ganho de peso influencia negativamente a VFC, embora esse efeito possa ser reversível com a perda de peso e/ou restrição alimentar (STEIN et al., 2012).

2.3.2 Efeito do grupo OMS e do grupo OADC nos parâmetros de VFC

Independentemente do perfil cardiometabólico, a obesidade pode estar associada à disfunção do sistema nervoso autônomo, em termos de ativação simpática e depressão da atividade parassimpática (PIESTRZENIEWICZ et al., 2008; ADACHI et al., 2011). Investigações mostraram que a diminuição da VFC está associada à obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica (CARVALHO et al., 2018).

É pouco explorado nos estudos se os parâmetros de VFC se comportam de maneira diferente de acordo com o perfil metabólico do paciente obeso. No estudo de Robbillard et al. (2011) compararam os parâmetros de VFC em mulheres na pós-menopausa divididos em dois grupos OMS e OADC e observaram que os índices de VFC foi mais alto no grupo de mulheres OMS. Rastović et al. (2016) se propôs em seu estudo analisar as diferenças na VFC entre mulheres na pré-menopausa OMS e OADC. A princípio os resultados não apontaram diferença estatisticamente significativa nos indicadores de VFC entre mulheres na pré-menopausa OMS e OADC, porém foi realizado a análise multivariada para excluir influências dos índices

antropométricos e metabólicos. O ajuste da pressão arterial sistólica pareceu desempenhar um papel importante nas diferenças nos parâmetros de RRNN e LF/HF, logo relacionando à menor VFC em indivíduos hipertensos (SINGH et al., 1998). Logo pessoas com pressão arterial normal podem preservar mais a VFC.

Alterações na atividade do sistema nervoso autônomo parecem ocorrer após uma exposição prolongada à hiperinsulinemia. Uma metanálise recente demonstrou que níveis elevados de glicose impactam negativamente sobre a VFC e quando o estado hiperglicêmico é associado com um perfil lipídico desfavorável e hipertensão arterial simultaneamente, há uma piora acentuada dos parâmetros de VFC (BENICHO et al., 2018). E como a resistência à insulina é um fator etiológico para doença metabólica os obesos metabolicamente não saudáveis parecem ter maiores perturbações no SNA do que os obesos saudáveis. Desta forma, o ritmo circadiano da atividade da SNA pode mudar rapidamente se ocorrerem alterações metabólicas em pessoas saudáveis (PETROVA et al., 2006).

2.4 CIRURGIA BARIÁTRICA

2.4.1 Definição da cirurgia bariátrica

A cirurgia bariátrica, instituída no Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 1999, foi um grande avanço para a população de obesos (BATTISTI et al., 2017). Vale salientar que o número de procedimentos realizados continua aumentando em todo o mundo. Estatísticas demonstram que foram realizadas 140.000 cirurgias em 2013 nos Estados Unidos, onde há o maior número de cirurgia bariátrica do mundo, seguido pelo Brasil em aproximadamente 72.000 cirurgias bariátricas no mesmo ano (HOLDERBAUM et al., 2018).

A indicação cirúrgica deve ocorrer após rigorosa avaliação multiprofissional, com avaliação do estado nutricional, medidas antropométricas e condições psicológicas para seguimento das recomendações médicas e nutricionais antes e após o procedimento. Isso porque o sucesso do tratamento cirúrgico depende essencialmente do equilíbrio emocional e mudanças no estilo de vida do indivíduo (RÊGO et al., 2017)

Atualmente, os critérios utilizados para indicação da cirurgia bariátrica são indivíduos que apresentem: (1) $IMC \geq 50 \text{ Kg/m}^2$; (2) $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$, com ou sem comorbidades, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado, na Atenção Básica e/ou na Atenção Ambulatorial Especializada, por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos

clínicos; (3) IMC>35 kg/m² e com comorbidades, tais como pessoas com alto risco cardiovascular, DM-2 e/ou HAS de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos (BRASIL, 2018).

As técnicas cirúrgicas diferenciam-se de acordo com o mecanismo, podendo ser restritivas, que limitam a capacidade gástrica; disabsortivas, que interferem na digestão; e mistas, que é uma combinação de ambas as técnicas (SILVA et al. 2014). No Brasil, são aprovadas quatro modalidades diferentes de cirurgia bariátrica e metabólica (Gastroplastia com Derivação Intestinal em Y de Roux, gastrectomia vertical, duodenal Switch, além do balão intragástrico, que não é considerado cirúrgico). Quanto à gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux” e Gastrectomia vertical, a Sociedade Brasileira Cirurgia Bariátrica e Metabólica (2017), as caracteriza da seguinte forma:

a) Gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”) - o paciente é submetido à cirurgia perdendo de 40% a 45% do peso inicial. Nesse procedimento misto é feito o grampeamento de parte do estômago, que reduz o espaço para o alimento, e um desvio do intestino inicial, que promove o aumento de hormônios, dá saciedade e diminui a fome. Essa somatória entre menor ingestão de alimentos e aumento da saciedade é o que leva ao emagrecimento, além de controlar o diabetes e outras doenças, como a hipertensão arterial.

b) Gastrectomia vertical: nesse procedimento, o estômago é transformado em um tubo, com capacidade de 80 a 100 mililitros (ml), provocando boa perda de peso, comparável à do BGYR e maior que a proporcionada pela banda gástrica ajustável. Tem boa eficácia sobre o controle da hipertensão e de doenças dos lipídeos (colesterol e triglicérides).

A gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux tem sido o procedimento padrão ouro na cirurgia bariátrica por muitos anos e uma recente metanálise confirmou que esta técnica cirúrgica obtiveram maior perda do excesso de peso à longo prazo quando comparados à gastrectomia vertical, porém, esta técnica também tem sido cada vez mais aceita como um procedimento para pacientes com obesidade mórbida, devido a sua relativa facilidade e segurança além de ter provou ser um procedimento de perda de peso eficaz e independente (BARROS; NEGRÃO, NEGRÃO, 2019).

Embora a gastrectomia vertical seja basicamente um procedimento restritivo, os pacientes também apresentam risco de deficiências nutricionais no pós-operatório, devido a vários motivos, como redução da ingestão de alimentos, diminuição do ácido clorídrico e

secreção do fator intrínseco, vômitos pós-operatórios, escolhas alimentares inadequadas e intolerância alimentar (BEM-PORAT et al., 2017)

A cirurgia bariátrica tem se mostrado um tratamento efetivo para obesos mórbidos. No entanto, os resultados de perda peso variam consideravelmente entre os pacientes, os quais uns perdem 30% do seu peso corporal 10 anos do procedimento, enquanto outros experimentam reganho de peso (KANERVA et al., 2017)

2.4.2 Cirurgia Bariátrica e Modulação Vagal

Estudos mostraram uma melhora do equilíbrio autonômico em pacientes após cirurgia bariátrica (NAULT et al. 2007, PONTIROLI et al., 2013; BRAGA et al., 2020). Logo, a redução de peso, induzida por cirurgia bariátrica, pode estar associada à recuperação do equilíbrio autonômico, com melhora dos índices VFC (PONTIROLI et al., 2013). Porém, levanta-se os questionamentos sobre os mecanismos pós cirúrgico na melhora do SNA, se seriam causadas pela perda de peso em si ou pela influência específica da cirurgia.

A CB provoca uma mudança pronunciada da anatomia intestinal, aprimorando os níveis do GLP-1, que se liga ao tecido cardíaco e ao endotélio influenciando na frequência cardíaca e sistema nervoso autônomo (BASU et al., 2007; GOLDSTONE et al., 2016). A cirurgia bariátrica é considerada também o método mais eficaz para a resolução de síndrome metabólica, além da perda de peso (NUGENT et al., 2008; DHINDSA et al., 2012). E estudos anteriores já demonstram uma correlação de resistência à insulina com VFC reduzidas em indivíduos obesos, sendo os mecanismos ainda pouco esclarecidos, levantando-se a hipótese que o efeito desse hormônio seria na estimulação do sistema nervoso simpático (EMDIN et al., 2001; PERUGINI et al., 2010). E foi possível observar melhoras da VFC correlacionado com melhora da sensibilidade à insulina após a submissão de pacientes a CB (BOBBIONI-HARSCH et al., 2009).

Um estudo retrospectivo populacional encontrou uma associação negativa entre SM e VFC após acompanhamento a longo prazo, observando que a modulação parassimpática reduzia à medida que havia algum incremento nos componentes da SM, não havendo nenhuma associação do IMC com a VFC (YOO et al., 2016).

Perugini et al. (2010) demonstrou em seu estudo uma melhora do VFC após realização do procedimento cirúrgico Bypass em Y-Roux, sendo esta melhora inversamente correlacionadas com a resistência à insulina, justificado pelo possível mecanismo da mudança anatômica provocado pela cirurgia, como já supracitado, já que a cirurgia provoca um bloqueio

do nervo vago, e com isso, ocorreria um aumento no fluxo eferente vagal, associado com melhorias na sensibilidade à insulina.

Seravalle et al. (2014) relataram que a gastrectomia vertical produz uma redução acentuada da atividade do nervo simpático no músculo esquelético, no peso corporal, na leptina plasmática e PA 6 meses após a cirurgia e eles concluem que a inibição simpática pode estar ligada aos níveis de leptina, que reduz com os níveis de adiposidade, já que a leptina está atrelado a ativação do nervo simpático e a PA, contribuindo para a sobrecarga simpática e a hipertensão induzidas pela obesidade em modelos animais com obesidade (MARK, 2013; MARK; NORRIS; RAHMOUNI, 2014).

A ativação simpática na obesidade tem sido estritamente atribuída aos altos níveis de leptina e o acúmulo de gordura visceral em comparação com o acúmulo de gordura subcutânea, tendo em vista que a leptina é amplamente secretada pelos adipócitos viscerais. Esse hormônio é capaz de estimular diretamente os neurônios hipotalâmicos envolvidos na rede de ativação simpática (VARELA & HORVATH, 2015; DO CARMO et al. 2016). Já Kalinowski et al. (2017) observaram que os níveis de leptina e a resistência à insulina melhoraram após o procedimento cirúrgico de cirurgia bariátrica, após 12 meses de acompanhamento.

Lucas et al. (2020) avaliaram as alterações simpatovagais após CB em mulheres obesas, sem o uso de medicamentos que pudessem interferir na modulação autonômica. Após 3 meses de CB, já foi possível observar melhora na frequência cardíaca e melhora nos índices no domínio tempo de VFC, com melhora mais pronunciada após os 6 meses nos seguintes parâmetros. Os parâmetros no domínio frequência, também tiveram seus índices melhorados, com redução de LF, e razão LF/HF e aumento do HF, traduzindo em uma melhora do tônus parassimpático e recuperação do equilíbrio autonômico aos 6 meses de cirurgia.

Os dados do estudo supracitado também sugerem que a recuperação de equilíbrio simpático-vagal não acontece de forma uniforme em todos os pacientes, pois em alguns desses pacientes, o equilíbrio permaneceu inalterado após a cirurgia, ou seja, o padrão simpático predominante permaneceu inalterado, apesar da perda de peso após a CB, não sendo possível identificar uma característica comum que pudesse interferir neste resultado, como presença de outra comorbidade como DM, por exemplo (LUCAS et al., 2020). É possível que a recuperação do equilíbrio autonômico dependa de uma melhor sinalização barorreflexa, como mostrado em estudo anterior em pacientes obesos aos 3 e 6 meses após a cirurgia (KOKKINOS et al., 2013).

2.4.1.1 Impacto da Cirurgia bariátrica nos grupos OMS e OADC

Os benefícios da CB no tratamento da obesidade mórbida e de desordens associadas, tais como DM-2, HAS e dislipidemia tem sido descrito na literatura (BENAIGES et al., 2013; RICCI et al., 2015). Há questionamentos se existiriam benefícios cardiometabólicos nos pacientes obesos metabolicamente saudáveis, estudos ainda sendo escassos nesta área. Entretanto o grupo OMS se beneficiaria na melhora da apneia do sono, incidência de câncer e na qualidade de vida, conhecidos como benefícios não metabólicos (BUCHWALD et al., 2004).

