
**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e
Comunicação Humana**

**INTERAÇÃO ENTRE ASPECTOS METABÓLICOS
E COMPORTAMENTAIS DA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA POR MEIO DE
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Camila Marcondes de Oliveira



**Marília
2025**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde e
Comunicação Humana**

**INTERAÇÃO ENTRE ASPECTOS METABÓLICOS
E COMPORTAMENTAIS DA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA POR MEIO DE
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Camila Marcondes de Oliveira

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de
Filosofia e Ciências – UNESP, campus de Marília
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Doutorado em Ciências da Saúde e Comunicação
Humana. Orientador: Prof. Dr. Vitor Engrácia
Valenti.

**Marília
2025**

O48i

Oliveira, Camila Marcondes de

Interação entre aspectos metabólicos e comportamentais da variabilidade da frequência cardíaca por meio de revisão sistemática e meta-análise / Camila Marcondes de Oliveira. -- Marília, 2025

111 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Filosofia e Ciências, Marília

Orientador: Vitor Engrácia Valenti

1. Cirurgia bariátrica. 2. Variabilidade da frequência cardíaca. 3. Sistema cardiovascular. 4. Paroxetina. 5. Transtorno Depressivo Maior. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Marília

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: INTERAÇÃO ENTRE ASPECTOS METABÓLICOS E COMPORTAMENTAIS DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA POR MEIO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

AUTORA: CAMILA MARCONDES DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: VITOR ENGRACIA VALENTI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em null, área: Distúrbios da Comunicação Humana pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. VITOR ENGRACIA VALENTI (Participação Virtual)
Departamento de Fonoaudiologia / UNESP - Faculdade de Filosofia e Ciências de Marília - SP

Prof(a). Dr(a). MARIA RENATA JOSE (Participação Virtual)
Fonoaudiologia / Faculdade de Filosofia e Ciências - UNESP

Prof(a). Dr(a). LUIZ CARLOS DE ABREU (Participação Virtual)
Departamento de Educação Integrada em Saúde / Universidade Federal do Espírito Santo

Dr(a). VIVIANE BORIM DE GOES (Participação Virtual)
Área de Distúrbios da Comunicação Humana / Centro Audiológico Viviane Borim

Paulo Sérgio
Teles

Assinado de forma digital
por Paulo Sérgio Teles
Dados: 2024.12.12 09:21:38
-03'00'

Marília, 02 de dezembro de 2024

Paulo Sérgio Teles
Supervisor Técnico de Seção
Seção Técnica de Pós-Graduação

Faculdade de Filosofia e Ciências - Câmpus de Marília -
AV. HYGINO MUZZI FILHO, 737, 17525900
<https://www.marilia.unesp.br/#/posfonoCNPJ:48.031.918/0008-09>

Dedicatória

Dedico esta tese àqueles que sempre estiveram ao meu lado, apoiando e incentivando meu crescimento, minha família e amigos!

Agradecimientos

Agradeço à Deus e a minha espiritualidade, que me proporcionou: saúde, alegrias, experiências boas e também pelos momentos difíceis que me ensinaram a ser mais forte e nunca desistir dos meus sonhos.

A minha família, que sempre esteve me apoiando e sentindo orgulho do meu trabalho. A minha mãe, Eva, que sempre tinha uma palavra de incentivo e minha tia Lenice (In Memoria) uma mulher de fibra que contribuiu para o meu crescimento e maturidade. A minha filha Bianca que sempre esteve ao meu lado, minha doce criança, meiga, carinhosa e amiga e que vai me dar a preciosidade Cecília que aguardo com muito amor. Agradeço aos meus irmãos, Karina e Jose Eduardo que mesmo com a distância do dia a dia nunca se esquecem de me apoiar, aos meus sobrinhos todo o carinho.

Agradeço ao meu pai, José de Oliveira (In memoria), um homem digno, honesto, que sempre esteve ao meu lado dizendo o quanto tinha orgulho da minha profissão e da mulher que eu me tornei, a saudade é imensa, como gostaria que estivesse aqui neste momento, mas sei que de onde estiver vai me proporcionar as melhores energias, Te amo e sempre irei honra-lo.

Aos meus amigos de trabalho pelo apoio, colaboração e sempre uma palavra de motivação.

A minha equipe de vigilância epidemiológica do Hospital Beneficente Unimar, meus líderes Luiz Fernando e Wellington pela compreensão e generosidade.

Aos meus alunos e a Universidade de Marília por proporcionar campo da educação.

Ao meu amor Clayton, que me fortalece para as dificuldades diárias, pelo ser humano com uma vitalidade invejável de busca, fortalece a novos conhecimentos e esperança.

Em especial, ao Prof. Vítor, por ter me aceitado como sua orientanda, que me ensinou muito com sua generosidade, inteligência e a capacidade de respeito ao próximo, que seja sempre abençoado para a ciência, muito obrigado!!!

Agradecer os profissionais envolvidos nas pesquisas, a banca de qualificação e a Unesp.

Obrigado!!!

Epígrafe

“A vitalidade é demonstrada não apenas pela persistência, mas pela capacidade de começar de novo.” (F. Scott Fitzgerald)

Resumo

Introdução: Os impactos das farmacoterapias antidepressivas no risco cardiovascular não são claros. A cirurgia bariátrica é uma abordagem usada para tratar a obesidade em uma pequena minoria de pacientes elegíveis. As terapias não farmacológicas são importantes para manter um estado de saúde digno no pós-cirurgia bariátrica. **Objetivo:** investigar os efeitos da paroxetina sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com transtorno depressivo maior e avaliar os efeitos do exercício sobre a VFC em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** As buscas foram feitas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Scopus e Web of Science. Para o estudo de cirurgia bariátrica, incluímos ensaios clínicos randomizados não cegos, simples ou duplo-cegos em pacientes maiores de 18 anos submetidos à cirurgia bariátrica. O grupo intervenção deveria ser submetido a um protocolo de treinamento físico, incluindo modalidades de exercícios aeróbios, de força e outras modalidades de exercícios após a cirurgia bariátrica. Já para o estudo com foco na paroxetina, incluímos ensaios clínicos randomizados não cegos, simples ou duplo-cegos em pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM). A paroxetina precisaria ser aplicada como medicamento terapêutico crônico. Incluímos estudos individuais que investigaram a VFC em repouso. **Resultados:** No estudo de cirurgia bariátrica, documentamos 245 estudos, após fases de triagem e elegibilidade; apenas quatro foram contados. Nenhuma alteração significativa foi observada para o SDNN: subtotal=19,74 [IC: -4,98, 44,45], $p=0,12$, $I^2=85\%$ (qualidade de evidência muito baixa); pNN50: subtotal=13,09 [IC: -9,17, 35,35], $p=0,25$, $I^2=93\%$ (qualidade de evidência muito baixa); RMSSD: subtotal=8,44 [IC: -3,61; 25,50], $p=0,17$, $I^2=95\%$ (qualidade de evidência muito baixa) e; SD1: subtotal=9,36 [IC: -4,48; 23,21], $p=0,19$, $I^2=96\%$ (qualidade de evidência muito baixa). Quanto ao estudo de paroxetina, documentamos 402 estudos, apenas seguindo as fases de triagem e elegibilidade; apenas seis foram incluídos (cinco estudos na meta-análise). Nenhuma mudança significativa foi observada para o índice SDNN: subtotal=8,23 [IC: -2,17, 18,63], $p=0,12$, $I^2=54\%$ (qualidade de evidência muito baixa). Foi identificada uma alteração significativa para o índice LF: subtotal=0,74 [IC: 0,33, 1,15], $p=0,0004$, $I^2=0\%$ (baixa qualidade de evidência). **Conclusão:** Não conseguimos detectar efeitos significativos do exercício sobre a VFC de repouso após cirurgia bariátrica. A meta-análise demonstrou que a paroxetina pode promover o avanço da VFC em pacientes com TDM. A baixa certeza dos resultados através da análise do nível de evidência sugere que estudos adicionais podem ser benéficos.

Palavras-chave: Risco cardiovascular; Sistema Cardiovascular; Variabilidade do batimento cardíaco; Transtorno depressivo maior; Paroxetina; Cirurgia Bariátrica e Exercício.

Abstract

Introduction: The impacts of antidepressant pharmacotherapies on cardiovascular risk are unclear. Bariatric surgery is an approach used to treat obesity in a small minority of eligible patients. Non-pharmacological therapies are important to maintain a decent health status after bariatric surgery. **Objective:** To investigate how paroxetine, an antidepressant, affects heart rate variability (HRV) in patients with major depressive disorder. HRV is an important indicator of cardiovascular health and can be influenced by emotional and psychological factors. To evaluate the effects of exercise on heart rate variability (HRV) in patients undergoing bariatric surgery. **Methods:** Searches were performed in EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Scopus, and Web of Science databases. We included unblinded, single-blind, or double-blind randomized clinical trials in patients over 18 years of age undergoing bariatric surgery. The intervention group should undergo a physical training protocol, including aerobic, strength and other exercise modalities after bariatric surgery and We included non-blind, single or double-blind randomized clinical trials in patients over 18 years of age with a diagnosis of MDD. Paroxetine must be applied as a chronic therapeutic medication. We included individual studies that investigated HRV at rest. **Results:** We documented 245 studies, after screening and eligibility phases; only four were counted. No significant changes were observed for SDNN: subtotal=19.74 [CI: -4.98, 44.45], $p=0.12$, $I^2=85\%$ (very low quality of evidence); pNN50: subtotal=13.09 [CI: -9.17, 35.35], $p=0.25$, $I^2=93\%$ (very low quality of evidence); RMSSD: subtotal=8.44 [CI: -3.61; 25.50], $p=0.17$, $I^2=95\%$ (very low quality of evidence) and; SD1: subtotal=9.36 [CI: -4.48; 23.21], $p=0.19$, $I^2=96\%$ (very low quality of evidence) and We documented 402 studies, only following the screening and eligibility phases; only six were included (five studies in the meta-analysis). No significant change was observed for the SDNN index: subtotal=8.23 [CI: -2.17, 18.63], $p=0.12$, $I^2=54\%$ (very low quality of evidence). A significant change was identified for the LF index: subtotal=0.74 [CI: 0.33, 1.15], $p=0.0004$, $I^2=0\%$ (low quality of evidence). A significant change was observed for the CI index: subtotal=0.33 [CI: 0.06; 0.6], $p=0.02$, $I^2=0\%$ (low quality of evidence). **Conclusion:** We were unable to detect significant effects of exercise on resting HRV after bariatric surgery. The low certainty of the results through the analysis of the level of evidence suggests that additional studies may be beneficial and The meta-analysis demonstrated that paroxetine may promote improvement in HRV in patients with MDD. However, the very low quality of the evidence breakdown reinforces the need for further studies to confirm or reject this theory.

Keywords: Cardiovascular risk; Cardiovascular system; Heart rate variability; Major depressive disorder; Paroxetine; Bariatric surgery and exercise.

Lista de Ilustrações

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Figura 1 – Flowchart Prisma.....	51
Figura 2 – Risk of bias.....	51
Figura 3 – Forest plot SDNN.....	52
Figura 4 – Forest plot LF.....	52
Figura 5 – Forest plot HF.....	52

ARTIGO 2

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bases de dados e registros.....	75
Figura 2 – Ferramenta Cochrane de risco de viés.....	76
Figura 3 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice SD1 HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SD1: Variação de curto prazo dos intervalos RR.....	76
Figura 4 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice SD1 HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “treinamento de exercícios aeróbicos sem estimulação adicional”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SD1: Variação de curto prazo dos intervalos RR.....	76
Figura 5 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice RMSSD HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: Raiz Média Quadrada das Diferenças Sucessivas.....	76
Figura 6 – Metanálise para efeitos globais apenas do exercício aeróbico no índice RMSSD HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “treinamento de exercício aeróbico sem estimulação adicional”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: Raiz Média Quadrada das Diferenças Sucessivas.....	77
Figura 7 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice pNN50 HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; pNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.....	77
Figura 8 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice SDNN HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo.....	77

Lista de Tabelas

LISTADE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 – Níveis de análise de evidências.....	52
--	----

ARTIGO 2

Tabela 1 – Descrição das características da população de artigos do estudo por autor e ano, amostra, idade (anos), intervenção, controle e desfechos.....	77
--	----

Tabela 2 – Análise de níveis de evidência via (Grupo de Trabalho GRADE, 2004).....	78
---	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE: angiotensin II converting enzyme

BMI: body mass index

BP: blood pressure

Ca⁺: calcium

CR: cardiovascular rehabilitation

CRP: cardiovascular rehabilitation program

CVD: cardiovascular diseases

DBP: diastolic blood pressure

DCV: doenças cardiovasculares

f: frequência respiratória ou respiratory rate

FC: frequência cardíaca

FC_{max}: frequência cardíaca máxima

HF: high frequency

HR: heart rate

HRR: heart rate reserve

HRV: heart rate variability

Kg: kilograms

LF: low frequency

m: meters

mmHg: millimeters of Mercury

ms: milliseconds

nu: normalized units

PAD: Pressão arterial diastólica

PAS: Pressão arterial sistólica

RMSSD: root-mean-square of differences between adjacent normal RR intervals in a time interval expressed in milliseconds

SBP: systolic blood pressure

SD: standard deviation

SDNN: standard deviation of all normal RR intervals expressed in milliseconds

SPSS: Statistical Packages for Social Sciences

VFC: variabilidade da frequência cardíaca

Lista de símbolos

LISTADE SÍMBOLOS

$\approx$:Aproximadamente

$>$:Maior que

$<$:Menor que

$=$:Igual

$()$: Parênteses

$\%$:Porcentagem

Sumário

SUMÁRIO

1. Apresentação	25
2. Introdução Geral.....	27
a. Artigo 1.....	31
b. Artigo 2.....	53
3. Conclusões.....	79
4. Referências	81
Anexos.....	84

Apresentação

Este é um modelo alternativo de tese e contempla a pesquisa intitulada: **Interação entre Aspectos Metabólicos e Comportamentais da Variabilidade da Frequência Cardíaca por meio de Revisão Sistemática e Meta-Análise**, realizada no Laboratório de Fisiologia do Estresse da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP.

Em concordância com as normas do modelo alternativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, a presente dissertação está dividida da seguinte forma:

- ✓ Introdução, contendo a contextualização do tema pesquisado;
- ✓ **Artigo I:** Oliveira, CM; Raimundo, RD; Souza, IS; Chagas AS; Folegatti DRMA; Santos GC; Porto AA; Benjamin CJ; Garner DM; Valenti, VE. The effect of paroxetine on heart rate variability in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis.
- ✓ **Artigo II:** Bitencourt, THB; Oliveira, CM; Porto AA; de Andrade, DC; Garner, DM; Raimundo, RD; Valenti, VE.. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials to Evaluate the Impact of Exercise on Heart Rate Variability Post-Bariatric Surgery.
- ✓ Conclusões obtidas por meio da pesquisa realizada;
- ✓ Referências no formato ABNT.

