ACÁCIO FERNANDES CARDOSO

**Avaliação da gordura epicárdica e sua influência
no remodelamento cardíaco de obesos mórbidos
submetidos à cirurgia bariátrica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurelio Santo

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cardoso, Acácio Fernandes

Avaliação da gordura epicárdica e sua influência
no remodelamento cardíaco de obesos mórbidos
submetidos à cirurgia bariátrica / Acácio Fernandes
Cardoso. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Marco Aurélio Santo.

Descritores: 1.Obesidade mórbida 2.Cirurgia
bariátrica 3.Remodelamento atrial 4.Remodelação
ventricular 5.Função ventricular

USP/FM/DBD-150/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedico esta tese

aos meus pais, **Manoel da Luz Fernandes** (*In memoriam*) e
Iza das Graças Cardoso Tibo Fernandes,
que lutaram incansavelmente para que
eu me tornasse um médico e souberam transmitir
os valores fundamentais à boa formação do caráter.

À minha esposa, **Meive Santos Furtado**,
essencial em tudo que faço, fundamental na minha vida!

Aos meus filhos, **Manuela e Antônio Furtado Fernandes**,
esse é o meu legado para vocês!

Ao meu irmão, **Marcelo Cardoso Fernandes**,
por estar ao meu lado sempre que preciso.

À **minha família**,
pelo constante incentivo e amparo
nas horas mais difíceis da minha vida.

*Nada é suficientemente bom. Então vamos
fazer o que é certo, dedicar o melhor dos
nossos esforços para atingir o inatingível,
desenvolver ao máximo os dons que Deus
nos concedeu, e nunca parar de aprender.*

Ludwig van Beethoven.

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, a minha fé me trouxe até aqui.

Ao **Prof. Dr. Marco Aurelio Santo**, foi uma honra poder aprender com quem domina a arte de ensinar e sabe transmitir os melhores valores da boa medicina. Meu respeito e minha admiração por quem reuni competência, humildade e a empolgação necessária para contagiar seus alunos e conduzir seus pacientes.

Ao **Dr. José Grindler**, diretor do Serviço de Eletrocardiologia do HCFMUSP, fundamental para a realização desta tese, um grande incentivador e responsável por muitas conquistas profissionais obtidas nos últimos anos, minha eterna gratidão!

Ao **Dr. José Lázaro de Andrade**, diretor do Serviço de Ecocardiografia do InRad do HCFMUSP, que desde o início ofereceu todas as condições para que este projeto fosse realizado, incentivou e colaborou significativamente para o aprimoramento deste trabalho.

À **Unidade de Cirurgia Bariátrica do HFMUSP**, pela acolhida, convívio e pelo aprendizado.

Ao **Serviço de Ecocardiografia do InRad do HCFMUSP**, em especial a **Dra. Meive Santos Furtado**, por propiciar a realização de todos os exames de ecocardiograma e pela contribuição com ideias e discussões que enriqueceram este projeto.

À **Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Gastroenterologia**, pela acolhida, pela contribuição para o aprimoramento dessa tese e por todo o aprendizado adquirido ao longo dessa jornada.

Aos colegas, **Alfredo José da Fonseca** e **Carlos Alberto Rodrigues de Oliveira**, médicos assistentes do Serviço de Eletrocardiologia do

HCFMUSP, pelo incentivo, pela amizade e auxílio na elaboração e desenvolvimento desse projeto.

Ao **Prof. Dr. Celso Ricardo Fernandes de Carvalho**, por me apresentar os elementos essenciais para a construção de um bom trabalho científico.

À enfermeira responsável pelo Serviço de Eletrocardiologia do HCFMUSP, **Marlene Alves Pereira Silveira**, pelo constante incentivo e auxílio prestado durante o andamento da tese.

À funcionária do Serviço de Eletrocardiologia do HCFMUSP, **Simone Aparecida Bacarim**, pela ajuda na coleta de dados e acompanhamento dos pacientes.

Aos demais **funcionários do Serviço de Eletrocardiologia do HCFMUSP**, por contribuírem para realização dos exames de ECG e Holter de 24 horas, pelo incentivo e convivência amigável.

À funcionária da Unidade de Cirurgia Bariátrica, **Priscila Caproni**, por contribuir de forma solícita e ágil para elaboração de documentos indispensáveis à iniciação e desenvolvimento do projeto.

Às instituições que foram responsáveis pela minha formação profissional: **Universidade Estadual de Montes Claros/MG, Biocor Instituto de Belo Horizonte/MG** e o **Serviço de Eletrofisiologia Cardíaca do Instituto do Coração do HCFMUSP**.

Aos **professores e mestres** que além de contribuírem para minha formação, foram e são fonte de inspiração para a busca constante do conhecimento. *“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes.”*

Os **amigos**, são parte integrante da minha história e testemunhas da minha luta. Divido com vocês mais essa conquista.

Aos **pacientes**, pela confiança e por me ensinarem diariamente.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Divisão de Biblioteca e Documentação, Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Hipótese	5
1.2	Objetivos	5
2	MÉTODOS.....	6
2.1	Tipo de Estudo	7
2.2	População do Estudo	8
2.3	Crítérios de Inclusão.....	8
2.4	Crítérios de Exclusão	8
2.5	Estimativa do Tamanho da Amostra.....	9
2.6	Avaliação Inicial	10
2.7	Delineamento do Estudo	10
2.8	Fluxograma do Estudo	12
2.9	Análise da Duração Máxima da Onda P no ECG	12
2.10	Análise do Ecocardiograma Transtorácico	14
2.11	Avaliação da Espessura da Gordura Epicárdica.....	15
2.12	Métodos Estatísticos	16
3	RESULTADOS	18
3.1	Dados Clínicos (tempo 1)	19
3.2	Dados Clínicos (tempo 2)	30
4	DISCUSSÃO	36
4.1	Gordura Epicárdica e Remodelamento Atrial.....	37
4.2	Gordura Epicárdica, Remodelamento Ventricular e Função Cardíaca	39
4.3	Efeitos da Redução do Tecido Gorduroso no Remodelamento Cardíaco	41
4.4	Redução da Gordura Epicárdica e Remodelamento Atrial	43

4.5	Inflamação Sistêmica, Obesidade e Remodelamento Cardíaco	44
4.6	Limitações do Estudo	45
4.7	Perspectivas.....	46
5	CONCLUSÃO	48
6	ANEXOS.....	50
	ANEXO A – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	51
	ANEXO B – Aprovação da Emenda do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	53
	ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	55
	ANEXO D – Ficha do Protocolo do Estudo no Pré-operatório	58
	ANEXO E – Ficha do Protocolo do Estudo no Pós-operatório.....	59
7	REFERÊNCIAS	60

Listas

Abreviaturas

AD	Átrio Direito
AE	Átrio Esquerdo
AO	Aorta
Av	Avaliação
DAE	Diâmetro Atrial Esquerdo
DDVE	Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo
DMOP	Duração máxima da Onda P
DSVE	Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo
ECG	Eletrocardiograma
ECO TT	Ecocardiograma Transtorácico
FA	Fibrilação Atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
GE	Gordura Epicárdica
Hb Glic	Hemoglobina Glicada
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
InRad	Instituto de Radiologia
Lab	Laboratório
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
MVEI	Massa do Ventrículo Esquerdo Indexada
OM	Obeso Mórbido
P Posterior	Parede Posterior
PCR	Proteína C Reativa
PO	Pós-operatório
Pts	Pacientes
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

Símbolos

%	porcentagem
>	maior que
<	menor que
=	igual
±	mais ou menos
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
g	grama
g/m	grama por metro
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
MHz	megaHertz
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
mm/s	milímetro por segundo
ms	milissegundo
mV/cm	milivolt por centímetro
mg/dl	miligrama/decilitro
s	segundo

Figuras

Figura 1 -	Imagem esquemática com demonstração da localização da gordura epicárdica e sua relação com o miocárdio	4
Figura 2 -	Fluxograma do estudo	12
Figura 3 -	Análise da duração da onda P em três batimentos consecutivos na derivação DII	13
Figura 4 -	Ecocardiograma transtorácico, incidência paraesternal longitudinal. Delimitação da gordura epicárdica (setas vermelhas)	16
Figura 5 -	Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e a duração máxima da onda P. O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na figura.....	23
Figura 6 -	Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e o diâmetro do átrio esquerdo (AE). O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na figura.....	23
Figura 7 -	Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e a massa do ventrículo esquerdo (VE). O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na figura.....	24
Figura 8 -	Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na figura.	24
Figura 9 -	Distribuição dos padrões de remodelamento cardíaco geométrico observado nos obesos e controles.	27
Figura 10 -	Avaliação do ponto de corte para a GE entre os participantes do estudo com e sem remodelamento cardíaco geométrico.	28
Figura 11 -	Associação entre presença ou ausência de remodelamento cardíaco geométrico e valores abaixo ou acima do ponto de corte para a GE.....	29
Figura 12 -	Avaliação dos obesos com duração máxima da onda P acima de 110 ms antes e após a cirurgia bariátrica	34

Figura 13 -	Análise do comportamento dos grupos que melhoraram e pioraram o remodelamento cardíaco geométrico ao longo do tempo.....	35
--------------------	--	----

Tabelas

Tabela 1 -	Características clínicas e laboratoriais da população do estudo (Tempo 1).....	21
Tabela 2 -	Análise da duração máxima da onda P e dos dados ecocardiográficos da população do estudo	22
Tabela 3 -	Análise de regressão múltipla com inclusão da PCR no modelo	25
Tabela 4 -	Análise de regressão múltipla com inclusão do grupo controle no modelo.....	25
Tabela 5 -	Características clínicas e laboratoriais da população do estudo (Tempo 2).....	32
Tabela 6 -	Dados da análise da duração da onda P e do ecocardiograma no pré-operatório e 12 meses após a cirurgia bariátrica	33
Tabela 7 -	Análise de regressão múltipla	34
Tabela 8 -	Resultados da Anova não paramétrica – 2 fatores.....	35

Resumo

Cardoso AF. *Avaliação da gordura epicárdica e sua influência no remodelamento cardíaco de obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica* [Tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