Há muitos debates e questionamentos quanto a indicação cirúrgica como tratamento da obesidade pra o grupo OMS, tendo em vista que esse grupo de indivíduos se beneficiariam do seu perfil cardiometabólico satisfatório e seu conceito de uma obesidade “benigna”, porém o risco desse grupo para o desenvolvimento de DM-2 E DCV e de transição para OADC, justificaria o tratamento cirúrgico também pra esse grupo, além de garantir uma preservação de sua saúde metabólica (MAGKOS, 2019).

Existem poucos estudos que comparem os resultados da CB nos distintos grupos: OMS e OADC referente a melhora metabólica. (GODAY et al., 2014; PELASCINI et al., 2016). No estudo de Goday et al. (2014) avaliaram 222 pacientes com IMC > 40 Kg/m², que foram submetidos à gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux ou gastrectomia vertical, divididos em dois grupos, obesos metabolicamente saudável e obesos com doença metabólica. Em relação a perda de peso, observou-se resultados semelhantes entre os dois grupos. Os pacientes com OADC mostraram uma resposta mais acentuada à cirurgia bariátrica do que os sujeitos com OMS em termos de redução de glicose, hemoglobina glicada, HOMA-IR e triglicerídeos e aumento do colesterol HDL, após 1 ano de acompanhamento, mesmo com resultados também satisfatórios no grupo OMS. Sesti et al. (2011) avaliaram em seu estudo, o efeito da CB com 6 meses de seguimento, nas medidas antropométricas e cardiometabólicas em dois grupos: o grupo de obesos com resistência à insulina e o grupo OMS e observaram que as medidas antropométricas não diferiram entre os dois grupos, assim como a sensibilidade à insulina aumentou igualmente nos grupos, sendo a secreção de insulina menor, no grupo de obesos com resistência à insulina, concluindo em seu estudo que o grupo de obesos com resistência à insulina em relação ao OMS, apresentaram níveis de glicose e insulina menores do que no primeiro grupo, assim como sua sensibilidade a insulina foi mais acentuada.

Sjostrom (2013) confirmou em sua pesquisa, que quando os níveis de insulina eram mais altos na linha de base, previa efeitos favoráveis da cirurgia bariátrica em termos menor

taxa de mortalidade e incidência de DM2 em comparação com níveis de insulina reduzidos na linha de base (LEE et al., 2015).

Desta forma, mesmo que os indivíduos do grupo OMS se beneficiem clinicamente do perfil metabólico satisfatório, eles podem não apresentar perfis metabólicos semelhantes à nível celular, não garantindo que esse grupo de indivíduos sejam estáveis podendo progredir para obesidade com doença metabólica com o passar dos anos (PIEPOLI et al., 2016).

4.2.1.2 Impacto da Cirurgia Bariátrica na Hipertensão Arterial Sistêmica

A obesidade grave está associada a comorbidades como HAS, apresentando uma alta prevalência quanto maior a gravidade da obesidade, em relação ao grupo de pessoas com peso eutrófico (POIRIER et al., 2011). O fenótipo da obesidade determina o maior risco do surgimento de doenças metabólicas, como a deposição de gordura ectópica, que está associadas à várias complicações metabólicas como inflamação crônica, resistência à insulina, hiperatividade simpática e disfunção endotelial, impactando na desregulação do SNA e consequentemente da pressão arterial (MORENO- NAYARRETE et al., 2011; DESPRÉS, 2012).

Foi observado que a HAS é a comorbidade pela qual a cirurgia bariátrica não seria tão eficaz na taxa de remissão, com uma taxa de resolução variando entre 15 e 53% (PICHE et al., 2015). Alguns múltiplos fatores foram discutidos para explicar o motivo pela não remissão da HAS, dentre eles, incluem a gravidade da HAS (determinada pelo número de agentes farmacológicos utilizados), histórico e duração da HAS, menor perda de peso, abordagem cirúrgica escolhida, idade avançada e coexistência do diabetes (SUGERMAN et al., 2003; FLORES et al., 2014). Porém, a CB é uma estratégia eficaz pra redução do número de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes obesos e hipertensos, sendo responsável pela recuperação do equilíbrio do SNA para o coração, contribuindo para o controle do reflexo da PA e por normalizar os níveis pressóricos (SCHIAVON et al., 2018; LUCAS et al., 2020).

Auclair et al. (2017) compararam os parâmetros antropométricos, o fenótipo corporal, perfil inflamatório e atividade do sistema nervoso autônomo em pacientes hipertensos e não-hipertensos, antes e após 12 meses da realização de CB. Observaram que o grupo de hipertensos, tem maior peso corporal, maior destruição de gordura ectópica e menor atividade parassimpática. Após um ano, a HAS teve remissão em 44 % dos pacientes, com resolução reduzida na melhora dos parâmetros de VFC.

Schiavon et al. (2018) projetaram um estudo chamado GATEWAY (Bypass gástrico para tratar pacientes obesos com hipertensão constante) para avaliar o impacto da cirurgia bariátrica na melhora da hipertensão em pacientes com obesidade, sem a coexistência do DM-2. Encontram uma taxa de remissão da HAS de 51 % e uma redução de 30 % dos medicamentos anti-hipertensivos após 12 meses de acompanhamento de CB. Outros estudos também confirmam a melhora ou remissão da HAS após a CB (HALLERSUND et al., 2012; WILHELM et al., 2014; IKRAMUDDIN et al., 2015).

Os mecanismos da melhora da HAS após a CB são atribuídas as alterações hemodinâmicas e redução da pressão intra-abdominal, devido a redução do peso corporal, principalmente à perda da gordura visceral (SCHIAVON et al., 2016; AUCLAIR et al., 2017). Esta melhora, está atribuído também a melhora da sensibilidade a insulina, tendo em vista que a RI está ligada à reabsorção renal de sódio e ativação simpática (BUETER et al., 2009). A modulação da inflamação também é um dos mecanismos explicativos, tendo em vista que ela está associada ao aumento da rigidez arterial e consequentemente ao surgimento da HAS (ARNER et al., 2015).

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo longitudinal faz parte de um estudo original intitulado " Avaliação cardiovascular, metabólica e osteomuscular em obesos sarcopênicos e não sarcopênicos indicados à cirurgia bariátrica", que foi desenvolvido entre março e setembro de 2018, em que pacientes obesos avaliados antes e depois da CB. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley, Universidade Federal da Paraíba (número de referência 80984817.9.0000.5183) e todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/ Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todos os participantes deram seu consentimento informado para inclusão antes de participarem do estudo.

3.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.2.1 Critérios de inclusão

- ✓ Idade entre 18 e 60 anos, ambos os sexos
- ✓ $IMC \geq 40 \text{ kg} / \text{m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg} / \text{m}^2$ com comorbidades, já referidas para CB.
- ✓ $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ que preenchiam o critério de OMS

3.2.2 Critérios de exclusão

- ✓ História consistente de gravidez;
- ✓ Transplante cardíaco;
- ✓ Presença de arritmias (por exemplo: bloqueio atrial ventricular, fibrilação atrial);
- ✓ Marcapassos cardíacos, história clínica de cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica;
- ✓ Doenças psiquiátricas que impossibilitem a realização da CB;
- ✓ Neoplasias malignas ativas;

3.3 MÉTODOS DE COLETA E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO

Os pacientes foram convidados a participar do estudo durante o acompanhamento de rotina no ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley. Aqueles que concordarem em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados clínicos e pessoais foram coletados através de entrevista e quando o mesmo não soube informar algum dado importante para a pesquisa. Nestes formulários foram registradas informações como dados de identificação, aspectos clínicos e dados antropométricos. Os métodos de coleta dos dados e as técnicas de avaliação adotadas foram padronizadas e operacionalizadas unicamente pela pesquisadora.

3.4 PARTICIPANTES

Participaram do protocolo do estudo original os indivíduos com ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ ou $> 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbidades conforme resolução do conselho federal de medicina (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2016) e participantes com $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ que preenchem o critério de OMS, do sexo feminino e masculino entre 18 e 60 anos de idade com indicação para CB. A amostra foi selecionada tanto por livre demanda ambulatorial e/ou convidado aleatoriamente pacientes preparados para CB, porém, que estavam na lista de espera para realização da cirurgia. Também foram convidados pacientes de clínicas particulares dos mesmos cirurgiões que operavam no HULW. O recrutamento foi realizado entre março e setembro de 2018. Foi recrutado um total de 27 indivíduos obesos (23 mulheres e 4 homens) nos ambulatórios, que compareceram ao serviço de CB do Hospital Universitário Lauro Wanderley. Os participantes foram divididos em dois grupos: o grupo OMS e OADC. A síndrome metabólica foi definida pela Federação Internacional de Diabetes (2006), conforme definido no quadro a seguir:

Quadro 2: Critérios diagnósticos para definição da síndrome metabólica:

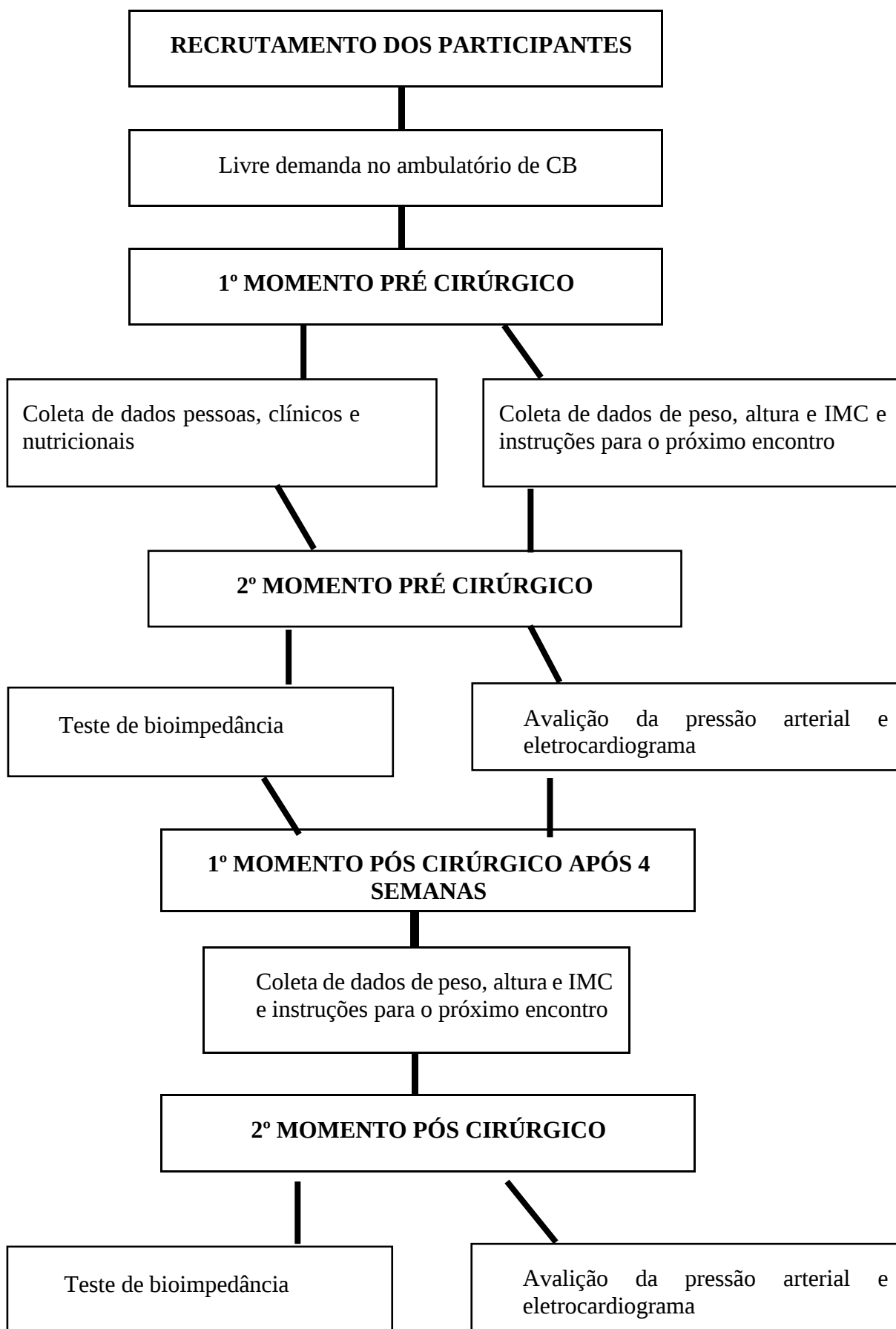
APRESENTAR OBESIDADE CENTRAL MAIS QUALQUER DOIS DOS QUATRO FATORES SEGUINTE:	
Obesidade central:	• Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus • 90 cm em homens asiáticos e • > 80 cm em mulheres
Triglicerídeos	• ≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia
HDL	• < 40 mg/dL em homens ou • < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia
Pressão arterial	• Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial

International Diabetes Federation, 2006

3.5 COLETA DE DADOS

A coleta de dados se deu em dois tempos. No primeiro momento, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, um questionário foi aplicado para coletar dados sobre a história clínica e dados pessoais como: sexo, data de nascimento, estado civil e socioeconômico, escolaridade, nível de atividade física, história de doenças pregressas (DM-2, HAS, dislipidemia, síndrome de apneia obstrutiva do sono, osteoartrite severa, etc). Ainda nesse momento, foram realizadas medidas antropométricas (peso, altura, IMC). Em seguida, foi informado da necessidade de jejum para o próximo encontro e realização da bioimpedância. No segundo momento, foi aplicado o exame de bioimpedância, com o paciente estando em jejum de 12 horas. Depois o foi realizado a avaliação da pressão arterial e o teste de eletrocardiograma. A seguir apresenta-se um fluxograma da coleta de dados e recrutamento dos pacientes.

1. Fluxograma do recrutamento dos participantes e aplicação dos questionários e avaliação



3.5.1 Medidas Antropométricas e Composição Corporal

O peso corporal (kg) foi aferido com medida de precisão de 0,1 kg (Inbody370). Os pacientes estão usando roupas leves, estavam descalços e com os bolsos vazios, garantindo assim uma maior exatidão na aferição do peso. A estatura foi medida com precisão de 0,5 cm, utilizando-se estadiômetro e balança antropométrica com capacidade para 200 kg (Balança Digital Com Antropômetro W200 A 100g Welmy 200kg). O IMC (kg / m^2) foi calculado como o peso dividido pelo quadrado da altura.

A composição corporal foi avaliada por bioimpedância (Inbody 370, Modelo JMW140, Chungcheongnam-do, COREIA), tetrapolar, multifrequência, segmentar, com 8 pontos táteis e 15 medições de impedância usando 3 frequências diferentes (5 KHz, 50 KHz, 250 KHz) de cada um dos 5 segmentos (braço direito, braço esquerdo, perna direita e perna esquerda) através de uma corrente elétrica de 250 μA .

A massa magra esquelética (MME) (Kg) e a massa gorda (MG)(Kg) de todos os segmentos corporais (braços, pernas e tronco), assim como o percentual de gordura corporal (PGC %). Os valores desses componentes foram fornecidos pelo algoritmo do próprio fabricante, incorporando dados de idade, sexo, peso e altura.

Antes da realização do teste de bioimpedância foi recomendada jejum de 12 horas. Todas as recomendações do fabricante foram seguidas: esvaziamento da bexiga antes do exame, abstenção de exercícios físicos extenuantes e vigorosos no dia anterior, permanecer em pé por cerca de 5 minutos, não estar em período menstrual, sala climatizada com temperatura de 20 e 25°C. A balança de bioimpedância é capaz de suportar até 250 Kg de peso corporal, e este exame tem rápido tempo de medição, de aproximadamente 45 segundo. Todos os procedimentos foram realizados conforme estudo anterior conforme estudo anterior (CARVALHO et al. 2019).

3.5.2 Análise da pressão arterial, registro do eletrocardiograma e variabilidade da frequência cardíaca

Todos os indivíduos se abstiveram de atividade física intensa 24 horas antes do exame. Além disso, os pacientes se abstiveram de consumir bebidas com cafeína ou qualquer bebida estimulante 36 horas antes da pressão arterial (PA) e registro de eletrocardiograma (ECG)

(Ernst 2017), bem como sem ingestão de álcool 72 horas antes das observações. Por fim, os pacientes foram convidados a jejuar durante a noite por 12 horas antes do ECG.

A medida da pressão arterial foi realizada em sala silenciosa, sem barulho e climatizado, com paciente sentado em repouso a pelo menos 5 minutos através do esfigmomanômetro Welch Allyn. As gravações foram realizadas durante a manhã (8h às 11h). A PA foi medida com manguito de circunferência do braço adequado. As aferições foram realizadas no mínimo em duas ocasiões distintas, com intervalo de 2 minutos entre elas. Se a diferença fosse > 4 mmHg entre as duas primeiras aferições, uma terceira aferição era realizada, sendo considerada a mediada das duas últimas medidas de acordo com as recomendações do “2013 ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension para o manejo da hipertensão arterial (MANCIA et al. 2014).

Após um período inicial de estabilização de 5 minutos, os indivíduos foram instruídos a permanecer em silêncio, respirando normalmente no volume corrente e com os sujeitos em repouso e em decúbito dorsal. Os eletrodos foram posicionados na região torácica, mais especificamente nas fossas infraclaviculares (direita e esquerda) nas bordas inferiores da caixa torácica e no quarto espaço intercostal direito ao lado do esterno. O equipamento foi configurado para dois canais de entrada de dados, ambos os canais foram definidos com uma frequência de amostragem de 2K/s, faixa de 5 milivolts e filtro digital (30 Hz passa baixa). Em seguida, as medidas de ECG foram registradas por 10 minutos. Foi utilizado o modelo de ECG 26T-LTS (ADInstruments®, Bella Vista, NSW, Austrália) e as gravações foram feitas com a configuração de 5 eletrodos através do software de aquisição de dados LabChart® (ADInstruments®, Bella Vista, NSW, Austrália). O ECG foi ajustado para uma taxa de amostragem de 1 KHz, faixa de 2 milivolts usando um filtro digital de 50 Hz (passa-baixo). Todos os dados foram exportados e analisados às cegas por um pesquisador treinado independente, utilizando o software LabChart 8.

As gravações de ECG foram processadas por software (módulo de análise de ECG para LabChart Pro; ADInstruments) para detecção automática das ondas R e cálculo batimento por batimento do intervalo RR. Para a detecção de ECG, 80 ms foram usados para determinar a largura típica do QRS e para as ondas R com pelo menos 300 ms de distância. Para a análise ECG, foram utilizados 240 ms para o PR máximo e 240 ms para o TR máximo.

A FC e as seguintes medidas da análise da VFC foram determinadas; 1) parâmetros no domínio do tempo: intervalo RR médio, desvio padrão entre a duração dos intervalos RR (SDRR), a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças sucessivas entre batimentos adjacentes normais a normais (RMSSD), e o número de pares de sucessivos

intervalos de batimento normal a normal que diferiram em 50 ms (pRR50); 2) parâmetros do domínio da frequência: banda de baixa frequência (LF) (de 0,04 a 0,15 Hz) e banda de alta frequência (HF) (de 0,15 a 0,40 Hz) e a relação LF / HF, a potência de cada componente espectral foi calculada em unidades normalizadas (un); 3) Parâmetros não lineares (SD1 e SD2). As plotagens de dispersão de Poincaré foram construídas e investigadas como uma ferramenta não linear, incluindo os eixos transversais (SD1, um indicador de atividade parassimpática) e os eixos longitudinais (SD2, uma função da atividade simpática e vagal).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores são relatados como média (intervalo de confiança de 95%). O teste de Kolmogorov Smirnov foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados. Os dados basais e pós-cirúrgicos foram comparados por testes t pareados ou pelo teste da soma da classificação de Wilcoxon, de acordo com a distribuição dos dados. As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste t de Student não pareado ou teste de Mann Whitney, de acordo com a distribuição dos dados. Os dados categóricos foram analisados por qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi $\leq 0,05$. A análise estatística foi realizada utilizando o software computacional Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

4 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em um formato de artigo original intitulado por **“Effect of bariatric surgery on blood pressure and cardiac autonomic modulation in metabolically healthy obese and with related chronic disease: a short-term follow-up”** submetido à revista Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy (Fator de impacto: 2.84, Qualis A1). O artigo encontra-se em apêndice (**APÊNDICE B**) e o comprovante de submissão do artigo no (**APÊNDICE C**).

REFERÊNCIAS

ACHARYA, U. R. et al. Heart rate variability: a review. **Medical and biological engineering and computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.

ADACHI, T. et al. Effect of weight gain on cardiac autonomic control during wakefulness and sleep. **Hypertension**, v. 57, n. 4, p. 723-730, 2011.

AHMAD, N. et al. Abdominal obesity indicators: Waist circumference or waist-to-hip ratio in Malaysian adults population. **International journal of preventive medicine**, v. 7, 2016.

ANGRISANI, L. et al. IFSO worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. **Obesity surgery**, v. 28, n. 12, p. 3783-3794, 2018.

ARAÚJO, J. A. et al. Isolated Obesity Is Not Enough to Impair Cardiac Autonomic Modulation in Metabolically Healthy Men. **Research quarterly for exercise and sport**, v. 90, n. 1, p. 14-23, 2019.

ARNER, P. et al. Regional variations in the relationship between arterial stiffness and adipocyte volume or number in obese subjects. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 2, p. 222-227, 2015.

AUCLAIR, A. et al. Bariatric surgery-induced resolution of hypertension and obstructive sleep apnea: impact of modulation of body fat, ectopic fat, autonomic nervous activity, inflammatory and adipokine profiles. **Obesity surgery**, v. 27, n. 12, p. 3156-3164, 2017.

BARCONES-MOLERO, M. F. et al. The influence of obesity and weight gain on quality of life according to the SF-36 for individuals of the dynamic follow-up cohort of the University of Navarra. **Revista Clínica Española (English Edition)**, v. 218, n. 8, p. 408-416, 2018.

BARROS, F.; NEGRÃO, M. G; NEGRÃO, G. G. Comparação da perda de peso após sleeve e bypass gástrico em y-de-roux: revisão sistemática. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva** v. 32, n. 4, p. 1474, 2019.

BASU, Ananda et al. Beneficial effects of GLP-1 on endothelial function in humans: dampening by glyburide but not by glimepiride. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 293, n. 5, p. E1289-E1295, 2007.

BATTISTI, L et al. Percepção da qualidade de vida e funcionalidade em obesos candidatos a cirurgia bariátrica: um estudo transversal. **Revista Brasileira de Qualidade de Vida**, v. 9, n. 2, 2017.

BEHBAHANI, S; DABANLOO, N. J; NASRABADI, A. M. Ictal Heart Rate Variability Assessment with Focus on Secondary Generalized and Complex Partial Epileptic Seizures. **Advances in BioResearch**, v. 4, n. 1, 2013.

BEN-PORAT T. et al. Nutritional deficiencies four years after laparoscopic sleeve gastrectomy—are supplements required for a lifetime?. **Surgery for Obesity and Related Diseases** , v. 13, n. 7, p. 1138-1144, 2017.