Introdução Geral

INTRODUÇÃO

A importância do sistema nervoso autônomo (SNA) na regulação da homeostase tem como base seu papel na manutenção do equilíbrio do organismo por meio do controle de músculos lisos, cardíacos e glândulas. O SNA é composto por neurônios aferentes que transmitem informações sensoriais para o sistema nervoso central. A interação entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, que ajustam funções fisiológicas como débito cardíaco e resistência vascular, é essencial para a estabilização da pressão arterial em diferentes condições. Além disso, métodos de avaliação, tanto invasivos quanto não invasivos, são mencionados, com destaque para a análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) como uma ferramenta importante e segura para monitorar o controle autônomo cardiovascular. (Vanderlei et al., 2009)

Outrossim, a VFC reflete as oscilações nos intervalos entre batimentos cardíacos e é utilizada para identificar condições relacionadas ao SNA em diferentes grupos, como saudáveis, atletas e portadores de doenças. A análise pode ser feita em domínios de tempo e frequência, fornecendo insights sobre a influência do SNA no nódulo sinusal e na saúde cardiovascular. (Vanderlei et al., 2009)

Nesse contexto, a fisiopatologia da depressão e dos transtornos de humor, está fortemente ligada à desregulação de neurotransmissores, especialmente a serotonina e a noradrenalina. A deficiência desses neurotransmissores pode levar a sintomas como anedonia, tristeza intensa e perda de interesse em atividades diárias. (Hamdan et al. (2023)

Os antidepressivos são frequentemente utilizados no tratamento dessas condições. Eles agem inibindo a recaptação de neurotransmissores, aumentando assim a disponibilidade deles nas sinapses e, potencialmente, melhorando o humor e a motivação do indivíduo. Ademais, a terapia psicológica e intervenções comportamentais também são importantes no tratamento, proporcionando suporte e estratégias para lidar com os sintomas. (Hamdan et al. (2023)

A compreensão da complexidade da depressão e dos transtornos de humor é fundamental para um tratamento eficaz, envolvendo tanto intervenções farmacológicas quanto psicossociais. (Hamdan et al. (2023)

O uso de antidepressivos é um tema complexo e essencial para o manejo adequado das doenças psiquiátricas, que muitas vezes não recebem a atenção necessária. O estudo mencionado de Hamdan et al. (2023) destaca a importância de escolher a classe de antidepressivos mais apropriada para cada perfil de paciente, levando em consideração fatores como o histórico de doenças cardiovasculares. (Hamdan et al. (2023)

Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a nortriptilina, apresentam riscos significativos, especialmente em pacientes com condições cardíacas preexistentes. O aumento de até 35% no risco de eventos cardiovasculares associado ao uso de amitriptilina ilustra a necessidade de cautela na prescrição. (Hamdan et al. (2023)

Por outro lado, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como citalopram e sertralina, demonstraram ter um perfil de segurança mais favorável, com menor impacto nos desfechos cardiovasculares. Essa distinção é crucial para a abordagem terapêutica, uma vez que a segurança do paciente deve ser sempre priorizada. (Hamdan et al. (2023)

Em resumo, a escolha do antidepressivo deve ser feita de forma individualizada, considerando tanto a eficácia no tratamento dos transtornos de humor quanto os potenciais riscos cardiovasculares, especialmente em pacientes vulneráveis. (Hamdan et al. (2023)

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) realmente representa um desafio significativo para a saúde pública devido à sua prevalência e impacto na qualidade de vida dos indivíduos. Os episódios depressivos podem se prolongar, e a recorrência é uma característica comum, o que torna o tratamento e a prevenção essenciais. Além das consequências emocionais e sociais, o TDM está associado a problemas físicos e um risco elevado de suicídio, enfatizando a necessidade de um suporte adequado e intervenções eficazes. A abordagem multidisciplinar é fundamental para lidar com essa condição de maneira holística. (Amaral et al., 2007)

A crescente preocupação com os impactos cardiovasculares dos medicamentos utilizados no tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), especialmente em crianças e adolescentes, é um tema relevante na prática clínica. Os estimulantes, como metilfenidato e anfetaminas, são amplamente prescritos, mas estudos indicam que podem afetar indicadores como pressão arterial e frequência cardíaca. (Hennissen, 2017)

A escassez de pesquisas que avaliem esses parâmetros antes e depois do tratamento torna necessária uma análise sistemática. A proposta de uma meta-análise visa esclarecer os potenciais riscos cardiovasculares associados à terapia medicamentosa para TDAH, fornecendo dados que possam auxiliar médicos e pacientes na tomada de decisões informadas sobre o tratamento. Essa abordagem é essencial para garantir a segurança e a eficácia das intervenções em uma população vulnerável. (Hennissen, 2017)

Ainda, as Doenças Cardiovasculares (DCV) representam uma das principais causas de mortalidade global, destacando a necessidade urgente de pesquisas sobre hipertensão e seus fatores de risco. Entender como esses fatores interagem pode ajudar na prevenção e no controle das DCVs, além de informar políticas de saúde pública eficazes. (Radovanovic, 2014)

A hipertensão arterial é uma condição que requer um gerenciamento cuidadoso, pois, se não controlada, pode resultar em sérias complicações cardíacas, como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e arritmias. O tratamento geralmente combina abordagens farmacológicas e não farmacológicas, mas a escolha dos medicamentos deve ser feita com atenção, considerando os possíveis efeitos colaterais que podem impactar a função cardíaca. (Marques, 2024)

Os efeitos adversos de alguns anti-hipertensivos, como diuréticos, betabloqueadores ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), podem incluir desidratação, bradicardia e distúrbios eletrolíticos, que podem agravar condições cardíacas preexistentes. Por isso, o acompanhamento médico contínuo é fundamental para ajustar as terapias conforme necessário, monitorando a resposta ao tratamento e minimizando riscos. Além disso, a adesão a mudanças no estilo de vida, como dieta balanceada, exercícios regulares e controle do estresse, é essencial para o sucesso do manejo da hipertensão. (Marques, 2024)

Além disso, a obesidade realmente é uma condição complexa que pode levar a uma série de problemas de saúde. Além dos riscos cardiovasculares e musculoesqueléticos, estudos têm mostrado que a obesidade pode comprometer a resposta imunológica, o que pode agravar infecções como a COVID-19. A relação entre obesidade e saúde geral é uma preocupação crescente, enfatizando a importância de intervenções preventivas e tratamentos eficazes. (Kirwan et al., 2023)

Para responder a esses espaços, foram elaborados dois manuscritos. O primeiro manuscrito, intitulado *“O EFEITO DA PAROXETINA NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE”*, investiga os efeitos da paroxetina, um antidepressivo, sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com transtorno depressivo maior. Isso se deve pelo fato da VFC ser um indicador importante da saúde cardiovascular e pode ser influenciada por fatores emocionais e psicológicos. O estudo busca compilar e analisar dados de pesquisas anteriores para entender melhor essa relação e suas implicações para o tratamento de pacientes com depressão.. Já o segundo manuscrito intitulado *“UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS RANDOMIZADOS PARA AVALIAR O IMPACTO DO EXERCÍCIO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA”*, teve como objetivo realizar uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar os efeitos do exercício na VFC em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

A hipótese inicial é de que a paroxetina e o exercício físico melhorem a VFC.

Artigo 1

O EFEITO DA PAROXETINA NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Introdução: Os impactos das farmacoterapias antidepressivas no risco cardiovascular não são claros. Conduzimos uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar o efeito da paroxetina na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM). **Métodos:** As buscas foram realizadas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE/PubMed (utilizando a National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus e Web of Science. Incluímos ensaios clínicos randomizados não cegos, simples ou duplo-cegos em pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de TDM. A paroxetina precisa ser aplicada como medicamento terapêutico crônico. Incluímos estudos individuais que investigaram a VFC em repouso. **Resultados:** Documentamos 402 estudos, seguindo as fases de triagem e elegibilidade; seis foram incluídos (cinco estudos na meta-análise). Nenhuma mudança significativa foi observada para o índice SDNN: subtotal=8,23 [IC: -2,17, 18,63], $p=0,12$, $I^2=54\%$ (qualidade de evidência muito baixa). Foi identificada uma alteração significativa para o índice LF: subtotal=0,74 [IC: 0,33, 1,15], $p=0,0004$, $I^2=0\%$ (baixa qualidade de evidência). Percebeu-se alteração significativa para o índice de IC: subtotal=0,33 [IC: 0,06; 0,6], $p=0,02$, $I^2=0\%$ (baixa qualidade da evidência). **Conclusão:** A meta-análise demonstrou que a paroxetina pode promover melhora da VFC em pacientes com TDM. No entanto, a qualidade muito baixa da força de evidências reforça a necessidade de mais estudos robustos para confirmar ou rejeitar esta teoria.

Palavras-chave: Risco cardiovascular; Variabilidade do batimento cardíaco; Transtorno depressivo maior; Paroxetina.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição médica grave e recorrente que afeta negativamente os sistemas psicológicos, levando à tristeza persistente e à perda de interesse (Brewer et al., 2023). Este transtorno psiquiátrico tem recebido atenção crescente nos últimos 15 anos. O TDM afeta a forma como uma pessoa pensa e se comporta. Consequentemente, está associado a uma grande quantidade de problemas emocionais e físicos, incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno do espectro do autismo (Ardesch et al., 2023), doenças cardiovasculares (Krittanawong et al., 2023) e diabetes (Cao et al., 2023). Uma revisão prévia afirmou que indivíduos com doenças cardiovasculares têm mais TDM do que o público em geral (Hare et al., 2014).

Desta forma, um dos 17 objetivos de Desenvolvimento Sustentável publicados pelas Nações Unidas é salvar vidas saudáveis e promover o bem-estar para todos (<https://sdgs.un.org/goals/goal3>). A literatura de pesquisa científica indica que o tratamento do TDM é uma técnica apropriada para diminuir doenças físicas e emocionais (Ardesch et al., 2023; Krittanawong et al., 2023; Cao et al., 2023; Hare et al., 2014), promovendo maior bem-estar e vidas mais saudáveis. Entre as farmacoterapias mais prevalentes para TDM incluídas estão a paroxetina (Yoshimura et al., 2022), venlafaxina (Kim et al., 2022), nortriptilina (Mowla et al., 2006), fluoxetina (Adjei et al., 2023) e amitriptilina (Suryanto et al., 2021). Todas as farmacoterapias mencionadas são atualmente prescritas para esses pacientes com TDM.

Além disso, precisamos ser cautelosos ao avaliar os efeitos adversos cardiovasculares de cada medicamento. Por exemplo, uma revisão sistemática (Tarchi et al., 2023) sugeriu que é obrigatório explorar melhor e profundamente a relação entre os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e a disfunção sexual. Isto precisa ser esclarecido devido às limitações metodológicas e à heterogeneidade dos estudos atuais. Além disso, outro estudo (Gutlapalli et al., 2022) destacou que a venlafaxina aumenta o risco cardiovascular atribuível a arritmias cardíacas fatais em pacientes com TDM pós-infarto do miocárdio. No entanto, esta suposição foi vetada com base nos dados do mesmo estudo.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma técnica não invasiva que estima o risco cardiovascular (Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia, 1996). Wang et al. (2023) aplicaram a VFC para ocorrências de diabetes tipo 2. Os autores sugeriram que a disfunção autonômica leva ao desenvolvimento de diabetes tipo 2. Kaze et al. (2023) suportaram Wang et al. estudo (2023) e avaliaram a VFC e sua associação com o risco de acidente vascular cerebral incidente em

indivíduos com diabetes tipo 2. No seu conjunto, a VFC pode oferecer evidências fiáveis dos riscos prováveis destes medicamentos antidepressivos. (Maki et al., 2023)

Com base nos fatos acima mencionados, enfatizamos os seguintes pontos: A paroxetina é capaz de influenciar a VFC de repouso? Existe risco para pacientes com TDM submetidos a tratamento com paroxetina? Consequentemente, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise para estimar os efeitos da paroxetina na VFC em pacientes identificados com TDM.

MÉTODOS

Cadastro

A revisão foi descrito de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Página et al., 2021) e está cadastrada na base de dados PROSPERO (CRD42023394513).

Estratégia de busca e seleção de estudos

As buscas foram conduzidas via EMBASE, MEDLINE/PubMed (por meio da National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus e bases de dados Web of Science com o envio das palavras-chave “variabilidade da frequência cardíaca” OU “VFC” OU “variação da frequência cardíaca” OU “complexidade da frequência cardíaca” OU “SDNN” OU “RMSSD” OU “função autonômica*” OU “reatividade autonômica” OU “variabilidade da FC” OU “autonômica regulação” OU “atividade autonômica” E “Paroxetina, cis-(+)-Isômero” OU “Paroxetina, cis-(-)-Isômero” OU “Seroxat” OU “Aropax” OU “Cloridrato de Paroxetina Anidro” OU “Cloridrato de Paroxetina Hemi-hidratado” OU “Paxil” OU “BRL 29060” OU “BRL29060” OU “BRL-29060” OU “Cloridrato de Paroxetina” OU “Maleato de Paroxetina” OU “Acetato de Paroxetina” OU “FG7051” OU “FG-705” OU “FG 7051”. Nós incluímos apenas manuscritos escritos em inglês.

Todos os artigos aprovados foram exportados para o programa Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Qatar) para eliminar duplicatas. O Programa Rayyan rastreou os estudos lendo o título e o resumo. A fase de adequação foi finalizado por dois revisores autônomos lendo seus artigos inteiros. Outro revisor foi convidado a tomar uma decisão se houvesse uma discrepância de um determinado estudo.

Os estudos são provenientes de periódicos científicos revisados por pares, publicados

desde o início da base de dados até Junho de 2023. Incluímos ensaios clínicos não cegos, uni ou duplo-cego (ECR) randomizados ou não randomizados comparando a paroxetina com outras farmacoterapias ou placebo; omitimos estudos de coorte, referências que avaliaram transtornos psiquiátricos diferentes de TDM ou dois diagnósticos, estudos com pacientes menores de 18 anos. A paroxetina foi prescrita como tratamento crônico e os pacientes precisavam ser diagnosticados com TDM. Além disso, incluímos apenas estudos que consideraram a VFC de repouso.

Extração de dados

Dados relacionado ao autor, desenho do estudo, características dos participantes do estudo e intervenção dos respectivos estudos foram extraídos de estudos primários e apresentados na Tabela 1. Em casos de dados ausentes foi solicitado aos autores do estudo correspondente. Esta etapa foi concluída de forma independente por dois revisores. Quando o autor correspondente não respondeu, o Web Plot Digitizer® foi aplicado para extrair os dados apresentados em gráficos. Os Índices de VFC foram plotados como média e desvio padrão (DP). Valores apresentando “erro padrão” ou “intervalos de confiança” (IC) nos estudos primários eram convertidos para desvio-padrão.