A gordura epicárdica é biologicamente ativa e sua espessura nos obesos é aumentada. A repercussão da gordura epicárdica sobre o remodelamento cardíaco ainda não está completamente elucidada. No presente estudo, foi avaliada a gordura epicárdica e sua influência no remodelamento cardíaco de obesos mórbidos, antes e após a cirurgia bariátrica. **Métodos:** No Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, foram recrutados de forma prospectiva 20 obesos mórbidos sem outras comorbidades e 20 controles. Os participantes realizaram avaliação clínica e laboratorial, medida da duração da onda P no ECG e ecocardiograma transtorácico. O grupo de obesos repetiu essa avaliação 12 meses após a cirurgia bariátrica. A medida da gordura epicárdica foi feita pelo ecocardiograma. Para comparar as variáveis contínuas, foram utilizados os testes *t* de *Student* (não pareado e pareado), de Mann-Whitney ou de *Wilcoxon*. Para definir correlação entre as variáveis lineares, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Para definir a associação entre variáveis categóricas, foi usado o teste exato de Fisher. Para avaliar a associação entre variáveis dependentes e independentes, foi realizada uma análise de regressão múltipla. Os dados foram examinados no software R. Um valor de *p* abaixo de 0,05 foi considerado significativo. **Resultados:** No pré-operatório, foram observados níveis elevados de proteína C reativa, uma maior duração da onda P, da massa ventricular e do diâmetro do átrio esquerdo nos obesos em relação aos controles ($p < 0,05$). Uma menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi observada no grupo de obesos ($p < 0,05$). A gordura epicárdica foi maior nos obesos ($p < 0,01$). Uma correlação positiva foi encontrada entre a gordura epicárdica, a duração da onda P ($r = 0,70$; $p < 0,01$), o diâmetro do átrio esquerdo ($r = 0,67$; $p < 0,01$) e a massa ventricular ($r = 0,58$; $p < 0,01$). Uma correlação inversa foi observada entre a gordura epicárdica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($r = -0,52$; $p < 0,01$). Na análise de regressão múltipla, a gordura epicárdica permaneceu correlacionada com a duração da onda P, o diâmetro do átrio esquerdo e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p < 0,05$). Em 60% dos obesos, foi identificada alguma alteração na geometria ventricular. Uma associação entre a espessura da gordura epicárdica maior ou igual a 3,7 mm e a presença de remodelamento ventricular geométrico foi demonstrada ($p = 0,03$). No pós-operatório, observou-se uma redução do índice de massa corporal, da proteína C reativa e da gordura epicárdica ($p < 0,01$). Uma redução da duração da onda P e um aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo também foram observados ($p < 0,01$). Na análise de regressão múltipla esses achados permaneceram correlacionados à redução da gordura epicárdica ($p < 0,05$), independente da variação do índice de massa corporal e da proteína C reativa. **Conclusões:** Em obesos mórbidos sem outras comorbidades, a gordura epicárdica foi associada a um aumento da duração da onda P, do diâmetro do átrio esquerdo e da massa

ventricular, além de uma menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A espessura da gordura epicárdica igual ou acima de 3,7 mm foi associada a alterações do remodelamento ventricular. A redução da gordura epicárdica após a cirurgia bariátrica foi associada com a redução da duração da onda P e o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, independente da variação do índice de massa corporal e da proteína C reativa.

Descritores: obesidade mórbida; cirurgia bariátrica; remodelamento atrial; remodelação ventricular; função ventricular.

Abstract

Cardoso AF. *Epicardial fat evaluation and its influence on cardiac remodeling of morbid obese subjects submitted to bariatric surgery.* [Thesis]. São Paulo, "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Epicardial fat is biologically active and its thickness is increased in obese subjects. The effects of epicardial fat on cardiac remodeling are still not fully understood. In the present study we evaluated epicardial fat and its influence on cardiac remodeling of morbidly obese, before and after bariatric surgery.

Methods: We prospectively recruited 20 morbid obese subjects without other comorbidities and 20 control subjects at Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo. Participants underwent clinical and laboratory assessment, measure of P-wave duration on ECG and transthoracic echocardiogram. The obese group repeated this evaluation 12 months after the bariatric surgery. To compare continuous variables, we used t Student test (paired and non-paired), Mann-Whitney and Wilcoxon tests. To define the correlation between linear variables we used Pearson correlation coefficient. To define the association between categorical variables we used Fisher exact test. A multiple regression analysis was performed to assess the association between dependent and independent variables. Data were analyzed by software R. A p value below 0.05 was considered statistically significant.

Results: Preoperatively, we observed high levels of C-reactive protein, longer P-wave duration, larger ventricular mass and left atrial diameter in obese subjects compared to the controls ($p < 0.05$). Lower left ventricle ejection fraction was observed in the obese group ($p < 0.05$). Epicardial fat was higher among obese subjects ($p < 0.01$). A positive correlation was found between epicardial fat and P-wave duration ($r = 0.70$; $p < 0.01$), left atrial diameter ($r = 0.67$; $p < 0.01$), and ventricular mass ($r = 0.58$; $p < 0.01$). An inverse correlation was observed between epicardial fat and left ventricle ejection fraction ($r = -0.52$; $p < 0.01$). In the multiple regression analysis, epicardial fat remained correlated with P-wave duration, left atrial diameter and left ventricle ejection fraction ($p < 0.05$). In 60% of the obese subjects, there was some abnormality in ventricular geometry. We showed association between thickness of epicardial fat equal to or higher than 3.7 mm and presence of geometric ventricular remodeling ($p = 0.03$). Postoperatively, we observed reduction in body mass index, C-reactive protein and epicardial fat ($p < 0.01$). Reduction in P-wave duration and an increase in left ventricle ejection fraction were also observed ($p < 0.01$). In the multiple regression analysis, these findings were correlated with reduction in epicardial fat ($p < 0.05$), regardless of the variation in body mass index and C-reactive protein.

Conclusion: In morbid obese subjects without other comorbidities, epicardial fat was associated with increase in P-wave duration, left atrial diameter and ventricular mass, in addition to smaller left ventricle ejection fraction. Epicardial fat thickness equal to or greater than 3.7 mm was associated with abnormalities in ventricular remodeling. Reduction of epicardial fat after bariatric surgery was associated with reduction of P-wave duration and increase in left ventricle ejection fraction, regardless of the variation in body mass index and C-reactive protein.

Key Words: obesity; morbid; bariatric surgery; atrial remodeling; ventricular remodeling; ventricular function.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a obesidade despertou grande interesse por parte da comunidade cardiológica. Os maus hábitos de vida associados ao sedentarismo proporcionaram o surgimento de uma verdadeira epidemia da obesidade em vários países do mundo. Reconhecidamente, a obesidade é um fator que contribui para o aumento da morbidade e mortalidade total e cardíaca, independente da associação com outros fatores de risco cardiovasculares ¹. Os malefícios atribuídos à obesidade advêm das alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular e da coexistência de outras condições, como a hipertensão arterial, diabetes, doença arterial coronariana e a apneia obstrutiva do sono ^{2,3}. Achados como hipertrofia miocárdica, dilatação de câmaras cardíacas e graus variados de disfunção diastólica são comumente observados em obesos e pioram progressivamente, à medida que ocorre um aumento do IMC ⁴. Estas mudanças explicam em parte o risco elevado de fibrilação atrial e insuficiência cardíaca em populações de obesos quando avaliadas em estudos de coorte ^{5,6}.

A obesidade é caracterizada pelo crescimento desproporcional do tecido gorduroso em relação à massa corporal magra ⁷. Atualmente, sabe-se que o tecido gorduroso não é um órgão homogêneo e diferencia-se pela sua atividade metabólica. Ao contrário da gordura localizada no subcutâneo que não requer suprimento sanguíneo substancial ⁸, a gordura localizada ao

redor de alguns órgãos, como o fígado e o coração, é metabolicamente ativa, requer suprimento energético e produz uma série de componentes que podem afetar direta e indiretamente o sistema cardiovascular ^{9, 10}.

Mais recentemente, evidências associaram o excesso de gordura visceral com alterações na morfologia e função cardíaca ¹¹ e lançaram luz sobre uma possível participação da gordura visceral no processo de remodelamento cardíaco observado em obesos.

O tecido cardíaco adiposo é composto da gordura pericárdica, localizada acima do pericárdio parietal, e o tecido adiposo epicárdico, localizado entre a face interna do pericárdio parietal e o miocárdio ¹² (Figura 1). A gordura epicárdica (GE) é uma camada de tecido gorduroso localizada entre a superfície miocárdica e o pericárdio visceral, cobre 80% da superfície cardíaca e é responsável por 20% do peso total do órgão, sendo encontrada sobretudo nos sulcos atrioventricular e interventricular, em torno dos átrios e ao longo das coronárias ^{13, 14}. Em condições fisiológicas normais, exerce um papel cardioprotetor pela liberação de energia para o miocárdio em situações de alta demanda metabólica, participa da termorregulação, atua como anteparo para gânglios, nervos e na regulação da vasomotricidade da circulação coronariana ¹⁵. Nos obesos, a espessura da GE é sabidamente aumentada ¹⁶. Especula-se que mecanismos relacionados com o desbalanço na produção de células anti-inflamatórias e antiaterogênicas, migração de células indutoras de fibrose e uma deficiência na enzima conversora de angiotensina 2 (mediador do sistema renina angiotensina aldosterona) ¹⁷, seriam responsáveis por criarem um ambiente favorável ao

desenvolvimento de aterosclerose, disfunção miocárdica e indicam que a GE pode ter um papel relevante no desencadeamento de doenças cardiovasculares associadas à obesidade. A própria compressão da GE sobre o miocárdio também contribuiria para desencadear alterações do relaxamento ventricular e acentuar o remodelamento cardíaco.

A maioria dos estudos epidemiológicos e clínicos envolvendo obesos é formada por populações heterogêneas, em grande parte influenciada pela presença de hipertensão arterial e diabetes, muito comuns nesses indivíduos. Na última década, alguns estudos observacionais demonstraram uma associação entre a GE e alterações relacionadas ao remodelamento cardíaco^{18, 19}. Na sua grande maioria, foram estudos pequenos e constituídos por diferentes populações. Os efeitos da GE sobre o remodelamento atrial e ventricular de obesos mórbidos (OM) sem outras comorbidades não estão totalmente estabelecidos e demandam mais investigações.

Fonte: Adaptado de Johann Auer¹²

Figura 1 - Imagem esquemática com demonstração da localização da gordura epicárdica e sua relação com o miocárdio

1.1 Hipótese

A GE é biologicamente ativa e apresenta ampla interação com o miocárdio atrial e ventricular. Nos obesos, sabidamente é aumentada, quando avaliada por exames de imagem. Este aumento, associado a seu efeito parácrino, poderia contribuir para alterações do remodelamento cardíaco em OM. Por outro lado, considerando o conceito de reversibilidade como um dos principais critérios para denotar causalidade, a hipótese é de que a perda de peso provocada pela cirurgia bariátrica seria capaz de induzir um remodelamento reverso nessa população.

1.2 Objetivos

- Avaliar a espessura da GE e sua influência no remodelamento cardíaco de OM sem os principais fatores de risco cardiovasculares ou outras condições sistêmicas capazes de provocar alterações morfofuncionais no coração.
- Avaliar a influência da redução da GE provocada pela cirurgia bariátrica no remodelamento cardíaco, nessa população de OM.

2 Métodos

2 MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), como objeto de tese de Pós-Graduação no Programa de Ciências em Gastroenterologia.

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos em Pesquisa - CAPPesq do HCFMUSP, sob o número 570.049, em 28 de março de 2014 (anexo 1). O projeto inicial sofreu uma emenda, um novo parecer foi elaborado sob o número 2.132.861 e aprovado pela CAPPesq em 22 de junho de 2017 (anexo 2).

2.1 Tipo de Estudo

Estudo do tipo transversal, analítico, com grupo-controle conduzido na Unidade de Cirurgia Bariátrica (CB) do HCFMUSP em colaboração com o serviço de Eletrocardiologia do departamento de Clínica Médica e o serviço de Ecocardiografia do Instituto de Radiologia (InRad), ambos pertencentes ao complexo do HCFMUSP.