BERTHOUD, H. R.; KLEIN, S. Advances in obesity: Causes, consequences, and therapy. **Gastroenterology**, v. 152, n. 7, p. 1635-1637, 2017.

BENAIGES, D et al. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are equally effective in correcting insulin resistance. **International Journal of Surgery**, v. 11, n. 4, p. 309-313, 2013.

BENAIGES, D. et al. Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. **Obesity surgery**, v. 22, n. 8, p. 1268-1275, 2012.

BENICHO, T. et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 13, n. 4, p. e0195166, 2018.

BILLMAN, G. E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. **Frontiers in physiology**, v. 4, p. 26, 2013.

BLÜHER, M. Metabolically healthy obesity. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 3, p. 405-20, 2020.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019

BLÜHER, M. The distinction of metabolically ‘healthy’ from ‘unhealthy’ obese individuals. **Current opinion in lipidology**, v. 21, n. 1, p. 38-43, 2010.

BLUHER, Matthias. Are metabolically obese individuals are really healthy?. In: **16th European Congress of Endocrinology**. BioScientifica, 2014.

BOBBIONI-HARSCH, E. et al. Independent evolution of heart autonomic function and insulin sensitivity during weight loss. **Obesity**, v. 17, n. 2, p. 247-253, 2009.

BOWER, G. et al. Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 27, n. 7, p. 755-768, 2015.

BRAGA, T. G. et al. Evaluation of Heart Rate Variability and Endothelial Function 3 Months After Bariatric Surgery. **Obesity Surgery**, p. 1-4, 2020.

BRASIL, 2018. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Indicações para cirurgia bariátrica.

BRENNAN, M; PALANISWAMI, M; KAMEN, P. Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability?. **IEEE transactions on biomedical engineering**, v. 48, n. 11, p. 1342-1347, 2001.

BUCHWALD, H. et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 292, n. 14, p. 1724-1737, 2004.

BUETER, M. et al. Bariatric surgery and hypertension. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 5, n. 5, p. 615-620, 2009.

BUSUTIL R. et al. The impact of obesity on healthrelated quality of life in Spain. Health quality life outcomes, v. 15, n. 1, p. 197, 2017.

CANCELLO, R. et al. Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1554-1561, 2006.

CARTER, J. R.; RAY, C. A. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans. **Autonomic Neuroscience**, v. 188, p. 36-43, 2015.

CARVALHO, L. P. et al. Metabolic syndrome impact on cardiac autonomic modulation and exercise capacity in obese adults. **Autonomic Neuroscience**, v. 213, p. 43-50, 2018.

CĂTOI, A. F. et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1199, 2018.

CHEN, G. Y. et al. Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy Asian obese subjects. **Clinical Nutrition**, v. 27, n. 2, p. 212-217, 2008.

CHINTALA, K. K. et al. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 9, n. 1, p. CC06, 2015.

CICCONE, A. B. et al. Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics. **Muscle & nerve**, v. 56, n. 4, p. 674-678, 2017.

CINTI, S. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal of lipid research**, v. 46, n. 11, p. 2347-2355, 2005.

CUMMINGS, David E. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 21, p. 1623-1630, 2002.

CUMMINGS, D. E.; SCHWARTZ, M. W. Genetics and pathophysiology of human obesity. **Annual review of medicine**, v. 54, n. 1, p. 453-471, 2003

CUMMINGS, David E. et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 21, p. 1623-1630, 2002.

CUMMINGS, David E. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. **Physiology & behavior**, v. 89, n. 1, p. 71-84, 2006.

DESPRÉS, J. P. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. **Circulation**, v. 126, n. 10, p. 1301-1313, 2012.

DHINDSA, S; JIALAL, I. Bariatric surgery for the metabolic syndrome: magic bullet or not?. 2012.

DO CARMO, J. M. et al. Obesity-induced hypertension: brain signaling pathways. **Current hypertension reports**, v. 18, n. 7, p. 58, 2016.

DOCKRAY, G. J. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. **The Journal of physiology**, v. 592, n. 14, p. 2927-2941, 2014.

DRAGHICI, A. E.; TAYLOR, J. A. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 35, n. 1, p. 22, 2016.

DURWARD, C. M.; HARTMAN, T. J.; NICKOLS-RICHARDSON, S. M. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. **Journal of obesity**, v. 2012, 2012.

ECKERT, D. J.; MALHOTRA, A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. **Proceedings of the American thoracic society**, v. 5, n. 2, p. 144-153, 2008.

EMDIN, Michele et al. Hyperinsulinemia and autonomic nervous system dysfunction in obesity: effects of weight loss. **Circulation**, v. 103, n. 4, p. 513-519, 2001.

FARAH, B. Q. et al. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 11, n. 3, p. 285-290, 2013.

FATISSON, J; OSWALD, V.; LALONDE, F. Influence diagram of physiological and environmental factors affecting heart rate variability: an extended literature overview. **Heart international**, v. 11, n. 1, p. heartint. 5000232, 2016.

FLORES, L. et al. Hypertension remission 1 year after bariatric surgery: predictive factors. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 10, n. 4, p. 661-665, 2014.

FRANZ, R. et al. Central adiposity and decreased heart rate variability in postmenopause: a cross-sectional study. **Climacteric**, v. 16, n. 5, p. 576-583, 2013

GODAY, A. et al. Can bariatric surgery improve cardiovascular risk factors in the metabolically healthy but morbidly obese patient?. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 10, n. 5, p. 871-876, 2014.

GOLDSTONE, A. P. et al. Link between increased satiety gut hormones and reduced food reward after gastric bypass surgery for obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 599-609, 2016.

GONÇALVES, C. G.; GLADE, M. J.; MEGUID, M. M. Metabolically healthy obese individuals: key protective factors. **Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 14-20, 2016.

GRUNDDY, S. M. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. **European journal of clinical investigation**, v. 45, n. 11, p. 1209-1217, 2015.

GUARINO, D. et al. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. **Frontiers in physiology**, v. 8, p. 665, 2017.

HALLERSUND, P. et al. Gastric bypass surgery is followed by lowered blood pressure and increased diuresis-long term results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. **PloS one**, v. 7, n. 11, p. e49696, 2012.

HALES, C. M. et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015– 2016. NCHS Data Brief, v. 288, n. sn, p. 1-8, 2017.

HILLEBRAND, S. et al. Body fat, especially visceral fat, is associated with electrocardiographic measures of sympathetic activation. **Obesity**, v. 22, n. 6, p. 1553-1559, 2014.

HINNOUHO, G. M. et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. **European heart journal**, v. 36, n. 9, p. 551-559, 2015.

HON, E. H. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. **Am J Obstet Gynecol**, v. 87, p. 814-826, 1965.

HOLDERBAUM, M.; CASAGRANDE, D. S.; SUSSENBACH, S.; BUSS, C. Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 14, n. 2, 2018.

HUIKURI, H. V. et al. Fractal correlation properties of RR interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 101, p. 47-53, 2000.

HURT, R. T. et al. The obesity epidemic: challenges, health initiatives, and implications for gastroenterologists. **Gastroenterology & hepatology**, v. 6, n. 12, p. 780, 2010.

IBACACHE, Paulina et al. Improvements in Heart Rate Variability in Women with Obesity: Short-term Effects of Sleeve Gastrectomy. **Obesity Surgery**, 2020.

IKRAMUDDIN, S. et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 3, n. 6, p. 413-422, 2015.

ILIODROMITI, S. et al. The impact of confounding on the associations of different adiposity measures with the incidence of cardiovascular disease: a cohort study of 296 535 adults of white European descent. **European heart journal**, v. 39, n. 17, p. 1514-1520, 2018.

INDUMATHY, J. et al. Association of sympathovagal imbalance with obesity indices, and abnormal metabolic biomarkers and cardiovascular parameters. **Obesity research & clinical practice**, v. 9, n. 1, p. 55-66, 2015.

JAIS, A. et al. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 127, n. 1, p. 24-32, 2017.

JAKOBSEN, G. S. et al. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. **Jama**, v. 319, n. 3, p. 291-301, 2018.

JÄNCKE, L. et al. Brain size, sex, and the aging brain. **Human brain mapping**, v. 36, n. 1, p. 150-169, 2015.

KAIKKONEN, K. M. et al. Physical activity and aerobic fitness are positively associated with heart rate variability in obese adults. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 11, n. 8, p. 1614-1621, 2014

KALINOWSKI, P. et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass—results of a randomized clinical trial. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 2, p. 181-188, 2017.

KANERVA, N et al. Sociodemographic and lifestyle factors as determinants of energy intake and macronutrient composition: a 10-year follow-up after bariatric surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 9, p. 1572-1583, 2017.

KEMP, A. H.; QUINTANA, D. S. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. **International Journal of Psychophysiology**, v. 89, n. 3, p. 288-296, 2013.

KHAN, S. S. et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. **JAMA cardiology**, v. 3, n. 4, p. 280-287, 2018.

KIM, J. A. et al. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. **The Journal of the American Board of Family Practice**, v. 18, n. 2, p. 97-103, 2005.

KIVINIEMI, A. M. et al. Fitness, fatness, physical activity, and autonomic function in midlife. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 12, p. 2459-2468, 2017.

KLEIGER, R. E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KOENIG, J. et al. Association strength of three adiposity measures with autonomic nervous system function in apparently healthy employees. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 19, n. 9, p. 879-882, 2015.

KOKKINOS, A. et al. Improvement in cardiovascular indices after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for morbid obesity. **Obesity surgery**, v. 23, n. 1, p. 31-38, 2013.

KRAMER, C. K.; ZINMAN, B.; RETNAKARAN, R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis. **Annals of internal medicine**, v. 159, n. 11, p. 758-769, 2013.

LAEDERACH-HOFMANN, K. et al. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. **Journal of endocrinology**, v. 164, n. 1, p. 59-66, 2000.

LANDSBERG, L. Diet, obesity and hypertension: an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 61, n. 236, p. 1081-90, 1986.

LEE, C. J. et al. Prevalence and characteristics of individuals without diabetes and hypertension who underwent bariatric surgery: lessons learned about metabolically healthy obese. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 11, n. 1, p. 142-146, 2015.

LEE, J. F. et al. Elevated resting heart rate and reduced orthostatic tolerance in obese humans. **Clinical Autonomic Research**, v. 24, n. 1, p. 39-46, 2014.

LIU, C. et al. The prevalence of metabolically healthy and unhealthy obesity according to different criteria. **Obesity facts**, v. 12, n. 1, p. 78-90, 2019.

LOMBARDI, F. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. **Frontiers in physiology**, v. 2, p. 95, 2011.

LUCAS, C. et al. Longitudinal study of the sympathovagal balance in women submitted to bariatric surgery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 1, 2020.

MAGKOS, F. Metabolically healthy obesity: what's in a name?. **The American journal of clinical nutrition**, v. 110, n. 3, p. 533-539, 2019.

MAHESHWARI, A. et al. Low heart rate variability in a 2-minute electrocardiogram recording is associated with an increased risk of sudden cardiac death in the general population: the atherosclerosis risk in communities study. **PloS one**, v. 11, n. 8, p. e0161648, 2016.

MALLIANI, A; MONTANO, N. Heart rate variability as a clinical tool. **Italian Heart Journal**, v. 3, p. 439-445, 2002

MALPAS, S. C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. **Physiological reviews**, v. 90, n. 2, p. 513-557, 2010.

MANFRINI, O. et al. Abnormalities of cardiac autonomic nervous activity correlate with expansive coronary artery remodeling. **Atherosclerosis**, v. 197, n. 1, p. 183-189, 2008.

MARK, A. L. Selective leptin resistance revisited. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 305, n. 6, p. R566-R581, 2013

MARK, A. L.; NORRIS, A. W.; RAHMOUNI, K. Sympathetic inhibition after bariatric surgery. 2014.