Avaliação do risco de viés

A análise do do risco de viés foi efetuada pelas ferramentas de Risco de Viés originadas na organização Cochrane (Cumpston et al., 2019) por meio do programa Review Manager (RevMan 5.4.1). O risco de viés é uma ferramenta baseada nos domínios (Carvalho et al., 2013). Sua avaliação foi dividida em sete áreas: “Geração de sequência aleatória”, “Ocultação de alocação”, “Ocultação de participantes e pessoal”, “Ocultação da avaliação de resultados”, “Dados de resultados incompletos”, “Relatórios seletivos” e “Outros viéses”. A catalogação foi dividida em três respostas: baixo risco, alguma preocupação e alto risco. Nossas suposições foram fundamentadas na tabela desenvolvida por Carvalho et al. (Carvalho et al., 2013), “Julgamento dos revisores e critérios de julgamento”. Dois autores independentes finalizaram a análise de risco de viés. Mais um pesquisador foi encaminhado caso houvesse alguma contradição em seus veredictos.

GRADE (Nível de Evidência)

Aplicamos o Grupo de Trabalho de Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (Grupo de Trabalho GRADE, 2004) para avaliar a força da evidência. Esta análise incluiu o desenho do estudo de ensaios randomizados (forte evidência). Também consideramos a qualidade do estudo (métodos detalhados e execução do estudo) e as limitações na análise da força da evidência (Meader et al., 2014). Utilizamos o GRADEpro GDT v4® (McMaster University, Ontário, Canadá) para ampliar o resumo da tabela de resultados.

Medidas de resultado

Os índices de VFC em repouso incluíram os domínios do tempo e da frequência. Os domínios de tempo incluíram a raiz quadrada média das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD) e o desvio padrão dos intervalos NN (SDNN). Os domínios de frequência incluíram as frequências altas (HF) e baixas (LF) e muito baixas (VLF) em unidades absolutas e normalizadas e a potência total média (TP) (Task Force, 1996).

Análise Qualitativa (Revisão Sistemática)

Uma síntese descritiva foi realizada para designar dados detalhados sobre como cada estudo foi concluído. Os detalhes de cada estudo foram apresentados em textos e tabelas. Os resultados da análise qualitativa individual por estudo foram finalizados examinando os Índices de VFC para a intervenção.

Análise Quantitativa (Meta-Análise)

Após selecionar todas as referências, estimou-se a possibilidade de meta-análise. As meta-análises foram realizadas quando pelo menos duas referências relataram um resultado e as referências combinadas foram estatisticamente e metodologicamente semelhantes. Em uma situação otimista, apresentamos os índices da VFC. As evidências necessárias para construir a meta-análise foram os períodos pré e pós-intervenção. Adotamos o princípio de extrair todos os dados oferecidos entre protocolos no pré e pós-interferência de paroxetina.

A heterogeneidade foi computada através da estatística I^2 , onde um número superior a

50% indica heterogeneidade substancial entre os testes (Higgins et al., 2002). Para os valores “IC 95%” e “Teste para tamanho do efeito geral”, alterações significativas foram consideradas para $p < 0,05$ (ou $< 5\%$). Aplicamos um modelo de efeito aleatório, pois este método mais conservador permite que a heterogeneidade do estudo flutue além do acaso, fornecendo outros resultados generalizáveis (de Lima et al, 2018). Todos os dados foram analisados usando o programa Review Manager (RevMan 5.4.1).

RESULTADOS

Descrição dos estudos

Foram reconhecidas 412 referências por meio de buscas nas bases de dados. Após eliminação das duplicatas ($n=6$), 406 publicações foram selecionadas para inclusão. Dentre os estudos citados, 351 registros foram excluídos após revisão do título ou resumo, e um estudo foi excluído por ter sido concluído com animais. Foram excluídos 18 estudos que não avaliaram pacientes com TDM, sete revisões, cinco desenhos não randomizados, quatro referências não relacionadas à paroxetina, três estudos que não avaliaram o desfecho de interesse, três cartas ao editor, dois estudos que não foram publicados os resultados até junho de 2023, duas referências que não analisaram a VFC de repouso, um editorial, um estudo escrito em idioma diferente do inglês, um relato de caso, uma referência que avalia efeitos agudos da paroxetina e um estudo não foi recuperado.

Os seis artigos restantes foram selecionados para leitura de texto completo, avaliação de risco de viés, nível de evidência e análise qualitativa (Rechlin et al., 1994; Roose et al., 1998; Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B; Davidson et al., 2005; Tian et al., 2016). As características do estudo incluídas são oferecidas na Tabela 1. Cinco referências (Rechlin et al., 1994; Roose et al., 1998; Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B; Tian et al., 2016) foram nomeadas para a análise quantitativa (meta-análise). O procedimento de busca e as fases de seleção seguiram o fluxograma do protocolo PRISMA mostrado na Figura 1.

Os estudos incluídos nesta revisão foram publicados entre 1994 e 2016 (Tabela 1). Quatro estudos originaram-se dos EUA (Roose et al., 1998; Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B; Davidson et al., 2005), um da Alemanha (Rechlin et al., 1994), um da Alemanha (Rechlin et al., 1994), e um da China (Tian et al., 2016). Três estudos foram ensaios duplo-cegos, randomizados e controlados (Roose et al., 1998; Davidson et al., 2005; Tian et al., 2016), enquanto três estudos foram apresentados como ensaios simples-mascarados, randomizados e

controlados (Rechlin et al., 1994; Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B).

Quanto aos critérios diagnósticos, Tian et al. (2016) seguiram a Escala de Depressão de Hamilton (HAMD-17) de 17 itens (Hamilton et al., 1960) e a Escala de Autoavaliação de Depressão (SDS) (Zung et al., 1965), enquanto Davidson et al. (2005) Roose et al. (1998), Yeragani et al. (2022 A) e Yeragani et al. (2022 B) seguiram os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição (DSM-IV) e Rechlin et al. (1994) seguiram o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Terceira Edição (DSM-III).

Não houve inconsistências quanto à média de idade: 60 ± 20 anos (Davidson et al., 2005); $60,4 \pm 10,5$ anos - grupo paroxetina e $60,8 \pm 13,4$ anos - grupo nortriptilina (Yeragani et al., 2002 A); $60,4 \pm 10,5$ anos (Yeragani et al., 2002 B); $60,2 \pm 9,7$ anos (Tian et al., 2016); 58 ± 11 anos (Roose et al., 1998), exceto Rechlin et al. (1994) que estudou pacientes mais jovens ($43 \pm 9,5$ anos).

Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, Davidson et al. (2005) exceto pacientes com histórico de psicose ou transtorno bipolar, abuso de álcool ou outras substâncias três meses antes do estudo, indivíduos hipertensos ($>140/90$ mmHg), grávidas ou lactantes, pacientes com eletrocardiograma ou alterações laboratoriais, não fluentes em inglês, pacientes que haviam tomado psicotrópicos 14 dias antes do estudo e nenhum paciente recebeu medicamentos para doenças cardíacas. Rechlin et al. (1994) omitiram pacientes com doenças cardíacas e cerebrais, diabetes, polineuropatia e alcoolismo.

Roose et al. (1998) incluíram pacientes com doença cardíaca isquêmica. Eles excluíram pacientes que apresentaram infarto do miocárdio três meses antes do estudo, pacientes com intervalo QTc basal > 460 ms e aqueles que receberam medicamentos com atividade antiarrítmica de classe 1 ou varfarina.

Tian et al. (2016) incluíram de forma semelhante pacientes com doença cardíaca isquêmica. Eles excluíram pacientes com distúrbios alérgicos, pacientes infectados, doenças autoimunes, doenças cardíacas reumáticas, doenças endócrinas, doenças hepáticas graves, insuficiência renal, história de abuso de drogas ou que receberam prescrição de um medicamento antiinflamatório ou imunossupressor, exceto aspirina, três semanas antes da o infarto do miocárdio.

Yeragani et al. (2002A) e Yeragani et al. (2022B) avaliaram a mesma amostra com cardiopatia isquêmica. Eles deixaram pacientes ambulatoriais cujo infarto do miocárdio ocorreu três meses antes do recrutamento, pacientes que apresentavam QTc basal > 460 ms, angina instável ou crescendo, ou pacientes que receberam medicamentos com atividade antiarrítmica classe I ou varfarina.

Em relação à intervenção, os pacientes de Davidson et al. (2005) receberam paroxetina durante três semanas em doses iniciais de 10 mg. As doses foram aumentadas para 20, 30 e 40 mg/dia a cada quatro a cinco dias. O grupo controle recebeu venlafaxina 37,5 mg e aumentou para 75, 150 e 225 mg/dia. Yeragani et al. (2002A) e Yeragani et al. (2002B) estudaram a mesma amostra e pacientes com menos de 65 anos receberam uma dose inicial de paroxetina de 20 mg/dia durante as três semanas iniciais; pacientes mais velhos começaram com 10 mg/dia na primeira semana e a medicação foi aumentada para 20 mg/dia nas duas semanas seguintes. Ao final de três semanas, caso os pacientes não apresentassem redução de 50% nos escores HAMD, a dose de paroxetina era aumentada para 30 mg e, se necessário, para 40 mg ao final da quinta semana. O grupo controle foi tratado com nortriptilina, que começou com 25 mg e aumentou para 50 mg no terceiro dia. No sétimo dia, os níveis plasmáticos foram medidos e a dose foi ajustada para atingir um nível plasmático de nortriptilina entre 304 e 456 nmol/L. A ideia era necessitar de uma dose dentro da faixa terapêutica de 190–570 nmol/L (50–150 ng/mL).

No estudo de Tian et al. (2016), a dose de paroxetina ou fluoxetina foi inicialmente de 10 mg/dia e aumentou para 20 mg/dia. Em contraste, o controle não recebeu tratamento antidepressivo durante oito semanas. Rechlin et al. (1994) trataram pacientes com 20 mg/dia de paroxetina em 14 dias, enquanto o grupo controle foi tratado com 150 mg/dia de amitriptilina em 14 dias. Em Roose et al. (1998), a dose inicial de paroxetina foi de 20 mg/dia durante as primeiras três semanas, enquanto para pacientes maiores ou iguais a 65 anos, a paroxetina começou com 10 mg/dia durante a primeira semana e aumentou para 20 mg durante quatro semanas. Se o paciente não atendesse aos critérios de resposta no final da terceira semana, a dose de paroxetina era aumentada para 30 mg na quarta semana e, se necessário, para 40 mg no final da quinta semana. O grupo controle recebeu prescrição de nortriptilina, que começou com 25 mg nos primeiros dois dias e aumentou para 50 mg no terceiro dia. No sétimo dia, o nível plasmático foi avaliado e a dose foi ajustada para atingir um nível plasmático de nortriptilina entre 304 e 456 nmol/L (80-120 ng/mL), se necessário. Este nível foi direcionado para aumentar a probabilidade dos pacientes atingirem um nível plasmático de nortriptilina dentro da faixa terapêutica de 190 a 570 nmol/L (50-150 ng/mL).

Análise qualitativa

Davidson et al. (2005) realizaram uma análise de variância para medidas repetidas e não relataram nenhum efeito significativo da paroxetina na VFC. No entanto, eles demonstraram

uma diminuição nas alterações do intervalo batimento a batimento durante a respiração profunda e arritmia sinusal respiratória.

Yeragani et al. (2002 A) avaliaram pacientes acordados, dormindo e durante 20 horas. Os autores relataram uma redução mais profunda da VFC em pacientes com TDM e doença cardíaca isquêmica. Nesta situação, foi aconselhado que a paroxetina poderia ser uma prescrição mais segura em pacientes com enfarte do miocárdio devido ao seu impacto mais fraco na VFC.

Yeragani et al. (2002 B) fixaram-se na análise não linear da VFC na população idêntica. Além disso, seus resultados sugeriram uma diminuição significativa na resposta caótica da série temporal do período cardíaco, talvez devido ao efeito vagolítico da nortriptilina em pacientes com TDM com infarto do miocárdio. Da mesma forma, sugeriram que a paroxetina pode ser uma opção mais segura em pacientes com TDM e doença cardíaca isquêmica.

Tian et al. (2016) equipararam pacientes com TDM na doença cardíaca isquêmica tratados com paroxetina, fluoxetina e sem farmacoterapia. Tanto a fluoxetina quanto a paroxetina aumentaram a VFC.

De acordo com Rechlin et al. (1994), a paroxetina foi adequada para pacientes com TDM com disfunção autonômica, pois não observaram efeito desta droga na VFC ao longo das dosagens padrão.

Além disso, Roose et al. (1998) recomendaram que os inibidores seletivos da recaptação da serotonina são mais seguros do que os antidepressivos tricíclicos para o tratamento de pacientes deprimidos com doenças cardíacas.

Análise do risco de viés

O risco de viés nos seis estudos detalhados não foi semelhante. O risco de resultados tendenciosos está resumido na Figura 2.

Alocação

Três estudos (50%) necessitaram de eventos para gerar a sequência de randomização, e os mesmos três estudos (50%) relataram métodos precisos quanto à alocação.

Cegagem

Participantes e terapeutas cegaram os pacientes em apenas um estudo (16,7%).

Dados de resultados incompletos

Duas referências (33,3%) continham todos os dados do desfecho e nenhuma perda foi relatada.

Relatórios seletivos

Dois estudos (33,3%) não apresentaram relatórios seletivos de resultados.

Potenciais fontes de viés

Seis referências recomendaram que estivessem livres de outros vieses.

Análise quantitativa

Para os resultados SDNN, LF e HF, aplicamos um modelo de efeito aleatório e diferença média (MD) para quantificar seus tamanhos de efeito. A dimensão do diamante negro aqui caracteriza o IC de 95% (Figuras 3, 4 e 5). Um efeito negativo indica valores reduzidos no grupo intervenção em comparação ao controle (Amitriptilina, Nortriptilina ou Fluoxetina).

Nenhuma alteração significativa foi identificada para o índice SDNN. No “Teste para efeito global” descobrimos subtotal = 8,23 [IC: -2,17, 18,63], $p = 0,12$ e heterogeneidade = 54% (Figura 3). A qualidade da evidência para este resultado foi muito baixa (Tabela 2).

Uma mudança significativa foi notada no índice LF. No “Teste para efeito global” revelamos subtotal = 0,74 [IC: 0,33; 1,15], $p = 0,0004$ e heterogeneidade = 0% (Figura 4). A qualidade da evidência para este resultado foi baixa (Tabela 2).

Foi identificada modificação significativa para o índice HF. No “Teste para efeito global” revelamos subtotal = 0,33 [IC: 0,06; 0,6], $p = 0,02$ e heterogeneidade = 0% (Figura 4). A qualidade da evidência para este resultado foi baixa (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Nossa revisão sistemática foi conduzida para investigar os efeitos da paroxetina na VFC em pacientes com TDM. Como principais resultados, afirmamos que:

1) A análise do risco de viés evidenciou risco pouco claro/alto em relação ao cegamento dos pacientes e dos avaliadores de resultados em cinco estudos (83,3%);

2) A meta-análise especificou que o SDNN não foi significativamente influenciado pela paroxetina, mas expôs que a paroxetina melhorou significativamente a LF e a HF e;

3) A qualidade da evidência para SDNN foi muito baixa e baixa para LF e HF.