2.2 População do Estudo

Pacientes admitidos para realização de CB no HCFMUSP.

2.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo:

- OM com IMC acima de 40 kg/m²;
- Em pré-operatório para realização de CB;
- Idade entre 18 e 60 anos;
- Ambos os sexos; e
- Pacientes que eram capazes de entender, que aceitavam o protocolo e que preenchiam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

2.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes com fatores de risco cardiovasculares (Ex.: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e tabagismo);
- Pacientes com cardiopatias (miocardiopatias, valvopatias, pericardiopatias);

- Presença de bloqueio de ramo no ECG de 12 derivações;
- Disfunção tireoidiana;
- Disfunção renal;
- Alterações eletrolíticas;
- Presença de arritmias significativas no Holter de 24 horas (Ex.: fibrilação atrial, flutter atrial, taquicardias atriais com mais de 30 segundos de duração ou uma incidência de ectopias atriais ou ventriculares acima de 30 ectopias/hora); e
- Em uso de medicamentos com potencial para alterar os intervalos eletrocardiográficos.

2.5 Estimativa do Tamanho da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado pelo software Gpower versão 3.1. Foram considerados um poder de 90% e um nível de significância de 5%. O tamanho do efeito foi estimado em 1,77 para uma diferença das médias de, no mínimo, 10% entre as variáveis de interesse. O tamanho total calculado foi 16 indivíduos, oito em cada grupo do estudo.

2.6 Avaliação Inicial

Todos os participantes do estudo realizaram avaliação antropométrica, história clínica e exame físico, testes laboratoriais, ECG de 12 derivações e ecocardiograma transtorácico (ECO TT).

2.7 Delineamento do Estudo

O grupo de OM foi recrutado na Unidade de CB do HCFMUSP. Entre março de 2015 e fevereiro de 2016, foram avaliados de forma consecutiva 174 obesos internados para realizar CB. Desse total, 152 foram excluídos e 22 participantes foram considerados elegíveis, e dois foram excluídos após a avaliação inicial e 20 OM (IMC: $47,19 \pm 6,15$ kg/m², 18 mulheres, idade média: $36,35 \pm 10,26$ anos) foram selecionados para completar o protocolo do estudo. Na semana que antecedeu à CB, os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica, história clínica, exame físico, testes laboratoriais, além do eletrocardiograma de 12 derivações, Holter de 24 horas e o ECO TT. A mesma avaliação, com exceção do Holter de 24 horas, foi repetida 12 meses após a CB (Figura 2). O tempo determinado para reavaliação do grupo de OM foi baseado em evidências que indicam uma estabilização da perda de peso um ano após a CB ²⁰.

Os motivos que levaram à exclusão de dois participantes do grupo de OM foram: um deles recusou-se a participar do protocolo e o outro realizou o ECO no primeiro dia de pós-operatório da CB e foi considerado não elegível.

O grupo de indivíduos-controle foi recrutado entre funcionários voluntários do HCFMUSP e pareados por sexo e idade. Foram avaliados 26 participantes e um total de 20 controles com IMC entre 20 e 25 kg/m² foi envolvido (IMC: 22,66 ± 2,23 Kg/m², 18 mulheres, idade média: 31.90 ± 10.23 anos). Os participantes do grupo-controle realizaram a mesma avaliação inicial do grupo de OM.

2.8 Fluxograma do Estudo (Figura 2)

Legendas - Av - avaliação; Lab - laboratório; ECO TT – ecocardiograma transtorácico; pts - pacientes; PO - pós-operatório; **T1** - Tempo 1; **T2** - Tempo 2.

Figura 2 - Fluxograma do estudo

2.9 Análise da Duração Máxima da Onda P no ECG

Um eletrocardiograma (ECG) com registro simultâneo das 12 derivações foi realizado no padrão 2N (velocidade do registro de 50 mm/s e amplitude de 2 mV/cm) em todos os participantes em posição supina, respirando normalmente e em silêncio. Todos os ECG foram obtidos no

mesmo aparelho e no mesmo período (entre 10:00 h e 12:00 h da manhã) para evitar variações circadianas dos intervalos eletrocardiográficos. O mesmo exame, nas mesmas condições, foi realizado nos OM 12 meses após a CB. A análise foi realizada por um investigador experiente no método e cego em relação à condição clínica dos participantes do estudo. Para que o registro eletrocardiográfico fosse incluído na avaliação, a onda P deveria ser visível e bem delimitada em no mínimo nove derivações do ECG. Para aumentar a acurácia da avaliação, a duração da onda P foi medida manualmente com um paquímetro digital com precisão de 0,01 mm e com o auxílio de lentes de aumento, como previamente descrito por outros investigadores ²¹. O início e o final da onda P foi definido pela junção entre a linha isoeletrica do ECG e a onda P inicial e final. A média da soma de três medidas consecutivas da duração da onda P na mesma derivação do ECG foi calculada em todas as derivações (Figura 3). A maior duração da onda P no ECG de 12 derivações foi considerada para análise.

Figura 3 - Análise da duração da onda P em três batimentos consecutivos na derivação DII

2.10 Análise do Ecocardiograma Transtorácico

Um ECO TT foi realizado em todos os participantes do estudo por um observador com experiência na técnica. O mesmo exame foi repetido no grupo de OM, 12 meses após a CB. Foi utilizado o equipamento comercial Artida (*Toshiba Medical Systems*) com um transdutor PST-25BT 1.8-4.2 MHz para aquisição bidimensional das imagens. Com os participantes monitorados e em decúbito lateral esquerdo, por meio do corte paraesternal, eixos longo e curto, corte apical quatro e duas câmaras, os seguintes parâmetros foram acessados: o diâmetro atrial esquerdo (DAE), os diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VE) e da cavidade ventricular direita, a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE. A fração de ejeção do VE (FEVE) foi estimada pelo método de Teichholz. Para avaliar a função diastólica, foram consideradas as velocidades do fluxo mitral pelo *Doppler* pulsátil para determinar as ondas E e A. A onda E' foi avaliada pelo *Doppler* tecidual na região septal do anel mitral. As relações E/A e E/E', além da velocidade de pico da regurgitação tricúspide e o DAE, foram utilizados para avaliar a função diastólica. A massa do VE foi calculada pela fórmula de Devereux e indexada pela superfície corpórea. A espessura relativa da parede (ERP) do VE foi calculada pela seguinte fórmula: $ERP = (2 \times \text{parede posterior do VE}) / (\text{diâmetro diastólico do VE})$. Baseado na ERP, no sexo e na massa do VE indexada (MVEI) pela superfície corpórea, os seguintes padrões geométricos do VE foram categorizados: geometria normal ($ERP \leq 0,42$,

MVEI $\leq$ 95 para mulher e $\leq$ 115 para homem), remodelamento concêntrico (ERP $>$ 0,42, MVEI $\leq$ 95 para mulher e $\leq$ 115 para homem), hipertrofia concêntrica (ERP $>$ 0,42, MVEI $>$ 95 para mulher e $>$ 115 para homem) e hipertrofia excêntrica (ERP $<$ 0,42, MVEI $<$ 95 para mulher e $<$ 115 para homem) ²².

2.10 Avaliação da Espessura da Gordura Epicárdica

A espessura da GE foi definida conforme método previamente descrito e validado ²³. Na parede livre do ventrículo direito, na fase final da sístole, utilizando o septo interventricular e o anel aórtico como referências anatômicas, a GE foi obtida durante três batimentos consecutivos nas incidências paraesternal longitudinal e transversal. O espaço entre a superfície miocárdica e a face interna do pericárdio parietal foi reconhecido como GE (Figura 4). A média das medidas registradas nas duas incidências foi considerada como resultado final da espessura da GE. Para avaliar a reprodutibilidade do método, as imagens foram transferidas para uma estação de trabalho e o mesmo observador e um segundo observador, cegos em relação à condição clínica dos participantes, reavaliaram a espessura da GE. Considerando o total de medidas realizadas, foi sorteada 50% da amostra para realização da análise do coeficiente de correlação intraobservador e interobservador, respectivamente. Foi observada uma boa correlação intraclassa ($\gamma = 0,8$; CI 95% [0,37 – 1]) e interclasses ($\gamma = 1,0$; CI

95% [0,99 – 1]), indicando uma boa reprodutibilidade do método empregado para avaliar a espessura da GE.

Figura 4 - Ecocardiograma transtorácico, incidência paraesternal longitudinal. Delimitação da gordura epicárdica (setas)

2.11 Métodos Estatísticos

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e as variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos ou proporções. Para testar a distribuição das variáveis quanto à curva de

normalidade, foi utilizado o teste de *Kolmogorov Smirnov*. Para comparar as variáveis contínuas para amostras não repetidas, foi utilizado o teste *t* de *Student* ou de *Mann-Whitney*. Já para variáveis contínuas e repetidas, foi utilizado o teste *t* pareado ou de *Wilcoxon*. O teste de correlação de *Pearson* foi utilizado para estimar a associação entre as variáveis lineares. Para determinar o ponto de corte para a gordura epicárdica entre indivíduos com remodelamento cardíaco geométrico, foi utilizado o teste de *Lausen*. Para avaliar associação entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de *Fisher*. A análise de regressão múltipla foi empregada para estimar associações entre variáveis dependentes e independentes. Para testar associação entre medidas repetidas, foi utilizado um modelo de regressão para medidas repetidas (*Generalized Estimation Equation*). Para comparar os grupos que demonstraram alterações do remodelamento geométrico após a cirurgia bariátrica, foi usado o teste Anova não paramétrico para dois fatores. Para avaliar a correlação intraobservador e interobservador, foi realizado o método Gamma. Um valor de *p* abaixo de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados no software R versão 3.4.1 (*R core team, Vienna, Austria, 2014*).

3 Resultados

3 RESULTADOS

No primeiro momento (Tempo 1) do estudo, foram recrutados 20 OM e 20 controles saudáveis pareados por sexo e idade. No segundo momento (Tempo 2), a população de OM foi reavaliada 12 meses após a realização da CB.

3.1 Dados Clínicos (Tempo 1)

As características clínicas e laboratoriais da população do estudo são demonstradas nos dados da Tabela 1. Quando comparado com o grupo controle, o grupo de OM foi semelhante em relação à idade, sexo, níveis de pressão arterial sistólica, diastólica e níveis séricos de hemoglobina glicada, colesterol total, triglicérides e creatinina ($p > 0,05$). Embora os níveis séricos de glicemia de jejum, HDL e LDL colesterol tenham apresentado uma diferença significativa entre OM e os controles ($p < 0,05$), a variação dos valores não ultrapassou os limites de referência em ambos os grupos. Os níveis plasmáticos da proteína C reativa (PCR) e do ácido úrico foram significativamente maiores nos OM em relação aos controles ($p < 0,001$).