MARTÍNEZ-LARRAD, M. T. et al. Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population-based analysis in the Spanish population. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. e106641, 2014.

MASER, R. E. et al. Effects of surgically induced weight loss by Roux-en-Y gastric bypass on cardiovascular autonomic nerve function. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 9, n. 2, p. 221-226, 2013.

MATHIEU, P; BOULANGER, M. C; DESPRÉS, J. P. Ectopic visceral fat: a clinical and molecular perspective on the cardiometabolic risk. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 15, n. 4, p. 289-298, 2014

MCCRATY, R; SHAFFER, F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. **Global advances in health and medicine**, v. 4, n. 1, p. 46-61, 2015.

MELO, V. L. C.; SERRA, P. J.; CUNHA, C. F. Obesidade infantil–impactos psicossociais. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 3, p. 367-70, 2010.

MORENO-NAVARRETE, J. M. et al. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. **Obesity**, v. 19, n. 8, p. 1552-1559, 2011.

MOURIDSEN, M. R. et al. Modest weight loss in moderately overweight postmenopausal women improves heart rate variability. **European journal of preventive cardiology**, v. 20, n. 4, p. 671-677, 2013.

MUÑOZ YÁÑEZ, C.; GARCÍA VARGAS, G. G.; PÉREZ-MORALES, R. Monogenic, polygenic and multifactorial obesity in children: Genetic and Environmental Factors. **Austin J Nutr Metab**, v. 4, n. 3, p. 1052, 2017.

MURALIKRISHNAN, K. et al. Poincare plot of heart rate variability: an approach towards explaining the cardiovascular autonomic function in obesity. **Indian J Physiol Pharmacol**, v. 57, n. 1, p. 31-37, 2013.

NAULT, I. et al. Impact of bariatric surgery–induced weight loss on heart rate variability. **Metabolism**, v. 56, n. 10, p. 1425-1430, 2007.

NAZARIANS-ARMAVIL, A.; MENCHELLA, J. A.; BELSHAM, D. D. Cellular insulin resistance disrupts leptin-mediated control of neuronal signaling and transcription. **Molecular Endocrinology**, v. 27, n. 6, p. 990-1003, 2013.

NG, M. 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. *The Lancet*, v. 384, n. sn, p. 766-781, 2013

NUGENT, C. et al. Metabolic syndrome after laparoscopic bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 18, n. 10, p. 1278-1286, 2008.

NUNAN, D; SANDERCOCK, G. R. H; BRODIE, D. A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. **Pacing and clinical electrophysiology**, v. 33, n. 11, p. 1407-1417, 2010.

OGLETREE-HUGHES, M. L. et al. Mechanical unloading restores β -adrenergic responsiveness and reverses receptor downregulation in the failing human heart. **Circulation**, v. 104, n. 8, p. 881-886, 2001.

O'ROURKE, R. W. Molecular mechanisms of obesity and diabetes: at the intersection of weight regulation, inflammation, and glucose homeostasis. **World journal of surgery**, v. 33, n. 10, p. 2007-2013, 2009.

OLIVEIRA, C. et al. Risk Factors Associated with Cardiac Autonomic Modulation in Obese Individuals. **Journal of Obesity**, v. 2020, 2020.

OPARIL, S; ZAMAN, M. A; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of hypertension. **Annals of internal medicine**, v. 139, n. 9, p. 761-776, 2003.

OBICI, S. et al. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. **Nature medicine**, v. 8, n. 12, p. 1376-1382, 2002.

PANDIT, R.; BEERENS, S.; ADAN, R. A. H. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 312, n. 6, p. 938-47, 2017.

PELASCINI, E. et al. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 12, n. 1, p. 49-56, 2016.

PERUGINI, R. A. et al. Reduced heart rate variability correlates with insulin resistance but not with measures of obesity in population undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 6, n. 3, p. 237-241, 2010.

PETROVA, M; TOWNSEND, R; TEFF, K. L. Prolonged (48-hour) modest hyperinsulinemia decreases nocturnal heart rate variability and attenuates the nocturnal decrease in blood pressure in lean, normotensive humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 3, p. 851-859, 2006.

PICHE, M. E et al. How to choose and use bariatric surgery in 2015. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 31, n. 2, p. 153-166, 2015.

PIEPOLI, M. F. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **European heart journal**, v. 37, n. 29, p. 2315-81, 2016.

PIESTRZENIEWICZ, K. et al. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. **Cardiology Journal**, v. 15, n. 1, p. 43-49, 2008.

POIRIER, Paul et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 15, p. 1683-1701, 2011.

PONTIROLI, A. E. et al. Effect of weight loss on sympatho-vagal balance in subjects with grade-3 obesity: restrictive surgery versus hypocaloric diet. **Acta diabetologica**, v. 50, n. 6, p. 843-850, 2013.

PUMPRLA, J. et al. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. **International journal of cardiology**, v. 84, n. 1, p. 1-14, 2002.

QUILLIOT, D. et al. Sympathetic-leptin relationship in obesity: effect of weight loss. **Metabolism**, v. 57, n. 4, p. 555-562, 2008.

RADOVANOVIC, C. A. T.; SANTOS, L. A.; BARROS CARVALHO, M. D.; MARCON, S. S. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 547-553, 2014.

RASTOVIĆ, M. et al. Heart rate variability in metabolically healthy and metabolically unhealthy obese premenopausal women. **Acta Endocrinologica (Bucharest)**, v. 12, n. 1, p. 35, 2016.

RASTOVIĆ, M. et al. Association between anthropometric measures of regional fat mass and heart rate variability in obese women. **Nutrition & Dietetics**, v. 74, n. 1, p. 51-60, 2017.

RICCI, C. et al. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. **Obesity surgery**, v. 25, n. 3, p. 397-405, 2015.

ROBBILLARD, M. È. et al. The metabolically healthy but obese postmenopausal woman presents a favourable heart rate variability profile. **Scandinavian Cardiovascular Journal**, v. 45, n. 5, p. 316-320, 2011.

ROLIM, L. C.; SOUZA, J. S. T.; DIB, S. Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance. **Frontiers in endocrinology**, v. 4, p. 173, 2013.

ROMERO-CORRAL, A. et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **International journal of obesity**, v. 32, n. 6, p. 959-966, 2008.

ROSSI, R. C. et al. Impact of obesity on autonomic modulation, heart rate and blood pressure in obese young people. **Autonomic neuroscience**, v. 193, p. 138-141, 2015.

ROTHAMAN, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity. **International journal of obesity**, v. 32, n. 3, p. S56-S59, 2008.

SACHA, J. Interaction between heart rate and heart rate variability. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 19, n. 3, p. 207-216, 2014.

SATTAR, Naveed; GILL, Jason MR. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat?. **BMC medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2014.

SBCBM- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA METABÓLICA. Técnicas cirúrgicas, 2017. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/tecnicas-cirurgicasbariatrica/>. Acesso em 10 de agosto de 2020.

SCHERER, T. et al. Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. **Cell metabolism**, v. 13, n. 2, p. 183-194, 2011.

SCHIAVON, C. A. et al. The role of metabolic surgery on blood pressure control. **Current atherosclerosis reports**, v. 18, n. 8, p. 50, 2016.

SCHIAVON, Carlos Aurelio et al. Effects of bariatric surgery in obese patients with hypertension: the GATEWAY randomized trial (gastric bypass to treat obese patients with steady hypertension). **Circulation**, v. 137, n. 11, p. 1132-1142, 2018.

SERAVALLE, G. et al. Long-term sympathoinhibitory effects of surgically induced weight loss in severe obese patients. **Hypertension**, v. 64, n. 2, p. 431-437, 2014.

SESTI, G. et al. Effects of weight loss in metabolically healthy obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. **PLoS One**, v. 6, n. 3, p. e17737, 2011.

SHAFFER, F; GINSBERG, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in public health**, v. 5, p. 258, 2017.

SHIN, K. A. Heart Rate Recovery in Metabolically Healthy Obesity and Metabolically Unhealthy Obesity Korean Adults. **Biomedical Science Letters**, v. 24, n. 3, p. 245-252, 2018.

SILVA, A. O. et al. Association between general and abdominal obesity with high blood pressure: difference between genders. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 2, p. 174-180, 2016.

SILVA, R. F.; OLIVEIRA, K. E. Prevalência e fatores interferentes no reganho de peso em mulheres que se submeteram ao Bypass Gástrico em Y de Roux após 2 anos de cirurgia bariátrica. **RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 8, n. 47, 2014.

SINGH, J. P. et al. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 32, n. 2, p. 293-297, 1998.

SJÖSTRÖM, L. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 26, p. 2683-2693, 2004.

SJÖSTRÖM, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. **Journal of internal medicine**, v. 273, n. 3, p. 219-234, 2013.

SMITH, M. M.; MINSON, C. T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. **The Journal of physiology**, v. 590, n. 8, p. 1787-1801, 2012.

SOARES, Mario J. et al. Vitamin D status and calcium intake in systemic inflammation, insulin resistance and the metabolic syndrome: an update on current evidence. **Trends in food science & technology**, v. 62, p. 79-90, 2017.

SOKMEN, A. et al. The impact of isolated obesity on right ventricular function in young adults. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 2, p. 160, 2013.

SRDIĆ, B. et al. Anthropometric characteristics of metabolically healthy overweight and obese women. **Glasnik Antropološkog društva Srbije**, n. 46, p. 41-47, 2011.

STEFAN, N. et al. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 1, n. 2, p. 152-162, 2013.

STEFAN, N.; HÄRING, H-U; SCHULZE, M. B. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment?. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 249-258, 2018.

STEIN, P. K. et al. Caloric restriction may reverse age-related autonomic decline in humans. **Aging cell**, v. 11, n. 4, p. 644-650, 2012.

STEIN, P. K. et al. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction. **Journal of cardiovascular electrophysiology**, v. 16, n. 1, p. 13-20, 2005.

STEVENS G. A. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population Health Metrics*, v. 10, n. 1, p. 22, 2012.

STRAZNICKY, N. E.; LAMBERT, G. W.; LAMBERT, E. A. Neuroadrenergic dysfunction in obesity: an overview of the effects of weight loss. **Current opinion in lipidology**, v. 21, n. 1, p. 21-30, 2010.

SUGERMAN, H. J. et al. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. **Annals of surgery**, v. 237, n. 6, p. 751, 2003.

SZTAJZEL, J. et al. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. **European journal of clinical investigation**, v. 39, n. 8, p. 649-656, 2009

TINAHONES, F. J. et al. Obesity and insulin resistance-related changes in the expression of lipogenic and lipolytic genes in morbidly obese subjects. **Obesity surgery**, v. 20, n. 11, p. 1559-1567, 2010.

THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International journal of cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122-131, 2010.

TRIGGIANI, A. I. et al. Heart rate variability is reduced in underweight and overweight healthy adult women. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 37, n. 2, p. 162-167, 2017.

TRIGGIANI, A. I. et al. Heart rate variability reduction is related to a high amount of visceral adiposity in healthy young women. **PloS one**, v. 14, n. 9, p. e0223058, 2019.

UMETANI, K.; DUDA, C. L.; SINGER, D. H. Aging effects on cycle length dependence of heart rate variability. In: **Proceedings of the 1996 Fifteenth Southern Biomedical Engineering Conference**. IEEE, 1996. p. 361-364.

VALENTINI, M; PARATI, G. Variables influencing heart rate. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 52, n. 1, p. 11-19, 2009.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 41, n. 10, p. 854-859, 2008.

VARELA, L; HORVATH, T. L. A sympathetic view on fat by leptin. **Cell**, v. 163, n. 1, p. 26-27, 2015.

VERDICH, C. et al. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety—effect of obesity and weight reduction. **International journal of obesity**, v. 25, n. 8, p. 1206-1214, 2001

VINIK, A. I. et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. **Frontiers in neuroscience**, v. 12, p. 591, 2018.