O mecanismo de ação dos medicamentos para paroxetina, venlafaxina, nortriptilina, fluoxetina e amitriptilina aumenta as concentrações sinápticas de serotonina. Como consequência, estes componentes farmacológicos aliviam os sintomas do TDM. Estes incluem alterações de humor, sentimentos persistentes de tristeza ou perda de interesse e outros prejuízos psicológicos (Shrestha et al., 2022). Além disso, evidências anteriores sugerem que a serotonina afeta o sistema nervoso autônomo (Haynes 2020). Além disso, foi designado que a paroxetina permitiria efeitos autonômicos mais fracos em comparação com outros antidepressivos (Davidson et al., 2005; Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B). Esta é a razão para realizar uma revisão sistemática para compreender melhor o papel da paroxetina na VFC em pacientes com TDM.

Quando avaliamos a geração de sequências aleatórias e a ocultação de alocação, reconhecemos que três referências elucidaram esse ponto (Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B; Roose et al., 1998). No entanto, três estudos não conseguiram explicar como os sujeitos foram alocados e se foram divididos aleatoriamente em grupos (Davidson et al., 2005; Rechlin et al., 1993; Tian et al., 2016). Esta é uma questão significativa na investigação de mudanças sistemáticas entre o perfil basal do grupo, pois permite detectar qualquer fator que perturbe os sujeitos ou qualquer erro na seleção dos membros do estudo (Tripepi et al., 2010).

Um estudo esclareceu como o cegamento dos pacientes e dos avaliadores de resultados foi concluído (Roose et al., 1998). O cegamento dos pacientes reduz o risco de saber qual tratamento foi aplicado e não o tratamento em si, influenciando a VFC. O relato detalhado observado em Roose et al. (1998) pode garantir que os grupos receberam investigações diagnósticas, atenção e intervenções adjuvantes semelhantes (Higgins et al., 2022). Contudo, as demais referências não tiveram sucesso (Davidson et al., 2005; Rechlin et al., 1993; Tian et al., 2016; Yeragani et al., 2002 A; Yeragani et al., 2002 B).

Além disso, entendemos que duas referências ofereciam todos os dados dos resultados e nenhum dado faltante dos resultados foi declarado (Rechlin et al., 1993; Tian et al., 2016), enquanto em um estudo os autores não esclareceram o grau de perda amostral. (Yeragani et al., 2002 A). Yeragani et al. (2002 B), Davidson et al. (2005) e Roose et al. (1998) elucidaram a perda amostral entre o início e a conclusão do estudo. Este detalhe aumenta a perspectiva de que a estimativa do efeito da paroxetina foi tendenciosa (Higgins et al., 2022).

Duas referências estavam livres de relatórios seletivos de resultados de VFC (Rechlin et al., 1993; Yeragani et al. (2002 A). Davidson et al. (2005) não apresentaram índices RMSSD,

SDNN, LF, HF ou LF/HF, enquanto no estudo de Roose et al. (1998), os índices RMSSD e VFC no domínio da frequência estavam ausentes, Tian et al. É possível que houvesse uma série de resultados a serem declarados com base na seleção de um subconjunto dos índices de VFC originais registrados para serem contidos nas referências examinadas. Nossa preocupação é que dados não significativos possam ser retirados do estudo (Higgins et al., 2022).

O índice SDNN é o desvio padrão de todos os intervalos RR normais e é influenciado pelos ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (Vanderlei et al., 2008). Nossa análise quantitativa não conseguiu detectar um efeito significativo da paroxetina no SDNN em pacientes com TDM. Dentre as referências que estimaram o SDNN, notamos alto risco de viés em Roose et al. (1998) ao analisar o viés de atrito devido a dados de resultados incompletos, pois houve uma transformação no tamanho da amostra entre os grupos de paroxetina e nortriptilina. O equivalente foi detectado em Yeragani et al. (2002 B); isso ocorre porque 90% dos pacientes tratados com paroxetina completaram o ensaio e 65% completaram o ensaio com nortriptilina.

Ao estudar a qualidade da evidência para o índice SDNN, detectamos inconsistências graves devido à heterogeneidade substancial ($I^2=54\%$). Quanto maior a heterogeneidade, maior o questionamento quanto à validade do resultado (Delgado-Rodríguez M e Sillero-Arena, 2018). A falta de informações detalhadas sobre o placebo foi uma circunstância que influenciou negativamente o viés de publicação. Além disso, foi destacado um ponto sério relativo à imprecisão. O elevado intervalo de confiança de 95% (-2,17, 18,63) impactou os níveis de análise de força das evidências. Em conjunto, o nível de evidência foi muito baixo para o índice SDNN.

Em relação ao índice LF, evidências anteriores enfatizaram que ele não representa apenas o sistema nervoso simpático (Reyes del Paso et al., 2013). Este índice é predisposto pelos ramos autonômicos simpáticos e parassimpáticos (Billman et al., 2013). Assim, esse índice é afetado pela atividade do nervo vagal e pela frequência respiratória (Vanderlei et al., 2008). Nossa meta-análise apresentou que a paroxetina melhorou significativamente o LF. Ambos os estudos incluídos na meta-análise (Yeragani et al., 2002A; Rechlin et al., 1993) detectaram que a paroxetina aumentou esses índices. Rechlin et al. (1993) ofereceram um alto risco de viés relacionado ao cegamento (viés de desempenho e detecção), uma vez que os autores não mencionaram o cegamento dos pacientes e dos avaliadores de resultados. Além disso, as limitações do Yeragani et al. (2022 A) incluem o fato de os autores terem excluído indivíduos do grupo placebo (após introdução do placebo), diminuindo a amostra para comparação. Ainda assim, os valores dos índices de VFC foram semelhantes e não houve alterações significativas entre as épocas pré e pós-placebo.

No que diz respeito à qualidade da evidência para os índices LF e HF, não houve preocupações sérias relacionadas à inconsistência devido à baixa heterogeneidade ($I^2=0\%$). Não encontramos preocupações sérias relacionadas à imprecisão porque nenhum intervalo de confiança grande de 95% foi observado em ambas as referências (Yeragani et al., 2002A; Rechlin et al., 1993). Alternativamente, identificamos viés de publicação, uma vez que ambas as referências não definiram o cegamento dos pacientes e dos avaliadores de resultados. Consequentemente, a certeza foi baixa para os índices LF e HF.

Uma questão relevante a ser abordada são os grupos de controle examinados nos estudos. Seria antiético tratar pacientes com TDM diagnosticados com um placebo, pois isso privaria os pacientes com TDM do acesso a uma terapia cientificamente reconhecida (Millum e Grady 2013). Pensando nisso, as referências selecionadas avaliaram grupos controle tratados com outras farmacoterapias. Davidson et al. (2005) usaram venlafaxina como controle, Roose et al. (1998), Yeragani et al. (2002 A) e Yeragani et al. (2002 B) usaram nortriptilina, Tian et al. (2016) trataram o grupo controle com fluoxetina, enquanto mais um grupo persistiu por oito semanas sem nenhum tratamento farmacológico. Rechlin et al. (1994) avaliaram a amitriptilina como controle.

Nesse cenário, não foi surpreendente detectar melhora na VFC em pacientes com TDM no grupo controle em algumas referências. Tian et al. (2016) detectaram que a fluoxetina melhorou a VFC, enquanto Yeragani et al. (2002 A) notaram uma ligeira diminuição na VFC após o tratamento com nortriptilina. Mesmo assim, Davidson et al. (2005) relataram que a venlafaxina reduziu a VFC durante arritmia sinusal respiratória, Rechlin et al. (1994) observaram que a amitriptilina diminuiu a VFC, Roose et al. (1998) observaram que a VFC contraiu após o tratamento com nortriptilina e Yeragani et al. (2002 B) relataram menor comportamento caótico da VFC em pacientes com TDM tratados com nortriptilina.

Considerando que a nortriptilina degenerou a VFC em pacientes com TDM com doença cardíaca isquêmica (Yeragani et al. 2002 A; Yeragani et al. 2002 B), teorizamos que esta farmacoterapia aumenta o risco cardiovascular nesta população. Consequentemente, neste caso, a paroxetina pode ser uma escolha benigna em pacientes com enfarte do miocárdio, possivelmente devido aos seus efeitos antimuscarínicos mais fracos.

Concluindo, nossa meta-análise especificou que a paroxetina pode melhorar a VFC em pacientes com TDM. No entanto, a certeza muito baixa encontrada na análise da qualidade da evidência sugere que mais estudos com níveis de evidência mais fortes são necessários para apoiar esta suposição.

REFERÊNCIAS

ADJEI, K.; ADUNLIN, G.; ALI, A. A. Impacto da sertralina, fluoxetina e escitalopram no sofrimento psicológico entre pacientes ambulatoriais adultos nos Estados Unidos com transtorno depressivo maior. **Saúde** (Basileia). 3 de março de 2023; 11(5):740. doi: 10.3390/saúde11050740.

ARDESCH, D. J; LIBEDINSKY, I.; SCHOLTENS, L. H.; WEI, Y.; VAN DEN HEUVEL, M. P. Convergência de padrões transcriptômicos e de neuroimagem cerebral na esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno do espectro do autismo e transtorno depressivo maior. **Biol Psiquiatria Cogn Neurosci Neuroimagem**. 2023 junho;8(6):630-639. doi: 10.1016/j.bpsc.2022.12.013.

BILLMAN, G. E. A relação LF/HF não mede com precisão o equilíbrio simpatovagal cardíaco. **Fronteiras em Fisiologia**, 2013, 4, 26. Doi: <http://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>.

BREWER, S.K.; TALGE, N.; HOLZMAN, C.; SIKORSKI, A.; EZEAMAMA, A. Exposição e infecção perinatal ao HIV e sintomas depressivos do cuidador. **Cuidados com a AIDS**. 2023 23:1-11 de junho. Doi: 10.1080/09540121.2023.2214865.

CAO CAO, F.; YANG, M.; CHENG, Y.; ZHANG, X.; SHI, L.; LI, N. Análise de correlação da proteína-1 quimioatraente de monócitos e características clínicas e comprometimento cognitivo no transtorno depressivo maior comórbido de diabetes mellitus tipo 2. **Neurosci do Envelhecimento Frontal**. 4 de maio de 2023;15:1081393. doi: 10.3389/unagi.2023.1081393

CARVALHO, A. P. V. de; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos planejados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagnóstico de tratamento** [Internet]. 2013 [consultado em 5 de outubro de 2022]; Disponível a partir de: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>>.

CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; CHANDLER, J.; WELCH, V. A.; HIGGINS, J.P. et al. Orientação atualizada para revisões sistemáticas confiáveis: uma nova edição do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Cochrane Database Syst Rev** [Internet].

3 de outubro de 2019 [citado em 5 de outubro de 2022];10:ED000142. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643080/>>.

DAVIDSON, J.; WATKINS, L.; OWENS, M.; KRULEWICZ, S.; CONNOR, K.; CARPENTER, D.; KRISHNAN, R.; NEMEROFF, C. Efeitos da paroxetina e venlafaxina XR na variabilidade da frequência cardíaca na depressão. **J Clin Psicofarmacol**. Outubro de 2005;25(5):480-4. doi: 10.1097/01.jcp.0000177547.28961.03.

LIMA, F. F. de; SILVA, T. F. da; NETO, M. M.; TOSCANO, L. T.; SILVA, C. S. O. da; SILVA, A. S. Efeito da ingestão de L-arginina na hipotensão induzida pelo exercício. **Nutr Hospital** [Internet]. 2018;35(5):1195–200. Disponível em: doi:10.20960/nh.1708

DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M. Revisão sistemática e meta-análise. **Med Intensiva** (Engl Ed). Outubro de 2018;42(7):444-453.

GUTLAPALLI, S. D.; LAVU, V. K.; MOHAMED, R.A.; HUANG, R.; POTLA, S.; BHALLA, S.; AL QABANDI, Y.; NANDULA, S.A.; BODDEPALLI, C.S.; HAMID, P. O risco de arritmias fatais na depressão pós-infarto do miocárdio em associação com venlafaxina. **Cureus**. 13 de setembro de 2022;14(9):e29107. doi: 10.7759/cureus.29107.

HAMILTON, M. Uma escala de avaliação para depressão. **J Neurol, Neurocirurgia, Psiquiatria**. 1960;23:56–62.

HARE, D.L.; TOUKHSATI, S.R.; JOHANSSON, P.; JAARSMA, T. Depressão e doenças cardiovasculares: uma revisão clínica. **Eur Coração J**. 1º de junho de 2014;35(21):1365-72. doi: 10.1093/eurheartj/eh462.

HAYNES, R.L. Editorial: Novos insights sobre o papel da serotonina central na manutenção da homeostase, controle autonômico e sono. **Exp Neurol**. junho de 2020;328:113263. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113263.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G. Quantificando a heterogeneidade em uma meta-análise. **Stat Med** [Internet]. 15 de junho de 2002 [citado em 5 de outubro de 2022];21(11):1539–58. Disponível a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111919/>

<https://sdgs.un.org/goals/goal3>

KAZE, A.D.; YUYUN, M.F.; FONAROW, G.C.; ECHOUFFO-TCHEUGUI, J.B. Disfunção autonômica cardíaca e risco de acidente vascular cerebral entre adultos com diabetes tipo 2. **Eur Stroke J.** 2023 março;8(1):275-282. doi: 10.1177/23969873221127108. Epub 2022, 1º de novembro.

KIM, H.K.; BLUMBERGER, D.M.; KARP, J.F.; LENZE, E.; REYNOLDS, C.F.; Mulsant, B.H. Tratamento com Venlafaxina XR para pacientes idosos com transtorno depressivo maior: árvores de decisão sobre quando mudar o tratamento. **Saúde mental baseada em evidências.** 2022 novembro;25(4):156-162. doi: 10.1136/elemental-2022-300479.

KRITTANAWONG, C.; MAITRA, N.S.; QADEER, Y.K.; WANG, Z.; FOGG, S.; STORCH, E.A.; CELANO, C.M.; HUFFMAN, J.C.; JHA, M.; CHARNEY, D.S.; LAVIE, C.J. Associação de Depressão e Doenças Cardiovasculares. **Am J Med.** 2023 27 de maio:S0002-9343(23)00334-0. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.04.036.

MAKI, K.A.; GOODYKE, M.P.; RASMUSSEN, K.; BRONAS, U.G. Uma revisão integrativa da literatura sobre medidas de variabilidade da frequência cardíaca para determinar a capacidade de resposta do sistema nervoso autônomo usando manipulação farmacológica. **J Cardiovasc Enferm.** 2023, 29 de maio. doi: 10.1097/JCN.0000000000001001.

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS. 3ª ed. Associação Psiquiátrica Americana, 1980.

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS. 4. ed. Associação Psiquiátrica Americana, 2005.

MEADER, N.; KING, K.; LLEWELLYN, A.; NORMAN, G.; BROWN, J.; RODGERS, M.; MOE-BYRNE, T.; HIGGINS, J.P.; SOWDEN, A.; STEWART, G. **Uma lista de verificação projetada para ajudar na consistência e reprodutibilidade das avaliações GRADE: desenvolvimento e validação piloto.** 2014, 24 de julho;3:82. doi: 10.1186/2046-4053-3-82. PMID: 25056145; PMCID: PMC4124503.