Os resultados da medida da duração máxima da onda P (DMOP) e os dados do ECO TT são demonstrados nos dados da Tabela 2. A DMOP, o DAE, o diâmetro sistólico do VE, a espessura do septo e da parede posterior

do VE, bem como a cavidade ventricular direita foram maiores no grupo de obesos quando comparados com o grupo controle ($p < 0,05$). Uma menor FEVE foi encontrada nos obesos ($p < 0,05$). Os parâmetros de avaliação da função diastólica (E/A e E/E') foram piores na população de obesos ($p < 0,05$). A espessura da GE foi significativamente maior nos obesos em relação aos controles ($p < 0,001$). Uma correlação positiva foi observada entre a DMOP, o DAE, a massa do VE e a espessura da GE (Figuras 5, 6 e 7). Houve uma correlação inversa entre a FEVE e a espessura da GE (Figura 8). Não foi observado correlação entre a GE e o IMC ($p > 0,05$). Foi realizada uma análise de regressão múltipla para melhor estimar a correlação entre as variáveis de interesse. O termo multivariável refere-se à presença de, pelo menos, duas variáveis dependentes (DMOP, DAE e FEVE) e o termo múltipla ocorre em razão da presença de mais de uma variável independente (GE, PCR ou o grupo) no modelo de regressão. Nas Tabelas 3 e 4 são demonstrados os resultados da análise de regressão. A DMOP, o DAE e a FEVE permaneceram significativamente relacionadas com a espessura da GE após inclusão da PCR no modelo de regressão multivariável. Quando o grupo controle foi incluído no modelo, apenas o DAE e a FEVE permaneceram correlacionadas com a GE, sendo observada apenas uma tendência de associação entre a DMOP e a GE ($p = 0,058$).

Tabela 1 - Características clínicas e laboratoriais da população do estudo

Variável	Obesos (N =20)	Controles (N = 20)	p Valor
Idade (anos)			
média ± dp	36,35 ± 10,26	30,90 ± 10,23	0,072
mediana (25% - 75%)	33,50 (30,50-42,25)	28,00 (24,75-35,75)	
IMC (kg/m²)			
média ± dp	47.19 ± 6.15	22.66 ± 2.23	< 0.001
mediana (25% - 75%)	45.35 (43.30 - 51.08)	22.50 (20.68 - 24.83)	
PAS (mmHg)			
média ± dp	110.10 ± 12.71	112.85 ± 8.51	0.426
mediana (25% - 75%)	110.0 (100.0 - 120.0)	113.5 (105.0 - 118.5)	
PAD (mmHg)			
média ± dp	74.45 ± 6.80	71.70 ± 5.04	0.050
mediana (25% - 75%)	74.50 (70.0 - 78.0)	70.0 (68.0 - 72.0)	
Glicemia (mg/dl)			
média ± dp	88.10 ± 9.30	82.25 ± 5.90	0.025
mediana (25% - 75%)	88.0 (82.25 - 94.75)	81.50 (77.75 - 83.75)	
Hb. Glic. (%)			
média ± dp	5.45 ± 0.43	5.32 ± 0.23	0.251
mediana (25% - 75%)	5.45 (5.18 - 5.70)	5.35 (5.18 - 5.50)	
Col. Total (mg/dl)			
média ± dp	184.85 ± 23.30	181.06 ± 37.42	0.712
mediana (25% - 75%)	190.50 (167.75 - 197.25)	174 (164.75 - 199.0)	
HDL Col.(mg/dl)			
média ± dp	46.05 ± 10.61	60.56 ± 14.38	0.001
mediana (25% - 75%)	45.50 (36.50 - 51.25)	56 (53.25 - 68.25)	
LDL Col. (mg/dl)			
média ± dp	116 ± 18.83	97.38 ± 31.35	0.047
mediana (25% - 75%)	116.50 (101.75 - 128.50)	89 (79.50 - 115.50)	
Triglicérides (mg/dl)			
média ± dp	121.10 ± 50.24	95.69 ± 28.45	0.192
mediana (25% - 75%)	112.50 (77.75 - 138)	92.50 (78.75 - 111.25)	
PCR (mg/dl)			
média ± dp	11,79 ± 7,64	1.52 ± 1.26	< 0.01
mediana (25% - 75%)	11.40 (6.77 - 16.45)	1.20 (0.80 - 1.62)	
Ácido Úrico (mg/dl)			
média ± dp	5,89 ± 1,47	3,93 ± 0,98	0,002
mediana (25% - 75%)	5,8 (4,83 – 7,03)	3,6 (3,20 - 4,30)	
Creatinina (mg/dl)			
média ± dp	0.76 ± 0.13	0.77 ± 0.15	0.828
mediana (25% - 75%)	0.74 (0.67 - 0.82)	0.72 (0.65 - 0.85)	

dp: desvio-padrão; IMC: Índice de massa corporal; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; Hb. Glic.: Hemoglobina glicada; Col. Total: Colesterol total; HDL Col.: HDL colesterol; LDL Col.: LDL colesterol; PCR: Proteína C reativa.

Nota: Teste *t*-Student ou Mann-Whitney

Tabela 2 - Análise da duração máxima da onda P e dos dados ecocardiográficos da população do estudo

Variável	Obesos (N = 20)	Controles (N = 20)	p Valor
DMOP (ms)			
média ± dp	109.55 ± 11.52	89.38 ± 11.19	< 0.001
mediana (25% - 75%)	105.90(102.30 - 113.35)	86.60 (83.45 – 93.70)	
DAE (mm)			
média ± dp	36.12 ± 3.46	31.45 ± 2.64	< 0.001
mediana (25% - 75%)	35.50 (34.0 - 40.0)	31.15 (29.00 - 32.78)	
DSVE (mm)			
média ± dp	30.30 ± 2.49	28.05 ± 2.11	0.004
mediana (25% - 75%)	30.0 (28.0 - 32.0)	28.50 (26.0 - 30.0)	
DDVE (mm)			
média ± dp	46.20 ± 4.23	44.25 ± 3.39	0.116
mediana (25% - 75%)	46.50 (43.75 - 48.75)	28.50 (26.0 - 30.0)	
FEVE (%)			
média ± dp	63.15 ± 4.25	66.17 ± 3.37	0.017
mediana (25% - 75%)	62.50 (59.75 - 65.75)	67.0 (64.75 - 68.50)	
Septo (mm)			
média ± dp	9.45 ± 1.0	8.60 ± 1.11	0.014
mediana (25% - 75%)	10.0 (9.0 - 10.0)	8.35 (8.0 - 9.25)	
P. Posterior (mm)			
média ± dp	9.40 ± 0.99	7.69 ± 0.89	< 0.001
mediana (25% - 75%)	9.0 (9.0 - 10.0)	7.90 (7.0 - 8.0)	
E/A (cm/s)			
média ± dp	1.31 ± 0.39	1.80 ± 0.49	0.001
mediana (25% - 75%)	1.20 (1.06 - 1.55)	1.65 (1.47 - 2.20)	
E/E'			
média ± dp	9.04 ± 1.57	7.37 ± 1.84	0.004
mediana (25% - 75%)	9.40 (8.0 - 10.0)	6.84 (5.83 - 8.77)	
Massa do VE (g)			
média ± dp	151,10± 27,73	112,45± 19,20	< 0.001
mediana (25% - 75%)	148,0 (130,50 - 171,50)	112,0 (102,0 – 125,50)	
M.V.E.I. (g/m²)			
média ± dp	69.98 ± 21.55	68.33 ± 12.40	0.850
mediana (25% - 75%)	65.50 (61.34 - 72.22)	67.75 (62.04 - 76.69)	
GE (mm)			
média ± dp	7.72 ± 1.60	3.10 ± 0.85	< 0.001
mediana (25% - 75%)	7.30 (6.88 - 8.0)	3.0 (2.48 - 3.55)	
VD (mm)			
média ± dp	36,63± 3,78	32,30± 5,15	0,01
mediana (25% - 75%)	37,0 (34,25 - 40,75)	31,0 (30,0 - 36,25)	

dp: desvio-padrão; DMOP: Duração máxima da onda P; DAE: Diâmetro do átrio esquerdo; DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; P. Posterior: Parede posterior; VE: Ventrículo esquerdo; M.V.E.I: Massa do ventrículo esquerdo indexada; GE: Gordura epicárdica; VD: Ventrículo direito.

Nota: Teste t-Student ou Mann-Whitney

Figura 5 - Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e a duração máxima da onda P. O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na Figura

Figura 6 - Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e o diâmetro do átrio esquerdo (AE). O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na Figura

Figura 7 - Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e a massa do ventrículo esquerdo (VE). O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na Figura

Figura 8 - Correlação entre a espessura da gordura epicárdica (GE) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O coeficiente de correlação (r) e o valor de p (p) são demonstrados na Figura

Tabela 3 - Análise de regressão múltipla com inclusão da PCR no modelo

		β	dp	p valor
DMOP	GE	3.592	0.903	< 0.001
	PCR	0.126	0.311	0.688
DAE	GE	0.899	0.239	0.001
	PCR	0.028	0.082	0.733
FEVE	GE	-1.026	0.284	0.001
	PCR	0.150	0.098	0.134

dp: Desvio-padrão; DMOP: Duração máxima da onda P; DAE: Diâmetro do átrio esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GE: Gordura epicárdica; PCR: Proteína C reativa.

Tabela 4 - Análise de regressão múltipla com inclusão do grupo controle no modelo.

		β	dp	p valor
DMOP	GE	2.713	1.389	0.058
	Grupo - Controle	- 7.636	7.294	0.302
DAE	GE	0.811	0.372	0.036
	Grupo - Controle	- 0.916	1.953	0.642
FEVE	GE	-1.309	0.443	0.005
	Grupo - Controle	- 3.024	2.325	0.201

dp: Desvio-padrão; DMOP: Duração máxima da onda P; DAE: Diâmetro do átrio esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; GE: Gordura epicárdica; PCR: Proteína C reativa.

Na Figura 9, são demonstrados os padrões de remodelamento ventricular observados entre obesos e controles. No grupo de OM, apenas oito (40%) apresentaram geometria ventricular normal comparados a quinze (75%) indivíduos do grupo controle. A presença de algum tipo de remodelamento ventricular foi observada em doze (60%) obesos contra apenas cinco (25%) controles. O remodelamento concêntrico foi predominante entre os obesos, sendo observado em dez (50%) indivíduos, apenas dois (10%) OM apresentaram hipertrófica excêntrica. O subtipo hipertrofia concêntrica não foi observado nos grupos do estudo.

O teste de Lausen foi usado para estabelecer um ponto de corte para espessura da GE entre os indivíduos do estudo com e sem alterações no remodelamento geométrico. O valor de 3,7 mm foi identificado como o ponto de corte que separava os indivíduos com e sem remodelamento ventricular (Figura 10). A partir desse valor, foi realizado o teste exato de Fisher para estabelecer uma associação entre presença ou ausência de alterações no remodelamento geométrico com espessura da GE abaixo ou acima do ponto de corte. Uma associação entre a presença de alterações no remodelamento geométrico e uma espessura da GE igual ou acima de 3,7 mm foi identificada ($p = 0,03$; Figura 11).

Legendas: GN – Geometria normal; RC – Remodelamento concêntrico; HE – Hipertrofia excêntrica; HC – Hipertrofia concêntrica.