WAJCHENBERG, Bernardo Léo. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine reviews**, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **The Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, 2003.

WELBOURN, R. et al. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the Second IFSO Global Registry Report 2013–2015. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 2, p. 313-322, 2018.

WIJNGAARDEN, M. A. et al. Obesity is associated with an altered autonomic nervous system response to nutrient restriction. **Clinical endocrinology**, v. 79, n. 5, p. 648-651, 2013.

WILHELM, S. M.; YOUNG, J; KALE-PRADHAN, P. B. Effect of bariatric surgery on hypertension: a meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 6, p. 674-682, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. World Health Organization obesity and overweight fact sheet. 2016. Disponível em <: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acesso em 10 de agosto de 2020.

WU, J. M. et al. Improvement of heart rate variability after decreased insulin resistance after sleeve gastrectomy for morbidly obesity patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 11, n. 3, p. 557-563, 2015.

YADAV, R. L. et al. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration—a risk of CVD. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 10, p. 57, 2017.

YOO, H. J. et al. Clinical implication of body size phenotype on heart rate variability. **Metabolism**, v. 65, n. 11, p. 1589-1596, 2016

YOUNG, H. A.; BENTON, D. Heart-rate variability: a biomarker to study the influence of nutrition on physiological and psychological health?. **Behavioural pharmacology**, v. 29, n. 2-, p. 140, 2018.

ZHU, L. et al. Study on autonomic dysfunction and metabolic syndrome in Chinese patients. **Journal of diabetes investigation**, v. 7, n. 6, p. 901-907, 2016.

APÊNDICES

APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO-TCLE
(De acordo com a resolução 466/2012-CNS/CONEP)

Avaliação cardiovascular, metabólica e osteomuscular em obesos sarcopênicos e não sarcopênicos indicados à cirurgia bariátrica

Pesquisadora: Nara Nóbrega Crispim Carvalho.

Orientador: José Luíz de Brito Alves

Estamos convidando você para participar desta pesquisa, que será realizada no Hospital Universitário Lauro Wanderley e em duas clínicas particulares (Instituto do Cérebro da Paraíba e Centro de Saúde Luís Antônio), com pessoas adultas que tenham obesidade e indicação de cirurgia bariátrica.

O objetivo principal desse estudo é avaliar os batimentos do seu coração, níveis de “açúcar”, colesterol, triglicerídeos e inflamação no sangue, composição corporal (quantidade de gordura e músculo no corpo), massa óssea e função muscular (medição da força do aperto de mão e da velocidade de sua caminhada) antes e após à cirurgia bariátrica (1, 3, 6 meses e entre 1 a 2 anos).

Acreditamos que pacientes com obesidade que já tenham diminuição da quantidade de músculo no corpo mais diminuição da força do aperto de mão e/ou diminuição da velocidade da caminhada, terão pior avaliação dos batimentos do coração, piores níveis de “açúcar”, colesterol, triglicerídeos e inflamação no sangue e também mais comprometimento da perda de massa muscular, massa óssea e função muscular após a cirurgia bariátrica.

Ao participar deste estudo, você permitirá que a pesquisadora analise os dados coletados por prontuário e consulta médica, aplique questionários, realize exame físico (incluindo testes de força muscular e velocidade de marcha), teste de bioimpedância, densitometria de corpo inteiro (exame para avaliar a quantidade de massa de gordura e músculo no corpo), densitometria óssea (exame para avaliar massa óssea), exame eletrocardiográfico (para avaliar os batimentos do seu coração) e realize coleta de sangue para exames laboratoriais.

Esses exames poderão ocasionar algum desconforto devido ao tempo gasto para executá-los (bioimpedância- 2 minutos, densitometria de corpo inteiro e densitometria óssea-10 minutos, exame eletrocardiográfico-15 minutos, velocidade de marcha-6 minutos, coleta de sangue-15 minutos, aplicação de questionários-15 minutos, exame físico-10 minutos), necessidade de um pequeno esforço físico (medição da velocidade de caminhada e da força do aperto de mão) e necessidade de ficar em jejum (devido bioimpedância e coleta de sangue).

Os riscos que você corre durante a pesquisa são devidos à punção venosa para coleta de sangue, podendo ocorrer dor, inflamação da veia, extravasamento do sangue e ficar com a pele arroxeadas no local da punção, entretanto esses riscos serão pequenos porque serão realizados por técnico de enfermagem experiente. A densitometria de corpo inteiro, apresenta risco mínimo, devido radiação, porém semelhante a um dia ensolarado. Outro risco que você corre é de sofrer alguma queda durante caminhada para medir sua velocidade de marcha, porém utilizaremos uma superfície plana e daremos a orientação da utilização de calçados adequados. Qualquer complicação das descritas anteriormente, ou outra que porventura surja, será responsabilidade do pesquisador a assistência médica prestada.

Entretanto, esperamos trazer benefícios para os pacientes que se submeterão à cirurgia bariátrica, identificando uma subpopulação com maior risco de terem piores desfechos após cirurgia, através de métodos ainda não usuais na nossa prática clínica e assim poderemos traçar estratégias futuras de acompanhamento e tratamento mais precoce nesses pacientes.

Você não terá nenhum tipo de despesa para participar deste estudo, bem como, nada será pago por sua participação, porém caso necessário, você receberá auxílio transporte e

alimentação em qualquer umas das fases da pesquisa. Terá a liberdade de se recusar a participar ou continuar participando da pesquisa sem qualquer prejuízo pessoal. A participação nesta pesquisa não traz complicações legais.

Este estudo obedece aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, e não oferece riscos a sua dignidade. Todas as informações coletadas neste trabalho são confidenciais. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Eu _____ após entendimento dos riscos e benefícios desse estudo, aceito participar de forma livre desta pesquisa.

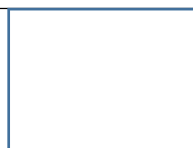
Consentimento Livre e Esclarecido

Assinatura do participante: _____

Impressão digital em caso de analfabetismo

Telefone: () _____

Endereço: _____



Qual melhor forma de entrar em contato? Identifique: _____

Assinatura da pesquisadora: _____

Em caso de dúvidas, entrar em contato com a pesquisadora ou comitê de ética:

- Nara Crispim Telefone: (83) 993680937

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley, setor ambulatorial da cirurgia bariátrica (térreo)

- Comitê de Ética do Hospital Universitário Lauro Wanderley -Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley-HULW – 2º andar. Cidade Universitária. Bairro: Castelo Branco – João Pessoa - PB. CEP: 58059-900. E-mail::comitedeetica@hulw.ufpb.br Campus I – Fone: 32167964

APÊNDICE B- ARTIGO

Artigo a ser submetido à revista Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy (Fator de impacto: 2.84, Qualis A1)

Effect of bariatric surgery on blood pressure and cardiac autonomic modulation in metabolically healthy obese and with related chronic disease: a short-term follow-up

Effect of bariatric surgery on blood pressure and cardiac autonomic modulation in metabolically healthy obese and with related chronic disease: a short-term follow-up

***Corresponding authors:**

José Luiz de Brito Alves, PhD

Federal University of Paraiba, Department of Nutrition

Campus I – Jd. Cidade Universitária, João Pessoa, PB, Brazil

Zip code: 58051-900

Phone/fax: +55 81 9 98455485

E-mails: jose_luiz_61@hotmail.com; jose.luiz@cademico.ufpb.br

Abstract

Obesity has been associated with cardiac autonomic dysfunction. In addition, related chronic disease is seen to impair the cardiac autonomic function in obese with recommendation for bariatric surgery. The aim of this study was to investigate the short-term changes on the blood pressure (BP) and heart rate variability (HRV) in metabolically healthy obese (MHO) and obese with associated chronic disease (OACD) that underwent bariatric surgery (BS). Twenty-seven subjects allocated into MHO (n = 11) and OACD (n = 16) were evaluated at baseline and one months after BS. Subjects in both groups had reduced body mass index (BMI), BP and heart rate ($p < 0.05$). At baseline, subjects of OACD group had impaired HRV in the time and frequency-domain in comparison to MHO group ($p < 0.05$). HRV in MHO group was not altered after BS ($p > 0.05$). However, subjects of OACD group had their HRV improved after BS ($p < 0.05$). BS was more effective in improve cardiac autonomic modulation in OACD than MHO subjects.

Keywords: Cardiac Autonomic Modulation, Blood Pressure; Obesity; Bariatric Surgery.

Introduction

The exacerbation of sympathetic nervous activity and sympatho-vagal tone imbalances are related to the development and maintenance of high BP and abnormal indices of heart rate variability (HRV) [1, 2]. The HRV reflects the oscillation in the time intervals between consecutive heartbeats (usually stated as RR intervals) and has been extensively used to measure cardiac autonomic modulation [3].

Although there is no clear definition to identify metabolically healthy obesity (MHO), the absence of hypertension, type 2 diabetes and dyslipidemias in a person with obesity has been usually used as criteria to MHO [4]. An early study of our research group demonstrated that arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus impairs cardiac autonomic function in obese with recommendation for bariatric surgery (BS) [5].

Previous studies have demonstrated that obese patients display improvement in blood pressure within 2 weeks after BS in hypertensive as well as normotensive patients [6, 7] and more recently, improvement in parasympathetic activity of cardiac autonomic modulation has been related in obese after BS [8, 9].

Despite of early studies found benefits of BS on lowering blood pressure and improvement of HRV, has not been shown whether BS promote similar benefits on blood pressure and autonomic modulation in MHO and in obese with related chronic disease (OACD). Here, we investigated the short-term effects of BS on the anthropometric parameters, body composition, blood pressure and HRV in MHO and OACD before surgery and after one-month follow-up.

Methods

Ethical aspects and study design

The study was submitted and approved by the Research Ethics Committee of Lauro Wanderley University Hospital, Federal University of Paraiba (Reference number 80984817.9.0000.5183) and obeyed the criteria of the Declaration of Helsinki. All participants gave their informed consent for inclusion before they participated in the study.

Participants e study design

In this longitudinal study MHO and OACD patients were recruited before surgery and followed for one month after BS. 27 obese subjects (23 women and 4 men) were randomly selected by outpatients coming to the BS service of Lauro Wanderley University Hospital.

Participants were divided into MHO and OACD. Inclusion criteria for both groups consisted of age between 18 and 60 years, female and male sex, BMI $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ or $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ with comorbidities, as well as participants with BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ already referred to BS, As well as participants with BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ who met the criteria for WHO. Exclusion criteria consisted of a history consistent with pregnancy, cardiac transplantation, presence of arrhythmias (e.g.: ventricular atrial block, atrial fibrillation) cardiac pacemakers, clinical history of ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, important psychiatric diseases, active malignant neoplasms.

Anthropometric measurements and body composition

Height (m) and body weight (kg) were measured in accordance with standardized procedures. BMI (kg/m^2) was calculated as the weight divided by the square of the height. The body composition was evaluated by bioimpedance (Inbody 370, Model JMW140, Chungcheongnam-do, KOREA), tetrapolar, multifrequency, segmental, with 15 impedance measurements using 3 different frequencies (5 KHz, 50 KHz, 250 KHz) of each of the 5 segments (right arm, left arm, right leg and left leg) through an electric current of 250 μA , according previous study [10].

Blood pressure, electrocardiogram recording and heart rate variability analysis

All subjects abstained from intense physical activity 24 hours prior to examination. In addition, patients abstained from caffeinated beverage consumption or any stimulant drink 36 hours prior to BP and electrocardiogram (ECG) recording [11] as well as no alcohol intake 72 hours prior to the observations. Lastly, patients were asked to fast overnight for 12 hours before ECG.