MILLUM, J.; GRADY, C. A Ética dos Ensaio Controlados por Placebo: Justificativas Metodológicas. **Ensaio Contemp Clin**. Novembro de 2013;36(2):510-4. doi: 10.1016/j.cct.2013.09.003.

MOWLA, A.; GHANIZADEH, A.; PANI, A. Uma comparação dos efeitos da fluoxetina e da nortriptilina nos sintomas do transtorno depressivo maior. **J Clin Psicofarmacol**. abril de 2006;26(2):209-11. doi: 10.1097/01.jcp.0000203224.71741.07.

PÁGINA, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D. et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **BMJ** [Internet]. 29 de março de 2021 [citado em 5 de outubro de 2022];372. Disponível a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>

RECHLIN, T.; WEIS, M.; CLAUS, D. Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes deprimidos e efeitos diferenciais da paroxetina e amitriptilina nas funções autonômicas cardiovasculares. **Farmacopsiquiatria**. Maio de 1994;27(3):124-8. doi: 10.1055/s-2007-1014291.

REYES DEL PASO, G.A.; LANGEWITZ, W.; MULDER, L.J.; ROON, A.; DUSCHEK, S. A utilidade da variabilidade da frequência cardíaca de baixa frequência como índice do tônus cardíaco simpático: uma revisão com ênfase na reanálise de estudos anteriores. **Psicofisiologia**, 2013, 50(5), 477-487.

ROOSE, S.P.; LAGHRISSE-THODE, F.; KENNEDY, J.S.; NELSON, J.C.; BIGGER, J.T. Jr.; POLLOCK, B.G.; GAFFNEY, A.; NARAYAN, M.; FINKEL, M.S.; MCCAFFERTY, J.; GERGEL, I. Comparação de paroxetina e nortriptilina em pacientes deprimidos com doença cardíaca isquêmica. **JAMA**. 28 de janeiro de 1998;279(4):287-91. doi: 10.1001/jama.279.4.287.

SHRESTHA, P.; FARIBA, K.A.; ABDIJADID, S. Paroxetina. 2022, 19 de julho. In: **StatPearls** [Internet]. Ilha do Tesouro (FL): Publicação StatPearls; 2023 janeiro.

SURYANTO, M.E.; AUDIRA, G.; UAPIPATANAKUL, B.; HUSSAIN, A.; SAPUTRA, F.; SIREGAR, P.; CHEN, K.H.; HSIAO, C.D. A triagem de antidepressivos demonstrou respostas

não monotônicas à amitriptilina, amoxapina e sertralina no ensaio de atividade locomotora em peixes-zebra larvais. **Células**. 26 de março de 2021;10(4):738. doi: 10.3390/células10040738.

TARCHI, L.; MEROLA, G.P.; BACCAREDDA-BOY, O.; ARGANINI, F.; CASSIOLI, E.; ROSSI, E.; MAGGI, M.; BALDWIN, D.S.; RICCA, V.; CASTELLINI, G. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina, disfunção sexual pós-tratamento e distúrbio de excitação genital persistente: uma sistemática análise. **Farmacoepidemiol Medicamento Saf**. 9 de junho de 2023. doi: 10.1002/pds.5653.

TIAN, X.; WANG, Q.; GUO, R.; XU, L.; CHEN, Q.M.; HOU, Y. Efeitos da inibição da expressão de GRK2 mediada por paroxetina na depressão e função cardiovascular em pacientes com infarto do miocárdio. **Neuropsiquiatria Dis Treat**. 13 de setembro de 2016;12:2333-2341. doi: 10.2147/NDT.S109880.

TRIPEPI, G.; JAGER, K.J.; DEKKER, F.W.; ZOCCALI, C. Viés de seleção e viés de informação em pesquisa clínica. **Prática Clínica Nephron**. 2010;115(2):c94-9. doi: 10.1159/000312871.

VANDERLEI, L.C.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. 2009 abril-junho;24(2):205-17.

Variabilidade da frequência cardíaca: padrões de medição, interpretação fisiológica e uso clínico. Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia. **Circulação**. 1996, 1º de março;93(5):1043-65. PMID: 8598068.

WANG, K.; AHMADIZAR, F.; GEURTS, S.; ARSHI, B.; KORS, J.A.; RIZOPOULOS, D.; SIJBRANDS, E.J.G.; IKRAM, M.A.; KAVOUSHI, M. Variabilidade da frequência cardíaca e incidente de diabetes tipo 2 na população em geral. **J. Clin Endocrinol Metab**. 6 de abril de 2023;dgad200. doi: 10.1210/client/dgad200.

YERAGANI, V.K.; Pesce, V.; Jayaraman, A.; Roose, S. Depressão maior com doença cardíaca isquêmica: efeitos da paroxetina e nortriptilina nas medidas de variabilidade da frequência

cardíaca em longo prazo. **Biol Psiquiatria**. 1 de setembro de 2002;52(5):418-29. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01394-x. A

YERAGANI, V.K.; ROOSE, S.; MALLAVARAPU, M.; RADHAKRISHNA, R.K.; PESCE, V. Depressão maior com doença cardíaca isquêmica: efeitos da paroxetina e nortriptilina nas medidas de não linearidade e caos da frequência cardíaca. **Neuropsychobiologia**. 2002;46(3):125-35. doi: 10.1159/000066390. B

YOSHIMURA, R.; OKAMOTO, N.; IKENOUCHI, A. Efeitos da Paroxetina nos Níveis Plasmáticos do Fator de Crescimento Endotelial Vascular em Pacientes com Depressão Maior. **Psiquiatria Danub**. Outono de 2022;34(3):533-534.

ZUNG, W.W.; RICHARDS, C.B.; SHORT, M.J. Escala de autoavaliação de depressão em ambulatório. Validação adicional da FDS. **Psiquiatria Arch Gen**. 1965;13(6):508–515.

Figura 1 – Flowchart Prisma

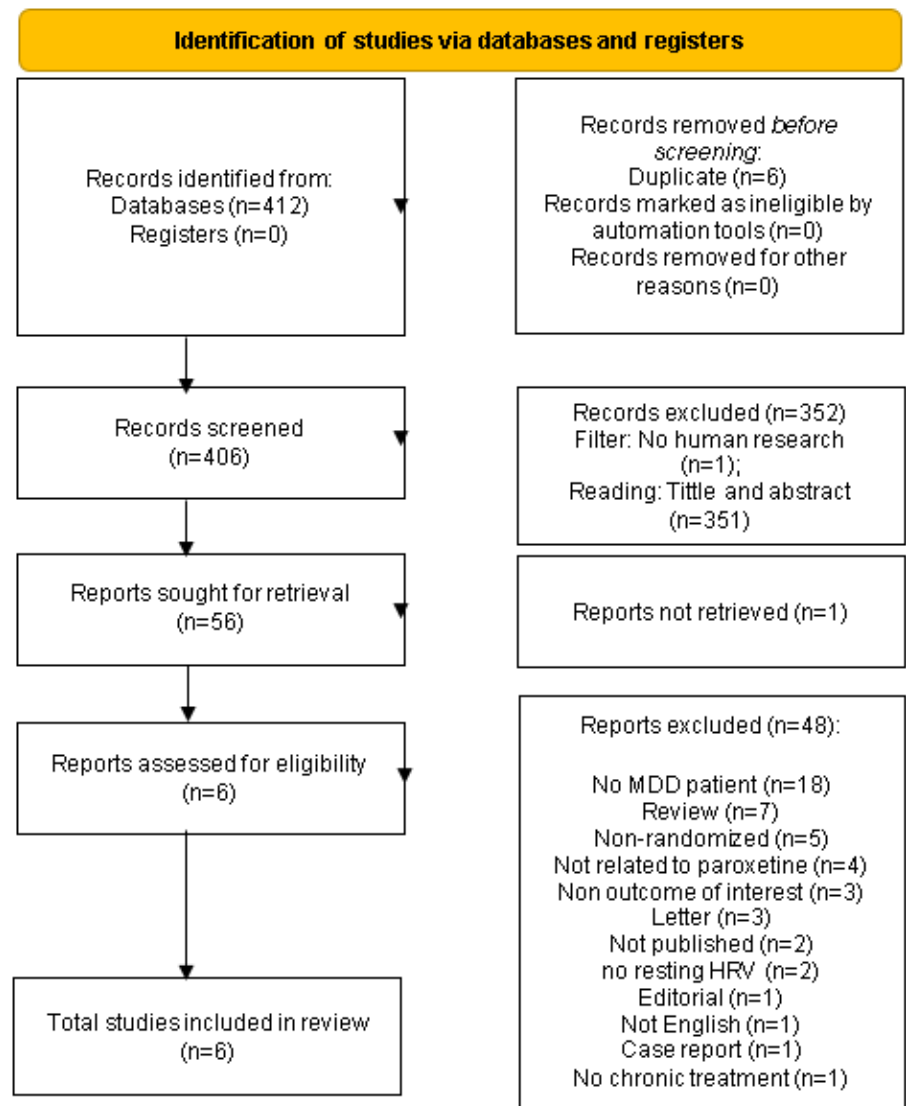


Figura 2 – Risk of bias

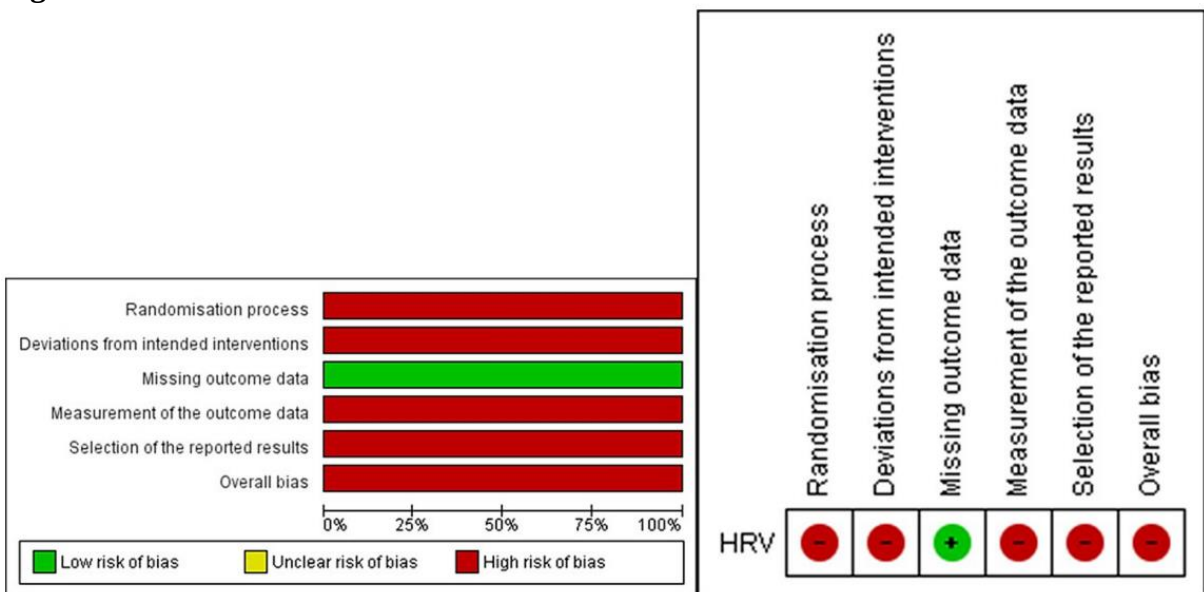


Figura 3 – Forest plot SDNN

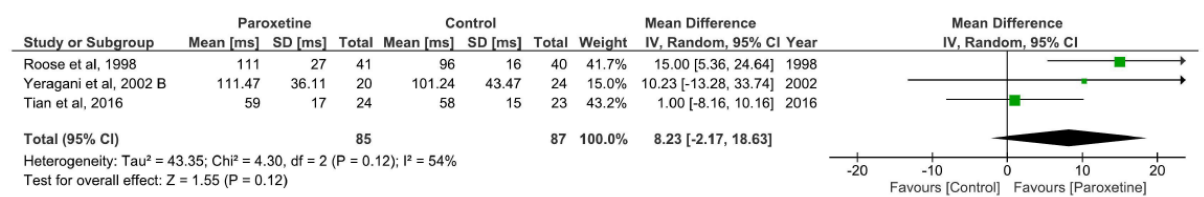


Figura 4 – Forest plot LF

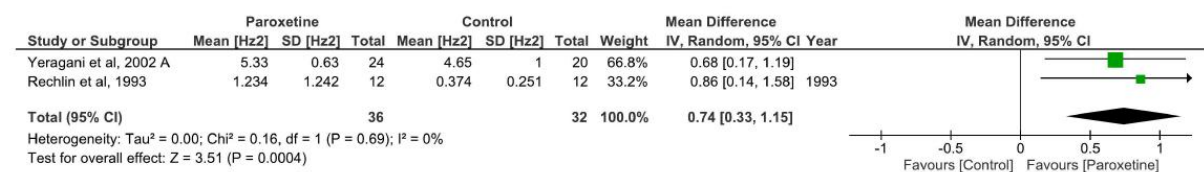


Figura 5 – Forest plot HF

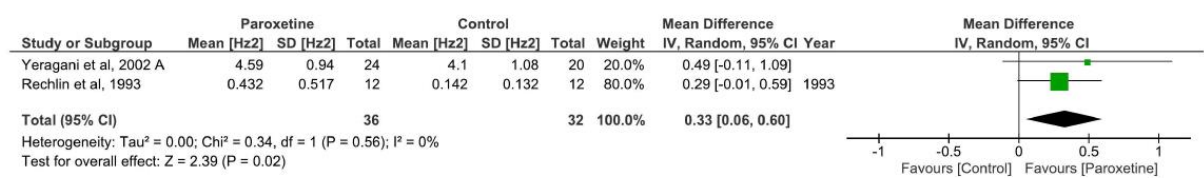


Tabela 1 – Níveis de análise de evidências

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paroxetine	controle	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Standard deviation of RR interval (follow-up: mean 42 days; assessed with: ms; Scale from: 20 to 120)												
3	randomised trials	very serious ^{a,b,c,d}	very serious ^a	not serious	serious ^f	publication bias strongly suspected ^g	85	87	-	MD 8.23 ms higher (2.17 lower to 18.63 higher)	⊕○○○ Very low	
Low frequency (follow-up: mean 42 days; assessed with: Hz2; Scale from: 0.5 to 6)												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^g	36	32	-	MD 0.74 Hz2 higher (0.33 higher to 1.15 higher)	⊕⊕○○ Low	
High frequency (follow-up: mean 42 days; assessed with: Hz2; Scale from: 0.4 to 5)												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^g	36	32	-	MD 0.33 Hz2 higher (0.06 higher to 0.6 higher)	⊕⊕○○ Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference.