Figura 9 - Distribuição dos padrões de remodelamento cardíaco geométrico observado nos obesos e controles

Nota: * Valor do ponto de corte obtido pelo teste de Lausen.

Figura 10 - Avaliação do ponto de corte para a GE entre os participantes do estudo com e sem remodelamento cardíaco

Nota: * Teste exato de Fisher.

Figura 11 - Associação entre presença ou ausência de remodelamento cardíaco e valores abaixo ou acima do ponto de corte para a GE

3.2 Dados Clínicos (Tempo 2)

Um total de 20 pacientes foi submetido à CB, 17 (85%) realizaram a técnica de *by-pass* gástrico e apenas três (15%) realizaram a gastrectomia vertical por videolaparoscopia. Nenhuma complicação pós-operatória foi observada entre os participantes. Ao final de um ano, nenhuma intercorrência clínica relacionada com a CB foi observada no grupo do estudo. Os dados clínicos e laboratoriais são demonstrados na Tabela 5. Na avaliação pós-operatória, foi observada uma redução significativa do peso e do IMC ($p < 0,001$). Houve uma melhora significativa do perfil glicêmico e lipídico, bem como dos níveis de PCR e ácido úrico ($p < 0,05$). Os níveis de creatinina mantiveram-se inalterados.

Na avaliação da DMOP e do ecocardiograma bidimensional (Tabela 6), foi observada uma redução significativa da DMOP e da relação E/A, além de um aumento da FEVE ($p < 0,05$). Apenas uma tendência de melhora foi observada na relação E/E'. Houve uma redução significativa da espessura da GE ($p < 0,001$). Alterações da massa ventricular e do DAE não foram observadas. Na análise de regressão múltipla, uma associação independente foi demonstrada entre a redução da espessura da GE, a redução da DMOP e o aumento da FEVE (Tabela 7).

Houve uma redução média da DMOP de $11,55 \pm 8,49$ mm, sendo observada uma diminuição acima de 10 mm em onze (55%) OM. Antes da CB, oito (40%) obesos apresentavam aumento da duração da onda P no ECG (valor normal até 110 ms) e apenas três (15%) permaneceram com

valores acima de 110 ms após a redução do peso e da GE (Figura 12). Já para a FEVE, houve um aumento médio de $2,9 \pm 4,3\%$ após a CB, e oito (40%) obesos tiveram um aumento igual ou maior a cinco unidades na FEVE.

As seguintes mudanças ocorreram no remodelamento cardíaco geométrico após a CB: nove (45%) OM mantiveram o mesmo padrão observado antes da CB, sete (35%) OM tiveram uma melhora do remodelamento cardíaco geométrico, e quatro (20%) apresentaram uma piora. Embora tenha havido uma tendência de diferença entre a espessura da GE nos grupos que melhoraram e pioraram, este não foi um fator que determinou a evolução dos grupos ao longo do tempo (Figura 13; Tabela 8).

Tabela 5 - Características clínicas e laboratoriais da população do estudo (Tempo 2)

Variável	12 M. Após a CB		p Valor
Peso (Kg)			
média ± dp	126,95 ± 16,38	89,47 ± 17,55	<0,001
mediana (25% - 75%)	125,50 (16,15 - 135,54)	90,50 (74,68 - 95,62)	
IMC (kg/m²)			
média ± dp	47.19 ± 6.15	33,08 ± 6,91	< 0.001
mediana (25% - 75%)	45.35 (43.30 - 51.08)	32,70 (28,95 - 35,47)	
PAS (mmHg)			
média ± dp	110.10 ± 12.71	108,50 ± 7,96	0,224
mediana (25% - 75%)	110.0 (100.0 - 120.0)	110,0 (108,0 - 120,0)	
PAD (mmHg)			
média ± dp	74.45 ± 6.80	74,75 ± 5,25	0,344
mediana (25% - 75%)	74.50 (70.0 - 78.0)	71,0 (70,0 - 77,0)	
Glicemia (mg/dl)			
média ± dp	88.10 ± 9.30	82,6 ± 4,36	0,019
mediana (25% - 75%)	88.0 (82.25 - 94.75)	83,50 (80,50 - 84,0)	
Hb. Glic. (%)			
média ± dp	5.45 ± 0.43	5,18 ± 0,40	0,003
mediana (25% - 75%)	5.45 (5.18 - 5.70)	5,2 (4,95 - 5,43)	
Col. Total (mg/dl)			
média ± dp	184.85 ± 23.30	151,60 ± 17,97	0,001
mediana (25% - 75%)	190.50 (167.75 - 197.25)	151,50 (134,75 - 162,0)	
HDL Col.(mg/dl)			
média ± dp	46.05 ± 10.61	54,90 ± 11,49	0,004
mediana (25% - 75%)	45.50 (36.50 - 51.25)	53,50 (48,75 - 62,25)	
LDL Col. (mg/dl)			
média ± dp	116 ± 18.83	82,25 ± 19,15	0,001
mediana (25% - 75%)	116.50 (101.75 - 128.50)	81,50 (72,75 - 89,75)	
Triglicérides (mg/dl)			
média ± dp	121.10 ± 50.24	76,80 ± 21,33	0,001
mediana (25% - 75%)	112.50 (77.75 - 138)	73,0 (56,0 - 96,50)	
PCR (mg/dl)			
média ± dp	11,79 ± 7,64	2,63 ± 2,14	0,001
mediana (25% - 75%)	11.40 (6.77 - 16.45)	2,80 (0,60 - 3,95)	
Ácido Úrico (mg/dl)			
média ± dp	5,89 ± 1,47	4,18 ± 0,85	0,001
mediana (25% - 75%)	5,8 (4,83 - 7,03)	3,90 (3,55 - 4,90)	
Creatinina (mg/dl)			
média ± dp	0.76 ± 0.13	0,74 ± 0,14	0,622
mediana (25% - 75%)	0.74 (0.67 - 0.82)	0,72 (0,66 - 0,81)	

Legendas: CB: Cirurgia bariátrica; IMC: Índice de massa corporal; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; Hb Glicada: Hemoglobina glicada; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; PCR: Proteína C reativa.

Nota: Teste *t* pareado ou Wilcoxon

Tabela 6 - Dados da análise da duração da onda P e do ecocardiograma 12 meses após a cirurgia bariátrica

Variável	Obesos (N = 20)	Controles (N = 20)	p Valor
DMOP (ms)			
média ± dp	109.55 ± 11.52	98,00 ± 10,49	0,001
mediana (25% - 75%)	105.90(102.30 - 113.35)	95,90 (93,50 - 102,15)	
DAE (mm)			
média ± dp	36.12 ± 3.46	37,06 ± 2,73	0,40
mediana (25% - 75%)	35.50 (34.0 - 40.0)	37,40 (35,67 - 39,25)	
DSVE (mm)			
média ± dp	30.30 ± 2.49	30,52 ± 1,51	0,742
mediana (25% - 75%)	30.0 (28.0 - 32.0)	30,50 (29,0 - 32,0)	
DDVE (mm)			
média ± dp	46.20 ± 4.23	47,70 ± 2,11	0,137
mediana (25% - 75%)	46.50 (43.75 - 48.75)	47,2 (46,92 - 48,25)	
FEVE (%)			
média ± dp	63.15 ± 4.25	65,65 ± 2,85	0,016
mediana (25% - 75%)	62.50 (59.75 - 65.75)	66,00 (63,0 - 67,25)	
Septo (mm)			
média ± dp	9.45 ± 1.0	9,61 ± 0,99	0,606
mediana (25% - 75%)	10.0 (9.0 - 10.0)	10,0 (9,0 - 10,25)	
P. Posterior (mm)			
média ± dp	9.40 ± 0.99	9,26 ± 0,94	0,524
mediana (25% - 75%)	9.0 (9.0 - 10.0)	9,0 (8,88 - 10,0)	
E/A (cm/s)			
média ± dp	1.31 ± 0.39	1,60 ± 0,48	>0,001
mediana (25% - 75%)	1.20 (1.06 - 1.55)	1,54 (1,28 - 1,69)	
E/E'			
média ± dp	9.04 ± 1.57	8,14 ± 2,62	0,051
mediana (25% - 75%)	9.40 (8.0 - 10.0)	8,0 (6,51 - 9,14)	
Massa do VE (g)			
média ± dp	151,10 ± 27,73	158,05 ± 22,35	0,391
mediana (25% - 75%)	148,0 (130,50 - 171,50)	156,50 (136,75 - 167,0)	
M.V.E.I. (g/m²)			
média ± dp	69.98 ± 21.55	95,53 ± 13,78	0,347
mediana (25% - 75%)	65.50 (61.34 - 72.22)	79,0 (73,25 - 88,36)	
GE (mm)			
média ± dp	7.72 ± 1.60	4,56 ± 1,40	<0,001
mediana (25% - 75%)	7.30 (6.88 - 8.0)	4,55 (3,32 - 5,58)	
VD (mm)			
média ± dp	36,63 ± 3,78	38,73 ± 3,89	0,055
mediana (25% - 75%)	37,0 (34,25 - 40,75)	40,0 (38,0 - 41,75)	

Legendas: CB: Cirurgia bariátrica; DMOP: Duração máxima da onda P; AE: Átrio esquerdo; DSVE: Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE: Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; P. Posterior: Parede posterior; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; M.V.E.I.: Massa do ventrículo esquerdo indexada; GE: Gordura epicárdica; VD: Ventrículo direito.

Nota: Teste *t* pareado ou Wilcoxon

Tabela 7 - Análise de regressão múltipla

		β	dp	Valor de p
DMOP	GE	2,96	1,36	0,029
	IMC	0,47	0,22	0,038
PCR	GE	-0,178	0,568	0,753
	IMC	0,391	0,181	0,032
E/A	GE	-0,006	0,032	0,835
	IMC	0,001	0,011	0,899
FEVE	GE	-1,025	0,302	0,001
	IMC	0,087	0,078	0,266
FEVE	GE	-1,117	0,225	0,001
	PCR	0,178	0,094	0,065

Legendas: PCR: Proteína C reativa; IMC: Índice de Massa Corporal; GE: Gordura epicárdica; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Análise do Remodelamento Elétrico Atrial

Nota: * Teste *t* pareado

Figura 12 - Avaliação dos obesos com duração máxima da onda P acima de 110 ms antes e após a cirurgia bariátrica

Figura 13 - Análise do comportamento dos grupos que melhoraram e pioraram o remodelamento cardíaco geométrico ao longo do tempo

Tabela 8 - Resultados da Anova não Paramétrica – 2 fatores

Variável	Fator	Comparação	p-Valor
GE	Remodelamento	Grupo	0,07
GE	Remodelamento	Tempo	<0,01
GE	Remodelamento	Grupo e Tempo	0,87

Legenda: GE – Gordura epicárdica.