The recordings were performed during the morning (8 AM to 11 AM) in a quiet room. The BP was measured in seated subjects after 3 minutes of rest, through the Welch Allyn sphygmomanometer with appropriate arm circumference cuff following the recommendations of the 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [12]

After an initial stabilization period of 5 minutes, subjects were instructed to remain silent, breathing normally at tidal volume and with the subjects at rest and in the supine position.[13] Following, ECG measurements were recorded for 10 minutes. The ECG model 26T-LTS (ADInstruments®, Bella Vista, NSW, Australia) was used and recordings were made with the 5-electrode configuration through LabChart® data acquisition software

(ADInstruments®, Bella Vista, NSW, Australia). ECG was set to a sampling rate of 1 KHz, range of 2 millivolts using a digital filter of 50 Hz (low pass). All data were exported and blindly analyzed by an independent trained researcher using LabChart 8 software.

ECG recordings were processed by computer software (ECG analysis module for LabChart Pro; ADInstruments) for automatic detection of the R waves and beat-by-beat calculation of RR interval. For detection of ECG, 80 ms was used to determine typical QRS width and for R waves at least 300 ms apart. For ECG analysis, 240 ms was used for the maximum PR and 240 ms for maximum RT.

Heart rate (HR) and the following measures of HRV analysis were determined; 1) time-domain parameters: average R-R interval, standard deviation between the duration of RR intervals (SDRR), the square root of the mean of the sum of the squares of the successive differences between adjacent normal-to-normal beats (RMSSD), and the number of pairs of successive normal-to-normal beat intervals that differed by 50 ms (pRR50); 2) frequency-domain parameters: low frequency (LF) band (from 0.04 to 0.15 Hz) and high frequency (HF) band (from 0.15 to 0.40 Hz) and the LF/HF ratio, the power of each spectral component was calculated in normalized units (un); 3) Nonlinear parameters (SD1 and SD2). Poincaré scatters plots were constructed and investigated as a nonlinear tool, including the transverse axes (SD1, an indicator of parasympathetic activity) and the longitudinal axes (SD2, an function of sympathetic and vagal activity)

Statistical analysis

Values were reported as mean (standard deviation) for parametric data or median for nonparametric data. All the data were checked for normal distribution using Kolmogorov Smirnov test.

Comparisons between groups at baseline, post-surgery or the mean difference were tested using unpaired Student's t test or Mann–Whitney test. Paired Student's t test or Wilcoxon-matched pairs signed rank test was used to analyze the differences between the baseline and the endpoint values. The categorical data were analyzed by the chi-square test. The differences were considered significant when the p value was ≤ 0.05 . Statistical analysis was performed using the computational software Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

Results

Baseline characteristics of participants of each group are shown in **Table 1**. The surgery procedures did not differ between groups; nine patients underwent sleeve gastrectomy (n=5 in MHO group; and n=4 in OACD group) and 18 RYGB (n=6 in MHO group; and n=12 in OACD group). Hospital stay, postoperative complications were similar between groups (**Table 1**). Before BS, subjects of OACD group had lower body weight and BMI when compared with MHO subjects.

After four weeks BS, both groups displayed reduced weight, BMI and fat mass. Systolic and diastolic BP and HR reduced after BS in both groups. (**Table 2**)

Regarding HRV variables, subjects of OACD group had decreased RMSSD, pRR50, HF, SD1 and SD2 and increased LF and LF/HF when compared with MHO subjects at baseline condition. Following the one month of BS, subjects of OACD group displayed increase in pRR50, HF, SD1 and SD2. In addition, subjects of OACD group exhibited decrease in LF and LF/HF after one month of BS (**Table 3**).

Discussion

The findings of present study demonstrated that BS is an effective procedure to reduce body weight, blood pressure and improving HRV indices in MHO or OACD, beginning as soon as the first month after surgery.

Participants in the MHO group had a higher body weight and BMI compared to the other group in the baseline study, however, the indices of linear and non-linear variables observed by the parameters RMSS, pNN50 E HF, SD1, SD2 were lower in the OACD group. In time domain, the indices RMSSD and pNN50 have been directly related to vagus nerve or parasympathetic activity [3]. In frequency domain, the spectral power in HF is a well-known marker of parasympathetic tone, while the LF power reflects both sympathetic and vagal influences [3]. Lastly, the poincaré plot indexes, SD1 and SD2, has been described as a reliable indicator of better parasympathetic system functioning [3]. Therefore, the OACD group showed a more depressed parasympathetic function and sympathetic overactivation. Thus, the metabolically healthy obese in our study has a HRV profile in the time and frequency domain that is more favorable than the obese with metabolic disease, raising the hypothesis that obesity itself is not an isolated condition to induce imbalance in the SNA.

Thus, isolated obesity may have minor effects on the impairment of cardiac autonomic modulation, as was observed in the MHO group. In fact, in present study and in agreement with

early studies, related chronic diseases such as type 2 diabetes, arterial hypertension and dyslipidemias impaired the cardiac autonomic function in obese subjects in comparison with obese without related chronic disease [5, 15].

Improvements in HRV indices have been related after BS [9, 16, 17]. For example, enhancement in the HRV in time domain, such as RMSSD and pRR50 and decrease of LF/HF in frequency domain were reported 6 months after BS [17]. In addition, although without frequency domain analysis or a nonlinear HRV analysis, an early study found improvement in the HRV time domain 6 months after BS [16]. More recently, Ibacache and colleagues demonstrated that women with obesity displayed improved HRV in the time and frequency domains, as well as in the nonlinear analysis in first month after sleeve gastrectomy [9].

Here, we demonstrated for first time that, although blood pressure and heart rate had been reduced in both group, the improvements in HRV variables, in time and frequency domains and nonlinear measures, one month after BS were more effective in obese with related chronic disease than MHO, suggesting, in part, a recovery in cardiac autonomic function and an improvement of vagal impairment following weight loss.

Although the underlying mechanism by which BS improved cardiac autonomic function mainly in obese with related chronic disease has not been examined in present study. Differences in HRV are strongly influenced by differences in metabolic and body phenotype, especially systolic blood pressure, waist circumference and insulin resistance. Metabolic disorders in obesity precede changes in the autonomic nervous system [18]. However, visceral fat, together with the coexistence of hypertension and insulin resistance, are more associated with greater ANS imbalance, having a greater impact in causing autonomic and cardiometabolic changes [19,20], this may explain the fact that the obese group with metabolic disease had a pronounced effect of the benefits of CB in improving HRV parameters in relation to the MHO group as well as a severe caloric restriction, mainly in the first months, reducing sympathetic overactivity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome [21].

In conclusion, the BS is an effective treatment to promote decreased body weight, BP and HR in obese with or without related chronic disease. Additionally, our data demonstrated that BS was more effective in improving cardiac autonomic modulation in OACD than MHO subjects.

Potential limitations

This is a clinical study performed with a small sample size of obese patients subjected to BS. The two types of surgery procedures could be considered as a bias for the results of

autonomic modulation [22], but the number of patients submitted to sleeve gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass were similar between groups. Lastly, the study had a short follow-up period, requiring additional studies to show whether the improvements in HRV indices are permanent or decrease over time.

Acknowledgements

The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors thank the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES, Brazil) for financial aid to students support (code 0002) awarded to N. N. Crispim Carvalho and for a scholarship awarded to K. T. de Oliveira Santos (Finance Code 001).

Conflicts of Interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

1. Singh, J.P., et al., *Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 1998. **32**(2): p. 293-7.
2. Parati, G. and M. Esler, *The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure*. Eur Heart J, 2012. **33**(9): p. 1058-66.
3. Shaffer, F. and J.P. Ginsberg, *An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms*. Front Public Health, 2017. **5**: p. 258.
4. Rey-Lopez, J.P., et al., *The prevalence of metabolically healthy obesity: a systematic review and critical evaluation of the definitions used*. Obes Rev, 2014. **15**(10): p. 781-90.
5. Carvalho, N.N.C., et al., *Impact of arterial hypertension and type 2 diabetes on cardiac autonomic modulation in obese individuals with recommendation for bariatric surgery*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019. **12**: p. 1503-1511.
6. Hawkins, D.N., et al., *Time Course of Blood Pressure Decrease After Bariatric Surgery in Normotensive and Hypertensive Patients*. Obes Surg, 2018. **28**(7): p. 1845-1851.
7. Owen, J.G., F. Yazdi, and E. Reisin, *Bariatric Surgery and Hypertension*. Am J Hypertens, 2017. **31**(1): p. 11-17.
8. Gomide Braga, T., et al., *Evaluation of Heart Rate Variability and Endothelial Function 3 Months After Bariatric Surgery*. Obes Surg, 2020. **30**(6): p. 2450-2453.
9. Ibacache, P., et al., *Improvements in Heart Rate Variability in Women with Obesity: Short-term Effects of Sleeve Gastrectomy*. Obes Surg, 2020.
10. Crispim Carvalho, N.N., et al., *Relationship Between Skeletal Muscle Mass Indexes and Muscular Function, Metabolic Profile and Bone Mineral Density in Women with Recommendation for Bariatric Surgery*. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019. **12**: p. 2645-2654.
11. Ernst, G., *Hidden Signals-The History and Methods of Heart Rate Variability*. Front Public Health, 2017. **5**: p. 265.
12. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension*. Blood Press, 2014. **23**(1): p. 3-16.
13. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 1043-65.
14. Araujo, J.A., et al., *Isolated Obesity Is Not Enough to Impair Cardiac Autonomic Modulation in Metabolically Healthy Men*. Res Q Exerc Sport, 2019. **90**(1): p. 14-23.

15. Istenes, I., et al., *Heart rate variability is severely impaired among type 2 diabetic patients with hypertension*. Diabetes Metab Res Rev, 2014. **30**(4): p. 305-12.
16. Kokkinos, A., et al., *Improvement in cardiovascular indices after Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy for morbid obesity*. Obes Surg, 2013. **23**(1): p. 31-8.
17. Wu, J.M., et al., *Improvement of heart rate variability after decreased insulin resistance after sleeve gastrectomy for morbidly obesity patients*. Surg Obes Relat Dis, 2015. **11**(3): p. 557-63.
18. Rastović, M., Galić, B. S., Barak, O., Stokić, E., Vasiljev, R. 2016. Heart rate variability in metabolically healthy and metabolically unhealthy obese premenopausal women. Acta Endocrinologica (Bucharest), **12**(1), 35.doi: [10.4183/aeb.2016.35](https://doi.org/10.4183/aeb.2016.35)
19. Solanki, J. D., Basida, S. D., Mehta, H. B., Panjwani, S. J., Gadhavi, B. P.2017. Comparative study of cardiac autonomic status by heart rate variability between under treatment normotensive and hypertensive known type 2 diabetics. Indian Heart Journal, **69**(1), 52-56.doi: 10.1016/j.ihj.2016.07.013
20. Bassi, D., Cabiddu, R., Mendes, R. G., Tossini, N., Arakelian, V. M., Caruso, F. C., Borghi-Silva, A. 2018. Effects of coexistence hypertension and Type II diabetes on heart rate variability and cardiorespiratory fitness. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **111**(1), 64-72. doi:10.5935/abc.20180105
21. Straznicky, N.E., et al., *Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(11): p. 5998-6005.
22. Geronikolou, S.A., et al., *Evaluating the Homeostasis Assessment Model Insulin Resistance and the Cardiac Autonomic System in Bariatric Surgery Patients: A Meta-Analysis*. Adv Exp Med Biol, 2017. **988**: p. 249-259.

Table 1. Assessment of clinical characteristics and type of bariatric surgery in metabolically healthy obese (MHO) and obesity associated to chronic disease (OACD) at baseline.