Explanations

- Incomplete outcome data (attrition bias).
- Selective reporting (reporting bias).
- Small number of patients were studied.
- The control group remained with no antidepressant treatment instead of placebo.
- High heterogeneity: I² = 54 %.
- High Confidence interval: -2.17; 18.63.
- The placebo period was not detailed.
- The authors did not mention patients' blinding.
- The authors did not mention outcome assessors' blinding.

Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados para avaliar o impacto do exercício na variabilidade da frequência cardíaca pós-cirurgia bariátrica

RESUMO

Introdução: A cirurgia bariátrica é uma abordagem usada para tratar a obesidade em uma pequena minoria de pacientes elegíveis. As terapias não farmacológicas são importantes para manter um estado de saúde digno no pós-cirurgia bariátrica. Realizamos uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar os efeitos do exercício na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** As buscas foram feitas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Scopus e Web of Science. Incluímos ensaios clínicos randomizados não cegos, uni ou duplo-cegos em pacientes maiores de 18 anos submetidos à cirurgia bariátrica. O grupo intervenção deve ser submetido a um protocolo de treinamento físico, incluindo modalidades de exercícios aeróbios, de força e outras modalidades de exercícios após a cirurgia bariátrica. **Resultados:** Documentamos 245 estudos, após fases de triagem e elegibilidade; apenas quatro foram contados. Nenhuma alteração significativa foi observada para o SDNN: subtotal=19,74 [IC: -4,98, 44,45], p=0,12, I²=85% (qualidade de evidência muito baixa); pNN50: subtotal=13,09 [IC: -9,17, 35,35], p=0,25, I²=93% (qualidade de evidência muito baixa); RMSSD: subtotal=8,44 [IC: -3,61; 25,50], p=0,17, I²=95% (qualidade de evidência muito baixa) e; SD1: subtotal=9,36 [IC: -4,48; 23,21], p=0,19, I²=96% (qualidade de evidência muito baixa). **Conclusão:** Não conseguimos detectar efeitos significativos do exercício na VFC de repouso após cirurgia bariátrica. A baixa certeza dos resultados através da análise do nível de evidência sugere que estudos adicionais podem ser benéficos.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica; Sistema cardiovascular; Exercício; Período cardíaco; Variabilidade do batimento cardíaco.

INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser definida como um excesso de tecido adiposo que causa danos corporais. A obesidade é uma epidemia que continua a aumentar durante a modernização global (Martin et al., 2010). Geralmente é avaliado na prática clínica através do índice de massa corporal (IMC) (González-Muniesa et al., 2017). Existe uma ligação estreita entre mortalidade ou morbidade e o aumento do IMC, indicando que um IMC mais elevado está claramente relacionado com uma maior probabilidade de doença e subsequente mortalidade (Consulta de Especialistas da OMS 2004). Dados anteriores afirmaram que nos Estados Unidos da América a prevalência da obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) foi de quase 40% entre 2015 e 2016 (Hales et al., 2018). Ao considerar obesidade grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), já atingiu 7,7% entre os grupos étnicos (Flegal et al., 2005).

Foi avaliado que para cada aumento de cinco unidades no IMC (acima de 25 kg/m^2), a probabilidade de mortalidade por todas as causas aumenta em cerca de 29%, a mortalidade vascular aumenta em quase 41% e a mortalidade relacionada ao diabetes chega a 210% (Whitlock e outros, 2009).

Considerando o risco para a saúde da obesidade, a cirurgia bariátrica parecia ser uma abordagem para tratar a obesidade num pequeno grupo de pacientes elegíveis (Benaiges et al., 2015). Até agora, a literatura de investigação científica especificava a cirurgia bariátrica como a intervenção mais eficaz para melhoria das comorbilidades e perda de peso (Pories et al., 1995; Colquitt et al., 2014). No entanto, os efeitos adversos da cirurgia bariátrica incluem deficiência nutricional (Bal et al., 2012) e aumento do risco de fraturas devido à redução da densidade mineral óssea (Biobaku et al., 2020).

Nesse sentido, são necessárias estratégias clínicas para manter um estado de saúde considerável após a cirurgia bariátrica para melhorar a qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida (Gilmartin et al., 2016). O exercício é uma intervenção não farmacológica e barata que melhora o estado de saúde em inúmeras situações, incluindo pacientes com câncer de mama (Aydin et al., 2021), adolescentes com escoliose idiopática leve e moderada (Rrecaj-Malaj et al., 2020) e depressão psicológica (Ali et al., 2021).

Pensando nisso, e com o objetivo de monitorar o estado de saúde dos sujeitos, tem sido utilizada a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é a medida da oscilação dos batimentos cardíacos e estima a função do sistema nervoso autônomo (Vanderlei et al., 2009). Foram demonstradas informações clínicas relevantes sobre o estado de saúde (D'Angelo et al., 2023; Kloter et al., 2018; Mazzeo et al., 2011). Assim, sua utilização para avaliação da

qualidade de vida nos ajuda a compreender melhor o estado de saúde dos pacientes.

Com base nos resultados acima, levantamos as seguintes questões: Existem evidências clínicas sobre os efeitos do exercício na VFC em pacientes pós-cirurgia bariátrica? Podemos recomendar intervenção com exercícios para pacientes de cirurgia bariátrica para melhorar a VFC? Portanto, este estudo estimou o efeito do exercício na VFC em pacientes pós-cirurgia bariátrica, concluído por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

MÉTODOS

Cadastro

A revisão foi relatada de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Página et al., 2021) e está cadastrada na base de dados PROSPERO (CRD42023473219).

Estratégia de busca e seleção de estudos

As buscas foram realizadas via bases de dados EMBASE, MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine), Scopus e Web of Science com envio das palavras-chave “Grampeamento do Estômago” OU “Procedimento Cirúrgico Bariátrico” OU “Cirurgia Bariátrica” E “Exercício” OU “Atividade Física” OU “Exercício Físico” OU “Treinamento Físico” OU “Exercício Isométrico” OU “Exercício Aeróbico” E “Sistema Nervoso Autônomo” OU “Sistema Nervoso Vegetativo” OU “Sistema Nervoso Visceral” OU “Variabilidade da frequência cardíaca” OU “Período cardíaco”.

Todos os artigos foram exportados para o programa Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Qatar) para eliminar duplicatas. Os estudos foram exibidos no programa Rayyan através da leitura do título e do resumo. A fase de adequação foi preenchida por dois revisores independentes lendo seus artigos inteiros. Mais um revisor foi convidado a tomar uma decisão caso houvesse desacordo em relação a um estudo específico.

Critério de eleição

Os estudos originaram-se de periódicos revisados por pares, publicados desde o início da base de dados até Setembro de 2023. Os critérios de inclusão e exclusão foram compatíveis

com os elementos PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados e Desenho do Estudo), incluindo:

1. (P) Pacientes pós-cirurgia bariátrica maiores de 18 anos;
2. (I) O grupo intervenção deve ser submetido a um protocolo de treinamento físico, incluindo modalidades de exercícios aeróbios, de força e outras modalidades de exercícios após a cirurgia bariátrica.
3. (C) Para grupos de comparação, incluímos estudos que avaliaram indivíduos que não foram submetidos a exercício ou referências que compararam os pacientes versus eles próprios;
4. (O) O desecho de interesse é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC);
5. (S) Incluímos ensaios clínicos randomizados (ECR) não cegos, simples ou duplo-cegos. Esta investigação limitou-se a artigos publicados em revistas especializadas e escritos em inglês. Foram excluídos artigos de congressos, dissertações de mestrado, dissertações de doutorado, estudos descritivos, estudos de caso, editoriais e revisões.

Extração de dados

Dados relativos ao autor, desenho do estudo, características dos participantes do estudo, intervenção e protocolos de exercícios dos respectivos foram extraídos de estudos primários e apresentado na Tabela. Em casos de dados ausentes foi solicitado aos autores do estudo correspondente. Esta etapa foi finalizada de forma independente por dois revisores. Quando o correspondente do autor não respondeu, o Web Plot Digitizer® foi aplicado para extrair os dados apresentados em gráficos. Os dados de VFC foram representados como média e desvio padrão (DP). Valores apresentando “erro padrão” ou “intervalos de confiança” (IC) nos estudos foram convertidos para desvio-padrão.

Avaliação do risco de viés

A análise de viés foi formada por ferramentas de Risco de Viés originadas na organização Cochrane (Sterne et al., 2019) via programa Review Manager (RevMan 5.4.1). O risco de viés é uma ferramenta baseada nos domínios. Sua avaliação foi dividida em seis áreas: “Processo de randomização”, “Desvios das intervenções pretendidas”, “Dados de resultados faltantes”, “Medição do resultado”, “Seleção dos resultados relatados” e “Viés geral”. Três respostas eram possíveis: baixo risco, algumas preocupações e alto risco. Nossas suposições foram baseadas na tabela desenvolvida por (Sterne et al., 2019): “Julgamento dos revisores e

critérios de julgamento”. Um pesquisador adicional foi consultado se houvesse alguma discrepância em seus julgamentos.

Os avaliadores do Risco de Viés foram treinados com sessões apropriadas (THBB, VEV, AAP e RDR).

GRADE (Nível de Evidência)

Aplicamos o Grupo de Trabalho de Graus de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE) (Grupo de Trabalho GRADE, 2004) para medir a certeza das evidências. Esta análise compreendeu o desenho do estudo de ensaios randomizados (forte evidência). Da mesma forma, consideramos a qualidade do estudo (métodos detalhados e execução do estudo) e as limitações na análise da força da evidência (Meador et al, 2014). Concluimos o GRADEpro GDT v4® (McMaster University, Ontário, Canadá) para elaborar o resumo da tabela de resultados.

Análise Qualitativa (Revisão Sistemática)

Uma síntese narrativa foi executada para descrever dados detalhados sobre como cada estudo foi concluído. Os detalhes de cada estudo foram introduzidas em textos e tabelas. Os resultados da análise qualitativa individual por estudo foi realizado estudando os parâmetros da VFC após intervenção ou entre controle e intervenção.

Análise Quantitativa (Meta-Análise)

Após selecionar todas as referências, estimou-se a possibilidade de meta-análise. Em uma situação positiva, apresentamos os valores de VFC. As informações necessárias para construir a meta-análise foi o período pré e pós-intervenção. Assumimos o critério de extrair todos os dados oferecidos entre protocolosno pré e pós-intervenção.

A heterogeneidade foi considerada pelo valor do I^2 . Interpretamos alta heterogeneidade para $I^2 < 50\%$, moderada para I^2 entre 50% e 75% e baixa para $I^2 > 75\%$ (Higgins et al., 2002; Higgins et al., 2003). Para os valores de “IC 95%” e “Teste para tamanho do efeito global”, foram assumidas diferenças significativas para $p < 0,05$ (ou, $< 5\%$). Se os estudos não fornecessem valores de dispersão de mudança, como DP, intervalos de confiança de 95%, erros padrão ou valores de p, os SDs faltantes das mudanças eram computados. Os resultados da

meta-análise foram expressos em diferença de média ponderada (DM), IC 95% e valor de $p < 0,05$ (ou $<5\%$) foi considerado estatisticamente significativo para a DM geral do grupo intervenção em comparação ao grupo controle. Os resultados foram apresentados como forest plot. Executamos um modelo de efeito aleatório por ser uma técnica mais conservadora que permite que a heterogeneidade do estudo se desvie além do acaso, fornecendo resultados generalizáveis adicionais (de Lima et al, 2018). Todos os dados foram formados utilizando o programa Review Manager (RevMan 5.4.1).

RESULTADOS

Descrição dos estudos

Foram reconhecidas 245 referências por meio de buscas nas bases de dados indicadas. Após desconsiderar as duplicatas ($n = 155$), 90 publicações foram selecionadas para inclusão. Dentre os estudos citados, 83 registros foram omitidos após revisão do título ou resumo e um estudo não foi recuperado. Três estudos foram excluídos por serem resumos apresentados em Congresso.

Os três artigos restantes foram designados para leitura de texto completo, avaliação de risco de viés, força de evidência e análise qualitativa (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Ricci et al., 2020; Belzile et al., 2020; Belzile et al., 2022). As características do estudo incluídas estão ilustradas na Tabela 1. Todas as referências (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Ricci et al., 2020; Belzile et al., 2022) foram selecionadas para a análise quantitativa (meta-análise). O método de busca e as fases de seleção seguiram o fluxograma do protocolo PRISMA exemplificado na Figura 1.

Os estudos contidos nesta revisão foram publicados entre 2011 e 2022 (Tabela 1). Três estudos originaram-se do Brasil (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Ricci et al., 2020) e um do Canadá (Belzile et al., 2022). Três estudos foram apresentados como ensaios randomizados e controlados (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Belzile et al., 2022) e um estudo como ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (Ricci et al., 2020).

Castello et al., (2011) incluíram mulheres obesas mórbidas com índice de massa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, Castello et al., (2013) também investigaram mulheres obesas mórbidas (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$), Ricci et al., (2020) inspecionaram homens e mulheres obesos (IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$) e Belzile et al., (2022) investigaram apenas mulheres gravemente obesas (IMC

$\geq 40 \text{ kg/m}^2$). A média de idade foi semelhante entre as referências: 20 a 45 anos: Grupo treinamento: 38 ± 4 anos vs. Controle: 36 ± 4 anos (Castello et al., 2011); 20 a 45 anos: Grupo treinamento: 32 ± 4 anos vs. Controle: 31 ± 2 anos (Castello-Simões et al., 2013); 18 a 50 anos: Grupo treinamento: 40,7 anos (36,2–45,4) vs. Controle: 37,6 anos (32,4–42,8) (Ricci et al., 2020) e; Grupo treinamento: $41,6 \pm 11,6$ anos vs. Controle: $42,3 \pm 10,8$ anos (Belzile et al., 2022).

Quanto aos critérios de exclusão, Castello et al., (2011) excluíram pacientes com doenças neurológicas ou ortopédicas que os impedissem de realizar programa de exercícios, marca-passo implantado, disfunção crônica do ritmo cardíaco, infarto do miocárdio, angina instável, arritmias agudas significativas, valvopatias, hipertensão não controlada, história prévia de doença cardíaca, diabetes mellitus não controlada, doença pulmonar obstrutiva crônica, cirurgia associada, pós-menopausa, tratamento com betabloqueadores e envolvimento atual em programa de exercícios regulares.

Castello-Simões et al., (2013) excluíram pacientes com distúrbios neurológicos ou ortopédicos, arritmias cardíacas, alterações de ECG, história prévia de doença cardíaca, hipertensão não controlada, diabetes mellitus não controlada, doença pulmonar obstrutiva crônica, farmacoterapia β -bloqueadora, pós-menopausa e atualmente participando de um programa regular de exercícios.