4 Discussão

4 DISCUSSÃO

Nesta análise transversal, observou-se que a espessura da GE foi correlacionada com uma maior DMOP, da massa ventricular e do DAE no grupo de OM. Uma menor FEVE foi encontrada na população de obesos, este achado foi também associado à espessura da GE. Uma espessura da GE igual ou acima de 3,7 mm foi associada à presença de alterações no remodelamento ventricular geométrico. Em um segundo momento da avaliação, um ano após a realização da CB, foi possível observar uma redução da DMOP e um aumento da FEVE e ambos foram associados a uma redução significativa da espessura da GE. Estes achados indicam uma possível participação da gordura visceral cardíaca no processo de remodelamento cardíaco em OM. Da mesma forma, a redução da GE induzida pela CB foi capaz de promover uma melhora parcial do remodelamento elétrico e estrutural do miocárdio com repercussão favorável sobre o desempenho cardíaco.

4.1 Gordura Epicárdica e Remodelamento Atrial

Evidências envolvendo estudos clínicos e experimentais indicam uma associação entre a GE e o remodelamento atrial. Em um estudo com modelo animal, Abed e col. (2013) ²⁴ demonstraram um remodelamento elétrico e

estrutural dos átrios após aumento progressivo da obesidade que acarretou uma maior susceptibilidade para indução espontânea ou provocada da fibrilação atrial (FA). Um aumento do volume atrial, da massa ventricular e do volume de gordura pericárdica foram observados, além de alterações do grau de fibrose intersticial atrial, da inflamação, do acúmulo de gordura no miocárdio e da expressão de receptores atriais pró-fibróticos. Já no estudo realizado por Mahajan e col. (2015) ²⁵, mudanças eletrofisiológicas na parede posterior dos átrios de ovelhas obesas foram atribuídas exclusivamente à infiltração da GE, indicando que esse fenômeno fisiopatológico pode contribuir para o desenvolvimento do substrato arritmogênico na FA. Em outro estudo realizado por Lin e col. (2012) ²⁶, a incubação da célula atrial por adipócitos do epicárdio foi capaz de prolongar o potencial de ação, alterar a funcionalidade dos canais iônicos e aumentar a indução da atividade deflagrada quando expostas ao efeito do isoproterenol, demonstrando que adipócitos podem modular as propriedades eletrofisiológicas da célula miocárdica atrial e contribuir para o remodelamento elétrico e maior susceptibilidade para o desencadeamento de FA.

Estudos em humanos também foram capazes de demonstrar uma possível associação entre a GE e o remodelamento atrial. O *Framingham Heart Study* avaliou a associação entre a gordura pericárdica e medidas eletrocardiográficas relacionadas com a condução atrial em 1.946 participantes ²⁷. Neste estudo, o aumento de 1 desvio-padrão na medida da gordura pericárdica foi associado com a duração da onda P, com o intervalo

PR e com a força terminal da onda P, mesmo após ajustes para depósitos gordurosos extracardíacos. Em obesos metabolicamente saudáveis, população semelhante a de nosso estudo, Iacobellis e col. (2007) ²⁸ encontraram uma associação entre as dimensões do AE e a espessura da GE.

Embora não seja possível desvincular os efeitos da obesidade sobre o remodelamento atrial, sendo este um dos fatores que corroboram para um viés de confusão nesta amostra, estes achados fortalecem as evidências já publicadas e indicam ser bem possível que o aumento da GE faça parte do processo fisiopatológico envolvido com alterações das dimensões e das propriedades eletrofisiológicas dos átrios na população de obesos.

4.2 Gordura Epicárdica, Remodelamento Ventricular e Função Cardíaca

O impacto da GE sobre o remodelamento e a função cardíaca ainda não foi estabelecido. Os achados do presente estudo colaboram para envolver a GE na patogênese da disfunção ventricular incipiente de OM. Esta hipótese pode ser corroborada por alguns mecanismos fisiopatológicos, além de estudos clínicos e epidemiológicos.

Adaptações estruturais e funcionais são descritas para suportar a sobrecarga de volume observada em OM. O aumento da massa ventricular ocorre para compensar essas alterações hemodinâmicas e para se adaptar às alterações da função diastólica, frequentemente observadas nessa população ²⁹. Entretanto, em superobesos, o grau de massa ventricular pode

exceder ao nível considerado necessário, processo conhecido como massa ventricular inapropriada, que pode comprometer a função e a geometria cardíaca, como descrito no trabalho realizado por Chinali e col. (2006)³⁰ em uma coorte de adolescentes. Especula-se ainda que o excesso de GE possa atuar mecanicamente sobre o miocárdio e promover o aumento da massa ventricular ³¹. Esta associação já foi previamente demonstrada e sinaliza para uma possível atuação sinérgica entre o excesso de gordura visceral cardíaca e o desencadeamento da cardiomiopatia relacionada com a obesidade.

A GE é capaz de produzir citocinas pró-inflamatórias em abundância, dado seu íntimo contato com a superfície miocárdica, advoga-se a existência de uma possível ação parácrina com consequentes danos à célula miocárdica ³².

O excesso de GE também possibilita a geração de um ambiente rico em ácidos gordurosos livres, que são incorporados à célula miocárdica e geram produtos metabólicos tóxicos que podem levar à apoptose celular, fenômeno denominado de lipotoxicidade ³³. Esta hipótese foi confirmada em estudo envolvendo pacientes diabéticos, no qual o acúmulo de triglicerídeos no interior do miocárdio foi independentemente associado com a disfunção miocárdica subclínica ³⁴. Em outro estudo de imagem, também foi observada uma correlação entre a espessura da GE pelo ecocardiograma e o acúmulo de triglicérides no interior do miocárdio avaliada pela ressonância magnética ³⁵.

Mais recentemente, a análise da função cardíaca pelo ecocardiograma com a técnica do *speckle tracking* em pacientes com função ventricular esquerda preservada, demonstrou uma correlação positiva entre a espessura e o volume da GE (analisadas pelo ecocardiograma e pela tomografia computadorizada, respectivamente), e a presença de alterações incipientes da função ventricular ^{36, 37}. Estas evidências estão de acordo com os achados do presente estudo, uma vez que a FEVE foi significativamente menor nos OM em relação ao grupo controle, indicando que a GE pode colaborar para uma menor performance da função miocárdica na obesidade.

4.3 Efeitos da Redução do Tecido Gorduroso no Remodelamento Cardíaco

Nos últimos anos, medidas terapêuticas visando à redução do volume de tecido gorduroso foram testadas. A perda de peso após dieta hipocalórica assim como pela CB foi significativamente associada a reduções na GE ³⁸. O impacto da atividade física sobre a redução da GE é menos estabelecido e medidas farmacológicas já foram testadas com diferentes resultados ^{39, 40}. Além da redução da GE induzida pela CB, estudos observacionais indicaram resultados favoráveis sobre o remodelamento cardíaco. Graziani e col. (2013) ⁴¹ demonstraram uma redução da GE e uma melhora dos parâmetros ecocardiográficos em um grupo de OM submetidos à CB quando comparados com controles. Também nesse estudo, observou-se uma piora

da função cardíaca, um aumento dos volumes cavitários e do grau de hipertrofia ventricular no grupo controle ao longo do seguimento. Já em uma revisão sistemática que avaliou os efeitos da CB sobre o remodelamento cardíaco, apesar do elevado grau de heterogeneidade, foi observado um aumento significativo da FEVE após a avaliação de 22 estudos observacionais ⁴². Embora as evidências que indicam uma melhora da função cardíaca e uma redução do risco cardiovascular em OM submetidos à CB sejam razoáveis, a influência da redução da GE sobre o desempenho cardíaco demanda mais investigações e ainda é controversa. Até então, apenas um único estudo avaliou os efeitos da redução da gordura pericárdica após a CB sobre a função cardíaca por meio da ressonância magnética. Dez OM diabéticos foram avaliados e nenhuma mudança significativa foi observada na função cardíaca ⁴³. Ao contrário do que se identificou no nosso estudo, houve apenas uma redução modesta da GE e a avaliação ocorreu no quarto mês de pós-operatório, o que pode ter influenciado no volume perdido de GE. A relação entre tempo, quantidade de perda de peso e a intensidade da diminuição do volume de GE após a CB ainda precisa ser definida e pode explicar o resultado negativo deste estudo. Entretanto, dado que as mudanças observadas na FEVE no presente estudo foram sutis e de pouca expressão clínica, novos estudos envolvendo maior número de pacientes e métodos mais acurados de avaliação da GE e da função ventricular são necessários para estabelecer o real impacto da gordura visceral sobre a função cardíaca.

4.4 Redução da Gordura Epicárdica e Remodelamento Atrial

No grupo de obesos avaliados no presente estudo, o diâmetro do AE e a DMOP foram maiores quando comparados aos controles e estes achados foram correlacionados com a maior espessura da GE observada neste grupo. Esperava-se que a redução da GE induzida pela CB fosse promover uma redução de ambos os parâmetros, porém os resultados foram conflitantes. Houve uma redução significativa da DMOP, que foi correlacionada com a redução da GE; no entanto, não se identificou nenhuma redução no DAE avaliado pelo ECO TT. Não restam dúvidas de que as dimensões do AE são maiores em obesos e esta associação já está plenamente estabelecida por meio de evidências consistentes ^{44, 45}. Além disso, a redução de peso pode ter um impacto positivo sobre o remodelamento atrial ⁴⁶. Questões relacionadas à nossa população e ao método de análise, podem ter influenciado nos resultados do presente estudo. Pacientes com OM apresentam uma espessa camada de tecido gorduroso no subcutâneo que dificulta a análise das câmaras cardíacas pela ecocardiografia. Esta limitação técnica pode ter subestimado o tamanho real do AE no pré-operatório. Já no pós-operatório, a redução do peso diminuiu a impedância torácica ocasionada pela gordura e permitiu uma melhor avaliação dessa câmara. Pelas mesmas razões, a quantificação do volume atrial esquerdo, uma medida mais precisa das dimensões atriais em relação a seu diâmetro anteroposterior, não foi possível e tornou a validação dessa análise ainda mais imprecisa.

Fatores relacionados às características da população também podem ter influenciado nos efeitos negativos do remodelamento atrial. Embora tenha havido uma redução significativa do peso após a CB, a média do IMC no PO ainda manteve parte dessa população na faixa de obesidade (Média do IMC no PO: $33,08 \pm 6,91 \text{ kg/m}^2$), o que pode ter contribuído para um menor remodelamento reverso nos átrios. Outra questão a ser ponderada é que a população do estudo era formada por obesos relativamente jovens e sem fatores de risco cardiovasculares, dois fatores que contribuem significativamente para o remodelamento atrial. Visto que a média do diâmetro do AE ($36,12 \pm 3,46 \text{ mm}$), apesar de maior quando comparada ao grupo controle ($31,45 \pm 2,64 \text{ mm}$), ainda estava na faixa da normalidade, é provável que os efeitos da redução do peso tenham sido menos contundentes do que o esperado. Por outro lado, o quanto a redução sustentada do peso nessa população pode evitar uma piora do remodelamento ao longo do tempo, é motivo para investigações futuras.