Variables	MHO (n=11)	OACD (n=16)	p - value
Gender (women/men)	9/2	14/2	1.000
Age (years)	32.1 (5.3)	44.8 (7.5)	0.001
T2DM - % (n)	0 (0)	50 (8)	0.008
Dyslipidemia - % (n)	0 (0)	37.5 (6)	0.021
Hypertension - % (n)	0 (0)	100 (16)	0.0001
Medication			
<i>Antihypertensive</i>			
ARBII - % (n)	0 (0)	62.5 (10)	0.001
ACE I inhibitors - % (n)	0 (0)	25 (4)	0.122
β -blocker - % (n)	0 (0)	18.7 (3)	0.247
Calcium blockers - % (n)	0 (0)	18.7 (3)	0.247
Diuretics - % (n)	0 (0)	56.2 (9)	0.003
<i>Antiglycemics</i>			
Biguanides - % (n)	9 (1)	50 (8)	0.041
SGLT-2 inhibitors - % (n)	0 (0)	12.5 (2)	0.498
Thiazolidinediones - % (n)	0 (0)	6.2 (1)	1.000
DPP-4 inhibitors	0 (0)	0 (0)	--
GLP-1 analogs	0 (0)	0 (0)	--
Sleeve Gastrectomy - % (n)	45.5 (5)	25 (4)	0.410
Roux- En-Y- Gastric Bypass- % (n)	54.5 (6)	75 (12)	0.410
Postoperative complication - % (n)	9 (1)	12.5 (2)	1.000
Hospital stay (days)	4.45 (1.7)	4.62 (1.8)	0.81

Mean and standard deviation or median (min and max) for non-parametric data.

Abbreviations: BMI, body mass index; T2DM, type 2 diabetes mellitus; SGLT-2, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; GLP-1, glucagon-like peptide-1 analogs; ARBII, angiotensin II receptor antagonists; ACEI, angiotensin-converting enzyme I inhibitors.

Table 2. Assessment of anthropometric, body composition and cardiovascular variables in metabolically healthy obese (MHO) and obesity associated to chronic disease (OACD) at baseline and following four weeks post bariatric surgery.

Variables	MHO (n=11)	OACD (n=16)	p - value
Weight (Kg)			
Pre	122.2 (19.1)	104.6 (8.4)	0.003
Post	110.9 (15.4)*	95.5 (7.4)*	0.002
Mean difference	-11.3 (7.5)	-9.1 (2.8)	0.293
BMI (Kg/m²)			
Pre	43.9 (4.4)	40.8 (3.7)	0.057
Post	40.0 (4.4)*	37.2 (3.8)*	0.087
Mean difference	-3.93 (2.4)	- 3.58 (0.8)	0.600
Fat mass (trunk)			
Pre	27.7 (2.1)	26.2 (2.1)	0.096
Post	25.8 (2.3)*	23.6 (2.4)*	0.030
Mean difference	-1.9 (2.0)	-2.2 (0.9)	0.559
BFP (%)			
Pre	51.8 (3.9)	51.1 (38.4 - 55.4)	0.395
Post	51.0 (5.2)	49.5 (4.5)*	0.319
Mean difference	-0.80 (2.2)	-1.30 (1.6)	0.529
SBP (mmHg)			
Pre	109 (11)	113 (11)	0.462
Post	100 (10)*	105 (11)*	0.353
Mean difference	-9 (11)	-8 (12)	0.780
DBP (mmHg)			
Pre	74 (10)	75	0.829
Post	67 (9)*	68 (8)*	0.828
Mean difference	-7 (9)	-7 (8)	0.893
HR (bpm)			
Pre	71.3 (13.1)	72.5 (12.5)	0.821
Post	65.8 (10.2)*	63.1 (6.7)*	0.400
Mean difference	-5.5 (6.5)	-9.4 (11.3)	0.313

Mean and standard deviation or median (min and max) for non-parametric data. Baseline and post-surgery data were compared by paired t-tests or Wilcoxon rank sum test according to the data distribution. Kolmogorov Smirnov teste was used to assess the normality of data. The comparisons between groups were performed using the unpaired Student's t-test or Mann Whitney according to the distribution of data. *p <0.05 week four versus baseline condition.

Abbreviations: BMI, body mass index; body fat percentage; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate.

Table 3- Assessment of heart rate variability measures in metabolically healthy obese (MHO) and obesity associated to chronic disease (OACD) at baseline and following four weeks post bariatric surgery heart rate variability measures in metabolically healthy

Variables	MHO (n=11)	OACD (n=16)	p-value
RMSSD (ms)			
Pre	45.6 (26.0)	24.7 (12.1)	0.009
Post	46.5 (23.8)	33.2 (8.9)*	0.050
Mean difference	0.9 (12.1)	8.5 (17.0)	0.215
pRR50 (ms)			
Pre	23.4 (19.8)	2.89	0.054
Post	26.2 (23.1)	13.6 (9.8)*	0.062
Mean difference	2.7 (15.0)	7.5 (14.1)	0.404
LF (nu)			
Pre	38.7 (13.9)	50.0 (15.6)	0.064
Post	31.5 (11.8)	31.2 (11.9)*	0.949
Mean difference	-7.2 (12.2)	-18.8 (15.1)	0.044
HF (nu)			
Pre	58.2 (11.9)	43.1 (17.9)	0.021
Post	62.3 (9.3)	63.3 (15.1)*	0.847
Mean difference	4.1 (15.2)	20.2 (14.6)	0.010
LF/HF			
Pre	0.71 (0.5)	1.47 (1.0)	0.028
Post	0.51 (0.3)	0.54 (0.3)*	0.800
Mean difference	-0.20 (0.46)	-0.93 (0.91)	0.021
SD1 (ms)			
Pre	34.2 (16.8)	16.4 (7.7)	0.001
Post	34.8 (16.4)	23.4 (6.5)*	0.022
Mean difference	0.6 (8.7)	7.0 (11.9)	0.164
SD2 (ms)			
Pre	63.5 (31.3)	38.0 (9.5)	0.006
Post	60.9 (20.4)	48.6 (11.7)*	0.066
Mean difference	-2.6 (8.7)	10.6 (11.9)	0.076
SD2/SD1			
Pre	1.98 (0.5)	2.66 (1.0)	0.062
Post	1.97 (0.7)	2.17 (0.6)	0.255
Mean difference	-0.01 (0.47)	-0.49 (1.21)	0.256

Mean and standard deviation or median (min and max) for non-parametric data.

Baseline and post-surgery data were compared by paired t-tests or Wilcoxon rank sum teste according to the data distribution. Kolmogorov Smirnov test was used to assess to the normality of data. The comparisons between groups were performed using the unpaired Student's t-test or Mann Whitney according to the distribution of data. *p < 0.05 week four versus baseline condition.

Abbreviations: RMSS, square root of the mean squared differences of successive RR intervals; pRR50, number of pairs of successive normal-to-normal beat intervals that differed by 50 ms; LF nu, normalized unit in the low frequency band; HF nu, normalized unit in the high frequency band; SD, standard deviation of instantaneous RR interval variability;

APÊNDICE C- COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

CEPP-20-0646



CEPP Editorial Office

Para: jose_luiz_61@hotmail.com

Seg, 24/08/2020 10:51

Dear Prof. Brito-Alves

Manuscript Number: CEPP-20-0646

Title: Effect of bariatric surgery on blood pressure and cardiac autonomic modulation in metabolically healthy obese and with related chronic disease: a short-term follow-up

Thank you for submitting your manuscript to Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. Your manuscript has been successfully uploaded to Manuscript Central. As corresponding author, you will receive future communications via e-mail.

Your manuscript number is stated above. Please quote this number in all correspondence.

Your manuscript will be initially reviewed by the Editor-in-Chief and/or one of the Subject Editors. If they assess your manuscript as being suitable for external peer review, they will seek the comments of three independent reviewers to help them determine whether your manuscript merits publication in the Journal. When we receive the referees' reports we will contact you with an initial decision. Please be aware that this process usually takes four to eight weeks.

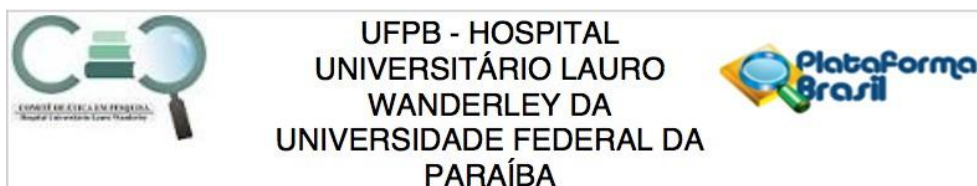
You can keep track of your manuscript by logging on periodically to Manuscript Central where the status will be displayed in your Author Centre. Please contact the Editorial Office Administrator if you have any queries throughout the review process.

Yours sincerely,

Editorial Office
cepp@wiley.com

ANEXOS

ANEXO 1 – CERTIDÃO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERER HUMANOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação cardiovascular, metabólica e muscular em obesos sarcopênicos e não sarcopênicos indicados à cirurgia bariátrica

Pesquisador: José Luiz de Brito Alves

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 80984817.9.0000.5183

Instituição Proponente: Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.759.021

Apresentação do Projeto:

Apresentação Emenda_2 (Versão 4 do protocolo) do Projeto de pesquisa vinculado ao PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO, do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, sob a orientação do Prof. Dr. José Luiz de Brito Alves, com a participação de outros pesquisadores: Nara Nóbrega Crispim Carvalho, Prof. Dra. Flávia Cristina Fernandes Pimenta (co-orientadora).

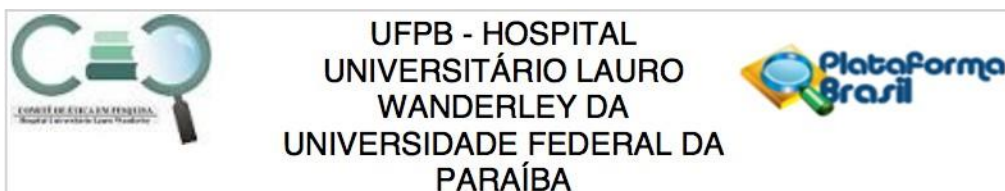
Motivo da Emenda:

O pesquisador responsável informa no formulário da Plataforma Brasil como justificativa para a presente Emenda: "Pretendemos dar continuidade a esse estudo avaliando os participantes mais a longo prazo, incluindo a avaliação entre 1 ano e 2 anos".

No projeto detalhado, o pesquisador faz as seguintes alterações:

1. Inclusão de mais um objetivo ao estudo: - Avaliar se no grupo de pacientes com obesidade pré-sarcopênica e sarcopênica haverá maior perda de massa óssea, massa muscular e função muscular que no grupo controle.

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.759.021

Definitiva por este CEP. Informamos que qualquer alteração no projeto, dificuldades, assim como os eventos adversos deverão ser comunicados a este Comitê de Ética em Pesquisa através do Pesquisador responsável uma vez que, após aprovação da pesquisa o CEP-HULW torna-se co-responsável.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1102780_E2.pdf	03/12/2019 14:44:41		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_doc.pdf	03/12/2019 14:42:38	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pdf.pdf	03/12/2019 14:36:38	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_Nara.docx	16/02/2018 11:27:42	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Nara.pdf	16/02/2018 11:21:51	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_NARA2.jpg	11/12/2017 14:18:46	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_NARA.jpg	11/12/2017 14:17:59	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Outros	Certidao_Colegiado_NARA.jpg	11/12/2017 14:17:20	José Luiz de Brito Alves	Aceito
Outros	Verso_Ficha_deCadastro_GEP_NARA.jpg	11/12/2017 14:16:45	José Luiz de Brito Alves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com



UFPB - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO LAURO
WANDERLEY DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
PARAÍBA



Continuação do Parecer: 3.759.021

JOAO PESSOA, 10 de Dezembro de 2019

Assinado por:
MARIA ELIANE MOREIRA FREIRE
(Coordenador(a))

Endereço: Hospital Universitário Lauro Wanderley - 2º andar - Campus I - UFPB.
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 58.059-900
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)3216-7964 **Fax:** (83)3216-7522 **E-mail:** comitedeetica.hulw2018@gmail.com