Ricci et al., (2020) excluíram indivíduos com distúrbios neurológicos ou ortopédicos que os evitassem realizar o programa de exercícios físicos, marca-passo implantado ou qualquer prótese metálica, questionário de atividade física Baecke (Florindo et al., 2003) pontuação maior que 8, histórico médico de doenças cardíacas, diabetes mellitus não controlada e/ou dependente de insulina, hipertensão não controlada, tratamento com betabloqueadores, contraindicações para teste de exercício cardiopulmonar, doenças respiratórias, arteriopatia distal, hipersensibilidade à eletroestimulação, disfunções inflamatórias, hepáticas e renais, neuropatia diabética, déficit cognitivo, dificuldade de compreensão e/ou falta de adesão aos procedimentos do estudo, uso de drogas ilícitas e mulheres grávidas ou na pós-menopausa.

Belzile et al., (2022) excluíram pacientes que realizaram cirurgia bariátrica anteriormente, indivíduos que concordaram com o procedimento de vagotomia, indivíduos que estavam tomando medicamentos para perda de peso três meses antes dos experimentos e pacientes com marca-passo implantado.

No que diz respeito às intervenções, as sessões conduzidas por Castello et al., (2011) persistiram por uma hora em dias alternados: três vezes por semana, durante 12 semanas (36 sessões no total). Cada sessão foi composta por cinco minutos iniciais de alongamento de membros superiores e inferiores (isquiotibiais, quadríceps, panturrilhas, ombros) e respiração

diafragmática e consciência da postura correta diante de um espelho em pé e sentado, cinco minutos de aquecimento em uma esteira a 3 km/h por 40 minutos em velocidade e inclinação variando de acordo com a FC. 40 min foram divididos em quatro etapas de 10 min cada:

- 1 - Intensidade do exercício (50% do pico da FC),
- 2 - 60% do pico de FC,
- 3 - 70% da FC de pico e,
- 4 - Manutenção de 70% da FC pico.

A seguir, os sujeitos foram submetidos a um minuto de recuperação a 3 km/h e 10 minutos do mesmo alongamento inicial e respiração diafragmática.

As sessões conduzidas por Castello-Simões et al., (2013) foram realizadas com duração de uma hora em dias alternados: três vezes por semana, durante 12 semanas, (36 sessões no total). Cada sessão envolveu cinco minutos iniciais de alongamento de membros superiores e inferiores (isquiotibiais, quadríceps, panturrilhas, ombros) e respiração diafragmática e consciência da postura adequada diante de um espelho, cinco minutos de aquecimento em esteira a 3 km/h, 40 min de exercício em esteira com velocidade e inclinação ampliando de acordo com a FC. Os 40 min foram divididos em quatro etapas de 10 min cada:

- 1 – Intensidade do exercício (50% do pico da FC),
- 2 - 60% do pico de FC,
- 3 - 70% do pico de FC, e,
- 4 - Manutenção do pico de FC em 70%.

Em seguida os pacientes foram submetidos a um minuto de recuperação a 3 km/h e 10 minutos do mesmo alongamento inicial e respiração diafragmática.

O protocolo de treinamento liderado por Ricci et al., (2020) consistiu em 30 sessões, cinco vezes por semana, completadas durante 6 semanas. O protocolo de eletromioestimulação de corpo inteiro foi realizado com um eletromioestimulador. A intensidade da corrente elétrica foi indicada para cada local e modificada gradativamente ao longo de uma sessão de treinamento individual ou de uma sessão para outra para otimizar a intensidade da estimulação. Os exercícios dinâmicos foram realizados concomitantemente à corrente elétrica; foi realizada sem nenhuma carga na posição ortostática, no que diz respeito à contração efetiva. Os exercícios foram combinados para gerar dez tipos de movimentos diferentes: agachamento, flexão de tronco, exercícios de membros superiores e contração isométrica do abdômen. A escala de Borg foi necessária para manter uma intensidade de exercício adequada e tolerável durante todas as sessões de treinamento. Caso fosse relatada dor, a intensidade era readaptada.

O treinamento físico conduzido por Belzile et al., (2022) foi realizado três dias/semana

durante 12 semanas, três meses após a cirurgia bariátrica. O treinamento foi separado em:

1- 35 minutos de exercício aeróbio moderado a forte (60–75% - reserva de frequência cardíaca) e

2 a 25 minutos de exercícios resistidos. Cargas não foram fornecidas.

Análise qualitativa

Castello et al., (2011) afirmaram que o treinamento físico aeróbio melhorou a VFC em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica. Os índices de VFC SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, SD1 e SD2 aumentaram significativamente após um programa de exercícios aeróbios de 12 semanas no grupo de treinamento, enquanto nenhuma mudança significativa foi demonstrada no grupo de controle. Além disso, os índices de VFC pós-treino (SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, SD1 e SD2) foram maiores no grupo de treinamento em comparação ao grupo controle. A VFC foi analisada quatro semanas após a cirurgia bariátrica.

Segundo Castello-Simões et al. (2013), a VFC melhorou após um protocolo de treinamento aeróbio de 12 semanas em mulheres submetidas à cirurgia bariátrica. Então, os autores detectaram que os índices RMSSD e SD1 aumentaram após o programa de exercícios no grupo de treinamento, enquanto nenhuma mudança significativa foi relatada no grupo controle. O SD1 pós-exercício foi significativamente maior no grupo de treinamento em comparação ao grupo controle. A VFC foi estudada de forma semelhante quatro semanas após a cirurgia bariátrica.

Além disso, o estudo de Belzile et al., (2022) descreveu que todos os índices no domínio do tempo (SDNN, SDANN, pNN50 e RMSSD) melhoraram significativamente no grupo submetido ao exercício.

Da mesma forma, Ricci et al. (2020) não conseguiram localizar um resultado significativo do exercício de eletromioestimulação de corpo inteiro na VFC linear em pacientes de cirurgia bariátrica. Os índices RMSSD, RRTri, LF (nu), HF (nu), SD1 e SD2 não foram alterados entre os exercícios pré e pós-treinamento no grupo de treinamento. No entanto, os índices de VFC RMSSD, RRTri, SD1 e SD2 foram significativamente aumentados no grupo controle. Ao estudar a VFC não linear, os autores reconheceram que a entropia aproximada e a entropia da amostra aumentaram, enquanto a entropia de Shannon diminuiu após o treinamento físico no grupo de treinamento, apesar de não terem sido detectadas alterações significativas no grupo de controle. Os pacientes foram avaliados sete semanas após a cirurgia bariátrica.

Análise do risco de viés

O risco de viés nos quatro estudos detalhados não foi semelhante. O risco de viés está resumido na Figura 2.

Processo de randomização

Todos os estudos (100%) esclareceram eventos para confecção da sequência de randomização de alocação. A sequência de alocação ficou oculta até que os participantes fossem inscritos e atribuídos às suas intervenções.

Desvios das intervenções pretendidas

Nos quatro estudos, todos os participantes (100%) estavam conscientes da intervenção que lhes foi atribuída durante todo o ensaio, uma vez que era impossível ocultar a intervenção do exercício. Não houve evidência de que a intervenção pretendida surgiu devido ao ambiente do ensaio e uma análise apropriada foi utilizada para estimar o efeito da atribuição à intervenção.

Dados de resultados ausentes

Todas as referências (100%) esclareceram que os dados dos resultados não estavam ligados ao contexto do ensaio. Nenhuma referência (0%) esclareceu que os dados estavam disponíveis para todos, ou quase todos (pelo menos 95%), participantes randomizados. Em três referências a perda amostral baseou-se em pacientes que recusaram continuar, não estando vinculada ao seu estado de saúde.

Medição do resultado

A medição da VFC foi adequada em três estudos (100%). A medição das consequências não variou entre os grupos de intervenção nas três referências (100%). Os avaliadores dos resultados estavam conscientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo nas três referências (100%).

Seleção do resultado relatado

Ao longo de todos os três estudos (100%), os dados que formaram o resultado estavam de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi confirmado antes que os dados não cegos dos resultados estivessem disponíveis para análise.

Viés geral

Considerando todos os itens o resultado final foi de alto risco de viés para as três referências (100%).

Análise quantitativa

Para os resultados SD1 e RMSSD, executamos um modelo de efeito aleatório e diferença média (MD) para quantificar seus tamanhos de efeito. A dimensão losango negro caracteriza o IC 95% (Figuras 3, 4 e 5). Um tamanho de efeito negativo indica valores atualizados no grupo de intervenção em comparação com o controle (sem exercício).

SD1

Em relação ao SD1, não foi identificada alteração significativa para este índice de VFC. No “Teste para efeito global” revelamos subtotal=9,36 ms (IC95%: -4,48; 23,21), $p=0,19$ e heterogeneidade=96% (Figura 3). No subgrupo “treinamento físico aeróbio sem estimulação adicional”, não houve alterações significativas no “teste para efeito global”: subtotal = 16,51 ms (IC 95%: -3,58; 36,59), $p = 0,11$ e heterogeneidade de 97% (Figura 4). A qualidade da evidência para este resultado foi muito baixa (Tabela 2).

RMSSD

Observamos que nenhuma mudança significativa foi reconhecida para o RMSSD. No “Teste para efeito global” revelamos subtotal=8,44 ms [IC95%: -3,61; 20,50], $p=0,17$ e heterogeneidade=95% (Figura 5). No subgrupo “treinamento físico aeróbio sem estimulação adicional” não houve desvios significativos no “teste para efeito global”: subtotal = 13,53 ms (IC 95%: -1,94; 28,99), $p = 0,09$ e heterogeneidade de 97% (Figura 6). A qualidade da evidência para este resultado foi muito baixa (Tabela 2).

pNN50

Em relação ao índice pNN50, não observamos alteração significativa. No “Teste para efeito global” revelamos subtotal=13,09 ms [IC95%: -9,17; 35,35], $p=0,25$ e heterogeneidade=93% (Figura 7). A qualidade da evidência para este resultado foi muito baixa (Tabela 2).

SDNN

Em relação ao SDNN, não revelamos nenhuma alteração significativa. No “Teste para efeito global” revelamos subtotal = 19,74 ms [IC95%: -4,98, 44,45], $p = 0,17$ e heterogeneidade = 85% (Figura 8). A qualidade da evidência para este resultado foi muito baixa (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática foi iniciada para avaliar os efeitos do exercício na VFC em pacientes após cirurgia bariátrica. Como principais conclusões, relatamos que:

- (1) De acordo com a meta-análise, não foi reconhecido nenhum efeito significativo do exercício na VFC;
- (2) A avaliação da qualidade de evidência para SDNN, pNN50, SD1 e RMSSD apresentou certeza muito baixa e;
- (3) A avaliação do risco de viés enfatizou as preocupações relativas ao cegamento e a outros vieses.

Os efeitos da cirurgia bariátrica na VFC foram recentemente revisados pelo nosso grupo (Benjamim et al., 2021). As 14 referências selecionadas no estudo citado permitiram indicar que a cirurgia bariátrica melhora a VFC. Considerando que as citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo excesso de tecido adiposo induzem maior atividade simpática, levando ao comprometimento da VFC (Downs et al., 1998; Sajadieh et al., 2004; Cooper et al., 2015), a teoria é que a redução de citocinas devido a diminuições no tecido adiposo aumentam a atividade do sistema parassimpático e, como resultado, a VFC.

Nessa situação, estudos anteriores afirmaram que o treinamento físico proporciona efeitos vantajosos na cirurgia bariátrica (Bellicha et al., 2021; Oppert et al., 2018; Daniels et al., 2018). O treinamento resistido combinado à suplementação proteica em pacientes após cirurgia bariátrica melhorou a atividade física e a aptidão cardiorrespiratória, reduzindo o risco cardiovascular e metabólico. Oppert et al., (2018) sucumbiram aos exercícios físicos seis semanas após a cirurgia bariátrica. O programa de treinamento físico foi baseado em abdominais, extensão de pernas, leg press, tração vertical, pressão torácica e rosca direta de bíceps. Cada exercício foi repetido em quatro séries de 8 a 12 repetições. A intensidade do exercício começou com oito repetições a 50% de uma repetição máxima. As repetições aumentaram de 8 para 9 e para 12 e as cargas de peso aumentaram de 50% para 65% e para 75% de uma repetição máxima. Os períodos de descanso entre as séries de repetições foram de aproximadamente 60 segundos.

A revisão publicada por Bellicha et al., (2021) mostrou que programas de exercícios após a cirurgia bariátrica melhoram a força muscular e a aptidão cardiorrespiratória. O seu estudo sugeriu de forma semelhante que a intervenção com exercício é capaz de diminuir a perda óssea e prevenir a recuperação do peso após a cirurgia, o que é relevante para o aumento da qualidade de vida (Papadopoulou et al., 2021). Juntos, esperávamos que uma revisão sistemática com meta-análise pudesse revelar benefícios significativos do exercício na VFC após cirurgia bariátrica.

Mesmo assim, nossa análise quantitativa não conseguiu detectar um impacto positivo significativo do exercício no pós-cirurgia bariátrica. O sistema utilizado pelas referências selecionadas (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Ricci et al., 2020; Belzile et al., 2022) permitiu-nos completar a meta-análise para SDNN, pNN50, Índices de VFC RMSSD e SD1, que fornecem informações afiliadas à estimativa da influência parassimpática nas oscilações da frequência cardíaca (pNN50, RMSSD e SD1) e no controle global da frequência cardíaca (SDNN) (Vanderlei et al., 2009).

Para os índices RMSSD e SD1, separamos as medidas em “Exercício”, incluindo exercício aeróbio e eletromioestimulação de corpo inteiro associado ao exercício dinâmico e “treinamento de exercício aeróbio sem estimulação adicional”, excluindo eletromioestimulação de corpo inteiro associada ao exercício dinâmico. No que diz respeito ao índice RMSSD, no subgrupo “Exercício”, os grupos de intervenção com exercício mantiveram um MD médio = 10,56 ms (IC 95%: -9,44; 30,55) superior ao grupo de controle após o período de intervenção com exercício ($p = 0,3$). O subgrupo “treinamento físico aeróbio sem estimulação adicional” apresentou 19,5 ms (IC 95%: -15,39, 54,38) maior que o grupo controle após o período do programa de exercícios ($p = 0,27$).

Em relação ao resultado do SD1, no subgrupo “Exercício”, os grupos de intervenção com exercício mantiveram um MD médio = 9,36 ms (IC 95%: -4,48-23,21) superior ao grupo controle após o período de intervenção com exercício ($p=0,19$). No subgrupo “treinamento físico aeróbio sem estimulação adicional”, os grupos de intervenção com exercícios mantiveram um MD médio = 16,51 ms (IC 95%: -3,58; 36,59) maior que o grupo controle após o período de intervenção do programa ($p = 0,11$).

Em relação ao SDNN e ao pNN50, não houve necessidade de investigar um subgrupo, pois todas as três referências realizaram exercício aeróbio como intervenção (Belzile et al., 2022; Castello et al., 2011; Castelo-Simões et al., 2013). Ao avaliar o índice SDNN, os grupos de intervenção com exercício mantiveram um MD médio = 19,74 ms (IC 95%: -4,98; 44,45) maior que o grupo controle após o período de intervenção com exercício ($p=0,12$). Na análise

do pNN50, detectamos uma média de 13,09 ms (IC 95%: -9,17, 35,35) maior que o grupo controle após o período do programa de exercícios ($p=0,25$).