4.4 Inflamação Sistêmica, Obesidade e Remodelamento Cardíaco

A obesidade é uma condição clínica associada à inflamação crônica ⁴⁷. No presente estudo, observou-se uma diferença significativa nos níveis de PCR entre OM e controles. Embora nenhuma correlação tenha sido demonstrada entre os níveis de PCR e a espessura da GE, uma

possível interação entre a inflamação sistêmica e o remodelamento e a função cardíaca dos OM não pode ser totalmente descartada.

Uma variedade de biomarcadores inflamatórios são associados com o risco cardiovascular. A PCR de alta sensibilidade pode ser utilizada na estratificação em pacientes com risco intermediário, os níveis séricos elevados desse marcador são associados com pior prognóstico na síndrome metabólica ⁴⁸. Marcadores inflamatórios também são importantes na fisiopatologia e na avaliação da resposta terapêutica da FA, além de estarem associados com o remodelamento atrial ^{49, 50}. Já na insuficiência cardíaca, existem evidências que demonstram o envolvimento de mediadores inflamatórios na maior depressão e progressão da função cardíaca ⁵¹. Adicionalmente, dados do *Framingham Heart Study* demonstraram uma associação entre biomarcadores inflamatórios e o volume de GE⁵². Estas observações indicam que a inflamação sistêmica afeta de forma adversa o coração e podem atuar sinergicamente com a GE em OM para promover alterações no remodelamento e na função cardíaca.

4.5 Limitações do Estudo

As principais limitações do presente estudo foram relacionadas ao tamanho e ao caráter restritivo da amostra. A inclusão apenas de obesos sem os principais fatores de risco cardiovasculares, apesar de diminuir a validade externa do estudo e restringir o tamanho da amostra, foi importante

para reduzir a interferência de possíveis vieses de confusão, presentes na grande maioria dos estudos que envolvem avaliação do remodelamento cardíaco em OM. A maioria dos participantes era composta de mulheres e os achados não podem ser extrapolados para homens com OM, nem tão pouco para outros graus de obesidade. Nesta população de obesos, a janela ecográfica foi limitada e impossibilitou a avaliação dos volumes cavitários e da função cardíaca por outros métodos. Atualmente, a mensuração do volume da GE é melhor estimada pela tomografia computadorizada ou pela ressonância magnética cardíaca, porém, além de serem tecnologias mais caras e inacessíveis, sua disponibilidade para pacientes com peso muito elevado é limitada. As relações de causa e efeito em condições fisiopatológicas complexas, como as alterações cardiovasculares observadas na obesidade, são difíceis de estabelecer e podem estar intimamente relacionadas, o que faz com que estes resultados sejam interpretados com cautela.

4.6 Perspectivas

Este foi o primeiro estudo que demonstrou um impacto negativo do excesso de GE sobre a função ventricular esquerda de OM ⁵³. Seus resultados, além de contribuírem para estabelecer uma relação causal entre o excesso de GE e as alterações cardíacas morfofuncionais, abrem espaço para outras investigações nessa área, por meio de estudos clínicos que

incluam maior número de pacientes, populações mais heterogêneas e com maior tempo de seguimento, quando será possível definir a real influência da GE sobre o remodelamento e a função cardíaca nos obesos.

5 Conclusão

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitem fazer as seguintes conclusões:

1. Em OM sem os principais fatores de risco cardiovasculares, a GE avaliada pelo ECO TT foi significativamente maior quando comparada com controles e foi correlacionada com uma maior DMOP, maior DAE e da massa ventricular esquerda e uma menor FEVE.
2. Um valor para a GE maior ou igual a 3,7 mm de espessura foi associado à presença de alterações no remodelamento ventricular geométrico.
3. A redução do peso observada um ano após a CB foi capaz de reduzir a espessura da GE de forma significativa, a qual foi associada com uma redução da DMOP e um aumento da FEVE.

6 Anexos

6 ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: EFEITOS DA REDUÇÃO DO PESO NA DISPERSÃO DA ONDA P E NO ATRASO ELETRO-MECÂNICO ATRIAL EM OBESOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA
Pesquisador Responsável: Marco Aurelio Santo **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Acácio Fernandes Cardoso **CAAE:** 21390414.9.0000.0068
Co-autores: DR. JOSÉ GRINDLER E DR. JOSÉ CARLOS ANDRADE
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: GASTROENTEROLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 11309

Número do Parecer: 570.049

Data da Relatoria: 26/03/2014

Apresentação do Projeto: A redução do peso após a cirurgia bariátrica pode acarretar modificações no substrato anatômico e eletrofisiológico da Fibrilação Atrial, determinando uma diminuição das chances de desenvolvimento desta arritmia. Estudo de coorte, observacional, prospectivo, que incluirá avaliação e acompanhamento de 20 pacientes obesos (IMC > 40Kg/m²) com indicação para cirurgia bariátrica. Os pacientes serão submetidos a avaliações clínica, antropométrica, laboratorial, ECG de 12 derivações, ecocardiograma transtorácico com medida do atraso eletromecânico atrial pelo Doppler tecidual no pré-operatório e serão acompanhados após a cirurgia aos 6 e 12 meses de seguimento.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar os efeitos da redução do peso, através da cirurgia bariátrica, na dispersão da onda P e no atraso eletromecânico atrial medido pelo Doppler tecidual.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não existem riscos relacionados aos procedimentos incluídos no estudo, uma vez que são todos estudos não invasivos. Os benefícios se referem a realização da avaliação e do acompanhamento cardiológico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O projeto é um estudo unicêntrico a respeito de tema de relevância científica. Os critérios de seleção dos pacientes estão bem definidos e a casuística apresenta cálculo amostral adequado para os objetivos propostos. A metodologia foi bem definida, sendo descrita de maneira adequada e completa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Foram apresentados todos os documentos necessários para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo aqueles de responsabilidade dos pesquisadores. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido contém todas as informações pertinentes, em linguagem clara e acessível aos pacientes.

Recomendações:

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O protocolo é de relevância científica e está bem elaborado para os objetivos propostos.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP Interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 28 de Março de 2014

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Anexo B – Aprovação da Emenda do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA REDUÇÃO DO PESO NA DISPERSÃO DA ONDA P E NO ATRASO ELETRO-MECÂNICO ATRIAL EM OBESOS SUBMETIDOS À CIRURGIA

Pesquisador: Marco Aurelio Santo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21390414.9.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.132.861

Apresentação do Projeto:

Estudo dos os efeitos da redução do peso após cirurgia bariátrica na Dispersão da onda P e no atraso eletromecânico atrial medido pelo Doppler tecidual.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos da redução do peso, através da cirurgia bariátrica, na DOP e no atraso eletromecânico atrial medido pelo Doppler tecidual.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alteração dos riscos e benefícios previamente definidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda com a inclusão da avaliação da mensuração da gordura epicárdica pelo ecocardiograma transtorácico durante o estudo do atraso eletro-mecânico atrial.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados corretamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ciência da emenda ao protocolo versão 1.1 de 7 de junho de 2017.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.132.861

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_940752 E1.pdf	09/06/2017 10:18:12		Aceito
Outros	FORMULARIO_EMENDA.PDF	09/06/2017 10:02:51	Marco Aurelio Santo	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA_ASSINADA.PDF	09/06/2017 10:01:35	Marco Aurelio Santo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_V_1_1_7_jun_17.doc	09/06/2017 10:01:02	Marco Aurelio Santo	Aceito
Outros	APROVAÇÃO INRAD 005_201420140220_12135208.pdf	21/02/2014 11:02:05		Aceito
Outros	CADASTRO ONLINE ASSINADO.pdf	28/11/2013 10:08:57		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO ASSINADA.pdf	28/11/2013 10:08:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE ASSINADO.pdf	17/10/2013 11:29:48		Aceito
Outros	carta anuência eletro HC.pdf	17/10/2013 10:39:54		Aceito
Outros	carta anuência InRad.pdf	17/10/2013 10:39:44		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Junho de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO..... Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “**EFEITOS DA REDUÇÃO DO PESO NA DISPERSÃO DA ONDA P E NO ATRASO ELETRO-MECÂNICO ATRIAL EM OBESOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**”
2. PESQUISADOR: Dr. Marco Aurélio Santo CARGO/FUNÇÃO: Diretor da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº52911 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC);
- PESQUISADOR EXECUTANTE: Acácio Fernandes Cardoso: CARGO/FUNÇÃO: Médico Colaborador do Serviço de Eletrocardiologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC); INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº117799 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC)
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO x	RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐	RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

1 – Desenho do estudo e objetivo(s) Se você foi indicado a fazer a cirurgia de redução do estômago, você está sendo convidado(a) a participar deste estudo clínico para avaliar os efeitos da perda de peso, após a cirurgia de redução de estômago, na diminuição das chances de desenvolver uma fibrilação atrial (arritmia). Para isso, você fará avaliações: consulta médica, medições do corpo, exames de sangue, eletrocardiograma e ecocardiograma (ultrassom do coração) na semana antes da cirurgia. Todos esses procedimentos serão feitos no Hospital das Clínicas da FMUSP. Após 6 meses e 1 ano da realização da cirurgia, você fará novamente as mesmas avaliações que você fez antes da operação. O objetivo deste estudo é: avaliar os efeitos da redução do peso, após cirurgia de redução de estômago, na dispersão da onda P (medida através do eletrocardiograma) e no atraso eletromecânico atrial (medido pelo ecocardiograma).

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros; antes e após a realização da cirurgia de redução do estômago, serão realizadas avaliações clínicas, medidas corporais, coleta de sangue (através da punção da veia periférica do antebraço), eletrocardiograma com 12 derivações, onde você ficará deitado em uma maca, será feita a limpeza da pele com gaze embebida em álcool em seis pontos do tórax, nos tornozelos e punhos, em seguida é colocado um pouco de gel condutor nestes locais (para evitar interferências durante o registro dos sinais elétricos do coração) e 12 eletrodos. Ao final, registra-se o eletrocardiograma com o paciente mais relaxado possível. Para realizar o ecocardiograma, você ficará deitado em uma maca e com a ajuda de um ultrassom colocado em seu peito, as imagens do coração são captadas e transmitidas para um monitor.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – Descrito anteriormente no item 2

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3; Durante a coleta de sangue, o paciente pode ter alguns desconfortos, como a dor da picada. Nos locais onde é feita a coleta de sangue pode aparecer um pequeno hematoma (acúmulo de sangue embaixo da pele) que tende a desaparecer em poucos dias. Com relação aos exames de eletrocardiograma e ecocardiograma, os riscos são muito pequenos para você, pois trata-se de exames não invasivos. Raramente, poderá ocorrer reações alérgicas leves na pele após a utilização do álcool e do gel condutor para realizar estes exames.

5 – Benefícios para o participante: Você terá benefícios na participação deste estudo, pois este estudo além de poder determinar uma diminuição das chances de desenvolver uma fibrilação atrial (arritmia), permitirá ao participante um acompanhamento após a cirurgia através de consultas, exames de sangue e exames do coração (eletrocardiograma e ecocardiograma).

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar; Havendo indicação durante o seguimento, os pacientes poderão realizar outros exames para detectar fibrilação atrial, como Holter de 24 horas e teste de esforço.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. *Marco Aurélio Santo*. Sendo o pesquisador executante o Dr. Acácio Fernandes Cardoso que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 9º andar Telefone(s) 2661-7561 ou no 4º andar Bloco 6 – Telefone(s) 2661 7146 – Ramal: 6185. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo:” **EFEITOS DA REDUÇÃO DO PESO NA DISPERSÃO DA ONDA P E NO ATRASO ELETRO-MECÂNICO ATRIAL EM OBESOS SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA”**

Eu discuti com o Dr. Acácio Fernandes Cardoso sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo D – Ficha do Protocolo do Estudo no Pré-operatório.**FICHA PROTOCOLO (Pré-operatório)****ETAPA 1 – Informações gerais e dados clínicos**

Nome: _____
Idade: _____ Registro: _____ Data: ____/____/____
Dados Clínicos: PA: _____x_____ mmHg FC: _____ bpm
Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC: _____ kg/m²
Comorbidades: Sim () Não ()
Quais: _____
Medicação: Sim () Não () Quais: _____

ETAPA 2 – Dados da Cirurgia Bariátrica

Data da Cirurgia: ____/____/____
Cirurgia Realizada: _____
Intercorrências: Não () Sim ()
Quais: _____

ETAPA 3 – Dados dos Exames Laboratoriais

Data: ____/____/____
HB: _____ HT: _____ GL: _____ Plaq.: _____ Ac úrico: _____ UR: _____
CR: _____ PCR: _____ COLT.: _____ HLD: _____ LDL: _____ VLDL: _____
Trig.: _____ Glicose: _____ HB glic.: _____ TSH: _____ T4L: _____

ETAPA 4 – Dados do ECG

Data: ____/____/____ PMáx.: _____ msDP: _____ ms
Laudo: _____

ETAPA 5 – Dados do Holter de 24 horas

Data: ____/____/____
FC: mínima: _____ Média: _____ Máxima: _____
ESVs/h: _____ EVs/h: _____
Outras Arritmias: _____

ETAPA 6 – Dados do Ecocardiograma

Data: ____/____/____
SC: _____ AO: _____ AE Diam.: _____ AE Vol.: _____ AE vol I (ml/m): _____ AE:
Vol I (ml/m²): _____ VE sist: _____ VE diast.: _____ S: _____ PP: _____ FEVE
(T): _____ Vol. Diast.: _____ Vol. Sist.: _____ FEVE (S): _____ E: _____ A: _____
E/A: _____ E' Septal: _____ E/E': _____ E' Lateral: _____ E' VD: _____ GE: _____
Septal PÁ: _____ Lateral PA: _____ Tri PA: _____ Massa: _____ I. Massa: _____

Informações Adicionais: _____

Anexo E – Ficha do Protocolo do Estudo no Pós-operatório.**FICHA PROTOCOLO (Pós-operatório)****ETAPA 1 – Informações gerais e dados clínicos**

Nome: _____
Idade: _____ Registro: _____ Data: ____/____/____
Dados Clínicos: PA: _____x_____ mmHg FC: _____ bpm
Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC: _____ kg/m²
Comorbidades: Sim () Não ()
Quais: _____
Medicação: Sim () Não () Quais: _____

ETAPA 2 – Dados da Cirurgia Bariátrica

Data da Cirurgia: ____/____/____
Cirurgia Realizada: _____
Tempo de PO: _____
Intercorrências no seguimento PO: Não () Sim ()
Quais: _____

ETAPA 3 – Dados dos Exames Laboratoriais

Data: ____/____/____
HB: _____ HT: _____ GL: _____ Pla.: _____ Ac úrico: _____ UR: _____
CR: _____ PCR: _____ COLT.: _____ HLD: _____ LDL: _____ VLDL: _____
Trig.: _____ Glicose: _____ HB glic.: _____ TSH: _____ T4L: _____

ETAPA 4 – Dados do ECG

Data: ____/____/____ PMax.: _____ ms DP: _____ ms
Laudo: _____

ETAPA 5 – Dados do Ecocardiograma

Data: ____/____/____
SC: _____ AO: _____ AE Diam.: _____ AE Vol.: _____ AE vol I (ml/m): _____ AE:
Vol I (ml/m²): _____ VE sist: _____ VE diast.: _____ S: _____ PP: _____ FEVE
(T): _____ Vol. Diast.: _____ Vol. Sist.: _____ FEVE (S): _____ E: _____ A: _____
E/A: _____ E' Septal: _____ E/E': _____ E' Lateral: _____ E' VD: _____ GE: _____
Septal PA: _____ Lateral PA: _____ Tri PA: _____ Massa: _____ I. Massa: _____

Informações Adicionais: _____

7 Referências

7 REFERÊNCIAS

1. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJV. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew–Paisley study). *Eur Heart J*. 2006;27(1):96-106.
2. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):45–56.
3. Wolk R, Somers VK. Obesity related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):250-60.
4. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep*. 2016;5(4):424-34.
5. Wanahita N, Messerli FH, Bangalore S, Gami AS, Somers VK, Steinberg JS. Atrial fibrillation and obesity--results of a meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;155(2):310-5.
6. Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
7. Frankenfield DC, Rowe WA, Cooney RN, Smith JS, Becker D. Limits of body mass index to detect obesity and predict body composition. *Nutrition*. 2001;17(1):26-30.

8. Blaak EE, van Baak MA, Kemerink GJ, Pakbiers MT, Heidendal GA, Saris WH. Beta-adrenergic stimulation and abdominal subcutaneous fat blood flow in lean, obese, and reduced-obese subjects. *Metab Clin Exp*. 1995;44(2):183-7.
9. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195-200.
10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.
11. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91.
12. Auer J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):62-5.
13. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(10):536-43.
14. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13(6):313-6.
15. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(12):879-87.
16. Cikim AS, Topal E, Harputluoglu M, Keskin L, Zengin Z, Cikim K, et al. Epicardial adipose tissue, hepatic steatosis and obesity. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(6):459-64.

17. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T, et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2016;65(1):85-95.
18. Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, Mancio J, Bettencourt N, Teixeira M, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114(11):1663-9.
19. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, Jankovic D, Anderwald C-H, Trattnig S, et al. Pericardial- rather than intramyocardial fat is independently associated with left ventricular systolic heart function in metabolically healthy humans. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151301.
20. Novais PF, Rasera Junior I, Leite CV, Oliveira MR. Body weight evolution and classification of body weight in relation to the results of bariatric surgery: roux-en-Y gastric bypass. *Arq Endocrinol Metabol*. 2010;54(3):303-10.
21. Kosar F, Aksoy Y, Ari F, Keskin L, Sahin I. P-wave duration and dispersion in obese subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2008;13(1):3-7.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellika PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

23. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22(12):1311–9–quiz1417–8.
24. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10(1):90-100.
25. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JPM, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015 7;66(1):1-11.
26. Lin Y-K, Chen Y-C, Chen J-H, Chen S-A, Chen Y-J. Adipocytes modulate the electrophysiology of atrial myocytes: implications in obesity-induced atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(5):293.
27. Friedman DJ, Wang N, Meigs JB, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS, et al. Pericardial fat is associated with atrial conduction: The Framingham Heart Study. *J. Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000477.
28. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N, M Sharma A. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol*. 2007;115(2):272-3.
29. Kishi S, Armstrong AC, Gidding SS, Colangelo LA, Venkatesh BA, Jacobs DR, et al. Association of obesity in early adulthood and middle age with incipient left ventricular dysfunction and structural remodeling. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(5):500-8.

30. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Lee ET, Best LG, Howard BV, Devereux RB. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2267-73.
31. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2004;94(8):1084-7.
32. Cherian S, Lopaschuk GD, Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol*. 2012;303(8):E937-49.
33. van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2011;92(1):10-8.
34. Ng ACT, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Ewe SH, et al. Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus clinical perspective. *Circulation*. 2010;122(24):2538-44.
35. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol*. 2010;105(12):1831-5.
36. Ng ACT, Goo SY, Roche N, van der Geest RJ, Wang WYS. Epicardial adipose tissue volume and left ventricular myocardial function using 3-dimensional speckle tracking echocardiography. *Can J Cardiol*. 2016;32(12):1485-92.

37. Watanabe K, Kishino T, Sano J, Ariga T, Okuyama S, Mori H, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and early impairment of left ventricular systolic function in patients with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. Springer Japan; 2016 Jun;31(6):406-15.
38. Rabkin SW, Campbell H. Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(5):406-15.
39. Park J-H, Park YS, Kim YJ, Lee IS, Kim JH, Lee J-H, et al. Effects of statins on the epicardial fat thickness in patients with coronary artery stenosis underwent percutaneous coronary intervention: comparison of atorvastatin with simvastatin/ezetimibe. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2010;18(4):121-6.
40. Jonker JT, Lamb HJ, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Menting LJ, Diamant M, et al. Pioglitazone compared with metformin increases pericardial fat volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):456-60.
41. Graziani F, Leone AM, Cialdella P, Basile E, Bona Della R, Iaconelli A, et al. Effects of bariatric surgery on cardiac remodeling: clinical and pathophysiologic implications. *Eur Heart J*. 2013;34(suppl_1):4356-6.
42. Aggarwal R, Harling L, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. The effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg*. 2016; 26(5):1030-40.
43. Schinkel LD, Sleddering MA, Lips MA, Jonker JT, Roos A, Lamb HJ, et al. Effects of bariatric surgery on pericardial ectopic fat depositions and cardiovascular function. *Clin Endocrinol*. 2014;81(5):689-95.

-
44. Ayer JG, Almafragy HS, Patel AA, Hellyer RL, Celermajer DS. Body Mass Index is an independent determinant of left atrial size. *Heart, Lung Circ.* 2008;17(1):19-24.
 45. Stritzke J, Markus MRP, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A, et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(21):1982-9.
 46. Abed HS, Wittert GA, Leong DP, Shirazi MG, Bahrami B, Middeldorp ME, et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(19):2050-60.
 47. Ford ES, Mokdad AH. Epidemiology of obesity in the Western Hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S1-8.
 48. Santaniemi M, Ukkola O, Malo E, Bloigu R, Kesäniemi YA. Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: the potential additive role of hsCRP and adiponectin. *Eur J Prev Cardiol.* 2014; 21(10):1242-8.
 49. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79(3):495-502.
 50. Li J-Y, He Y, Ke H-H, Jin Y, Jiang Z-Y, Zhong G-Q. Plasma oxidative stress and inflammatory biomarkers are associated with the sizes of the left atrium and pulmonary vein in atrial fibrillation patients. *Clin Cardiol.* 2017;40(2):89-94.

51. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart. *Circ Res.* 2002;91(11):988-98.
52. Tadros TM, Massaro JM, Rosito GA, Hoffmann U, Vasan RS, Larson MG, et al. Pericardial fat volume correlates with inflammatory markers: the Framingham Heart Study. *Obesity.* 2010;18(5):1039-45.
53. Fernandes-Cardoso A, Santos-Furtado M, Grindler J, Ferreira LA, Andrade JL, Santo MA. Epicardial fat thickness correlates with P-wave duration, left atrial size and decreased left ventricular systolic function in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):731-8.