Com base nos dados acima mencionados, sugerimos que não há evidências sólidas de que o exercício melhore a VFC em repouso após cirurgia bariátrica em pacientes obesos.

Alternativamente, inicialmente supusemos que o grupo de exercício apresentaria valores de VFC significativamente mais elevados após o período de intervenção em comparação com os grupos de controle. Mas, embora duas referências (Castello et al, 2011, Castello-Simões et al., 2013) tenham exibido efeito positivo significativo do exercício na VFC após cirurgia bariátrica, nenhuma diferença significativa foi observada na meta-análise. Isto é possível como resultado da grande diferença na VFC de repouso entre os três estudos. Entendemos que a discrepância entre os dados de Castello et al (2011) vs. Castello-Simões et al (2023) em relação aos índices RMSSD e SD1 em repouso teve um efeito crítico na meta-análise.

Vale ressaltar que um estudo anterior levantou evidências sólidas indicando homologia entre RMSSD e SD1 (Ciccone et al., 2017). Foi estabelecido através de métodos empíricos e matemáticos que RMSSD e SD1 fornecem métricas idênticas. O principal receio é que o uso inadequado de ambos os índices possa afetar a interpretação da VFC, uma vez que poderia fornecer dados redundantes.

Neste contexto, dados inesperados relatados por Ricci et al., (2020) indicaram que a VFC estava aumentada no grupo sham. Consistente com seus resultados, os índices RMSSD, índice triangular (RRTri), índices SD1 e SD2 foram maiores após a intervenção simulada em comparação com o valor basal, enquanto nenhuma mudança significativa foi reconhecida entre a VFC basal vs. VFC após intervenção no grupo experimental em relação a todos os índices lineares de VFC. Isso pode ser elucidado, uma vez que o grupo sham também realizou exercícios dinâmicos (agachamento, flexão de tronco, exercícios de membros superiores e contração isométrica do abdômen) (André et al., 2018), o que pode ter influenciado a VFC de repouso.

As quatro referências selecionadas (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Ricci et al., 2020; Belzile et al., 2022) não sinalizaram problemas quanto aos eventos para geração da sequência de randomização de alocação. A descrição metodológica desses estudos indicou que a sequência de alocação ficou oculta até que os participantes fossem inscritos e designados para suas intervenções. Ainda assim, um fato pertinente que a nossa revisão destacou foi que os pacientes e os avaliadores dos resultados estavam conscientes da intervenção que lhes foi atribuída durante todo o ensaio, uma vez que era impossível cegar a intervenção do exercício. Em contraste, não reconhecemos nenhuma indicação de que a

intervenção pretendida tenha surgido devido ao contexto do ensaio e uma análise apropriada foi necessária para estimar a atribuição ao efeito da intervenção. Além disso, a perda amostral nas quatro referências foi atribuível aos pacientes que se recusaram a continuar, não estando relacionada ao seu estado de saúde atual.

Nossa análise enfatizou diversas preocupações: os níveis de análise de evidência alcançados através do GRADE indicaram uma certeza muito baixa para todos os índices de VFC avaliados na meta-análise (RMSSD, SDNN, SD1 e pNN50). Isto ocorreu devido à alta heterogeneidade, grande IC de 95% e alto risco de viés em pelo menos uma referência. A intervenção com exercícios começou um mês após a cirurgia bariátrica em três referências (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Ricci et al., 2020) enquanto começou três meses após a cirurgia bariátrica em um estudo (Belzile et al., 2020), pode ter prejudicado a padronização da intervenção na interpretação da meta-análise.

Outra questão a ser enfatizada é a intensidade do exercício, que se estendeu entre 60-75% nos protocolos de exercícios aeróbios (Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., 2013; Belzile et al., 2022) enquanto cargas para o treinamento de exercícios resistidos não foi fornecido em Belzile et al., (2022) e Ricci et al., (2020) realizaram exercícios dinâmicos sem cargas na posição ortostática. Além disso, a análise da VFC foi resultante de um período de 24 horas em Belzile et al., (2022), mas Castello et al., 2011; Castello-Simões et al., (2013) e Ricci et al., (2020) avaliaram a VFC através de um tempo menor, inferior a uma hora.

Concluindo, nossa revisão sistemática com meta-análise não encontrou efeitos significativos do exercício na VFC de repouso após cirurgia bariátrica. Além disso, nenhuma decisão pode ser tomada devido à baixa certeza dos resultados através da análise do nível de evidência. Portanto, recomendamos mais estudos de com maior rigor no método.

REFERÊNCIAS

ALI, A.; TABASSUM, D.; BAIG, S.S.; MOYLE, B.; REDGRAVE, J.; NICHOLS, S.; MCGREGOR, G.; EVANS, K.; TOTTON, N.; COOPER, C.; MAJID, A. Efeito das intervenções de exercício na qualidade de vida relacionada à saúde após acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório: Uma revisão sistemática e meta-análise. *AVC*. 2021 julho;52(7):2445-2455. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032979.

ANDRÉ, L.D.; BASSO-VANELLI, R.P.; DI THOMMAZO-LUPORINI, L. et al. Efeitos funcionais e sistêmicos da estimulação elétrica de corpo inteiro após cirurgia bariátrica: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado. **Ensaio**. 2018:1–10.

AYDIN, M.; KOSE, E.; ODABAS, I.; MERIC BINGUL, B.; DEMIRCI, D.; AYDIN, Z. O efeito do exercício na qualidade de vida e nos níveis de depressão de pacientes com câncer de mama. **Câncer Asiático Pac J Anterior**. 1º de março de 2021;22(3):725-732. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.3.725.

BAL, B.S.; FINELLI, F.C.; SHOPE, T.R.; KOCH, T.R. Deficiências nutricionais após cirurgia bariátrica. **Nat Rev Endocrinol**. Setembro de 2012;8(9):544-56. doi: 10.1038/nrendo.2012.48.

BELLICHA, A.; VAN BAAK, M.A.; BATTISTA, F.; BEAULIEU, K.; BLUNDELL, J.E.; BUSETTO, L.; CARRAÇA, E.V.; DICKER, D.; ENCANTADO, J.; ERMOLAO, A.; FARPOUR-LAMBERT, N.; PRAMONO, A.; WOODWARD, E.; OPPERT, J.M. Efeito do treinamento físico antes e depois da cirurgia bariátrica: uma revisão sistemática e meta-análise. 2021 julho;22 **Suplemento 4**:e13296. doi: 10.1111/obr.13296.

BELZILE, D.; AUCLAIR, A.; ROBERGE, J.; PICHÉ, M.E.; LEBEL, A.; PETTIGREW, M.; MARCEAU, S.; BIERTHO, L.; POIRIER, P. Variabilidade da frequência cardíaca após cirurgia bariátrica: o valor adicional do exercício. **Eur J Sport Sci**. 2023 março;23(3):415-422. doi: 10.1080/17461391.2021.2017488.

BENAIGES, D.; GODAY, A.; PEDRO-BOTET, J.; MÁ, A.; CHILLARÓN, J.J.; FLORES-LE ROUX, J.A. Cirurgia bariátrica: para quem e quando? *Minerva Endocrinol*. junho de 2015;40(2):119-28. **Epub** 2015, 10 de fevereiro.

BENJAMIM, C.J.R.; PONTES, Y.M.M.; DE SOUSA JUNIOR, F.W.; PORTO, A.A.; BUENO JÚNIOR, C.R.; SILVA, M.A.A. da, FERRO, T.C.C.; GARNER, D.M.; VALENTI, V.E. A cirurgia bariátrica melhora a modulação autonômica cardíaca avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca? Uma revisão sistemática. **Surg Obes Relat Dis**. 2021 agosto;17(8):1497-1509. doi: 10.1016/j.soard.2021.03.022.

BIOBAKU, F.; GHANIM, H.; MONTE, S.V.; CARUANA, J.A.; DANDONA, P. Cirurgia Bariátrica: Remissão da Inflamação, Benefícios Cardiometabólicos e Efeitos Adversos Comuns. **J Endocr Soc.** 4 de agosto de 2020;4(9):bvaa049. doi: 10.1210/jendso/bvaa049.

CASTELLO, V.; SIMÕES, R.P.; BASSI, D.; CATAI, A.M.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Impacto do treinamento físico aeróbio na variabilidade da frequência cardíaca e capacidade funcional em mulheres obesas após cirurgia de bypass gástrico. **Obes Surg.** Novembro de 2011;21(11):1739-49. doi: 10.1007/s11695-010-0319-4.

CASTELLO-SIMÕES, V.; POLAQUINI, R.S.; BELTRAME, T.; BASSI, D.; CATAI, A.M.; ARENA, R.; AZAMBUJA JR, N.C.; NASCIMENTO, J.N.O. do; BORGHI-SILVA, A. Efeitos do treinamento físico aeróbio na variabilidade e cinética da frequência cardíaca durante exercício submáximo após cirurgia de bypass gástrico – um ensaio clínico randomizado. **Desabilitar Reabilitação.** Fevereiro de 2013;35(4):334-42. doi: 10.3109/09638288.2012.694575

CICCONE, A.B.; SIEDLIK, J.A.; WECHT, J.M.; DECKERT, J.A.; NGUYEN, N.D.; WEIR, J.P. Lembrete: RMSSD e SD1 são métricas idênticas de variabilidade da frequência cardíaca. **Nervo Muscular.** Outubro de 2017;56(4):674-678. doi: 10.1002/mus.25573.

COLQUITT, J.L.; PICKETT, K.; LOVEMAN, E.; FRAMPTON, G.K. Cirurgia para perda de peso em adultos. **Cochrane Database Syst Rev**, 8 (2014), Artigo CD003641, 10.1002/14651858.CD003641.pub4

CONSULTA DE ESPECIALISTAS DA OMS. Índice de massa corporal apropriado para as populações asiáticas e suas implicações nas estratégias políticas e de intervenção. **Lanceta.** 10 de janeiro de 2004;363(9403):157-63. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15268-3. Errata em: **Lancet.** 13 de março de 2004;363(9412):902.

COOPER, T.M.; MCKINLEY, P.S.; SEEMAN TE, CHOO TH, LEE S, SLOAN RP. A variabilidade da frequência cardíaca prediz níveis de marcadores inflamatórios: evidências da via antiinflamatória vagal. **Cérebro comporta-se imune.** Outubro de 2015;49:94-100. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.017. Epub 2014, 22 de dezembro.

D'ANGELO, J.; RITCHIE, S.D.; ODDSON, B.; GAGNON, D.D.; MROZEWSKI, T.; LITTLE, J.; NAULT, S. Usando métodos de variabilidade da frequência cardíaca para resultados relacionados à saúde em contextos externos: uma revisão de escopo de estudos empíricos. **Int J Environ Res Saúde Pública**. 11 de janeiro de 2023;20(2):1330. doi: 10.3390/ijerph20021330.

DANIELS, P.; BURNS, R.D.; BRUSSEAU, T.A.; HALL, M.S.; DAVIDSON, L.; ADAMS, T.D.; EISENMAN, P. Efeito de um programa de treinamento de resistência randomizado de 12 semanas na força muscular, área de seção transversal e qualidade muscular em mulheres submetidas a Roux-en- Bypass gástrico. **J Ciências do Esporte**. Março de 2018;36(5):529-535. doi: 10.1080/02640414.2017.1322217.

LIMA, F.F. de; SILVA, T.F. da; NETO, M.M.; TOSCANO, L.T.; SILVA, C.S.O. da; SILVA AS. Efeito da ingestão de L-arginina na hipotensão induzida pelo exercício. *Nutr Hospital* [Internet]. 2018;35(5):1195–200. Disponível em: doi:10.20960/nh.1708

DOWNS, S.H.; BLACK, N. A viabilidade de criação de uma lista de verificação para avaliação da qualidade metodológica de estudos randomizados e não randomizados de intervenções em saúde. **J Epidemiol Saúde Comunitária**. Junho de 1998;52(6):377-84. doi: 10.1136/jech.52.6.377.

FLEGAL, K.M.; KRUSZON-MORAN, D.; CARROLL, M.D.; FRYAR, C.D.; OGDEN, C.L. Tendências da obesidade entre adultos nos Estados Unidos, 2005 a 2014. **JAMA**. 7 de junho de 2016;315(21):2284-91. doi: 10.1001/jama.2016.6458.

FLORINDO, A.A.; ROSARIO, D.O.L.M. do. Validação e reprodutibilidade do questionário Baecke para avaliação de atividade física habitual em homens adultos. **Rev Brás Med Esporte**; 2003; 9: 129–135.

GILMARTIN, J.; BATH-HEXTALL, F.; MACLEAN, J.; STANTON, W.; SOLDIN, M. Qualidade de vida entre adultos após cirurgia bariátrica e de contorno corporal: uma revisão sistemática. Sistema de banco de dados **JBIR** *Rev Implement Rep*. 2016 Nov;14(11):240-270. doi: 10.11124/JBISRIR-2016-003182.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P.; MÁRTINEZ-GONZÁLEZ, M.A.; HU, F.B.; DESPRÉS, J.P.; MATSUZAWA, Y.; LOOS, R.J.F.; MORENO, L.A.; BRAY, G.A.; MARTINEZ, J.A. Obesidade. **Nat Rev Dis Primers**. 15 de junho de 2017;3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34. PMID: 28617414.

HALES, C.M.; FRYAR, C.D.; CARROLL, M.D.; FREEDMAN, D.S.; OGDEN, C.L. Tendências na prevalência de obesidade e obesidade grave em jovens e adultos nos EUA por sexo e idade, 2007-2008 a 2015-2016. **JAMA**. 24 de abril de 2018;319(16):1723-1725. doi: 10.1001/jama.2018.3060.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G. Quantificando a heterogeneidade em uma meta-análise. **Stat Med** [Internet]. 15 de junho de 2002 [citado em 5 de outubro de 2022];21(11):1539–58. Disponível a partir de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111919/>

HIGGINS, J.P.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G. Medindo inconsistência em meta-análises. **BMJ** 2003, 327, 557–560.

KLOTTER, E.; BARRUETO, K.; KLEIN, S.D.; SCHOLKMANN, F.; WOLF, U. Variabilidade da frequência cardíaca como fator prognóstico para sobrevivência ao câncer - uma revisão sistemática. **Fisiol Frontal**. 29 de maio de 2018;9:623. doi: 10.3389/fphys.2018.00623.

MARTIN, M.; BEEKLEY, A.; KJORSTAD, R.; SEBESTA, J. Disparidades socioeconômicas na elegibilidade e acesso à cirurgia bariátrica: uma análise nacional de base populacional. **Surg Obes Relat Dis**. 2010 janeiro-fevereiro;6(1):8-15. doi: 10.1016/j.soard.2009.07.003.

MAZZEO, A.T.; LA MONACA, E.; DI LEO, R.; VITA, G.; SANTAMARIA, L.B. Variabilidade da frequência cardíaca: uma ferramenta diagnóstica e prognóstica em anestesia e terapia intensiva. **Acta Anesthesiol Scand**. Agosto de 2011;55(7):797-811. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02466.x.

MEADER, N.; KING, K.; LLEWELLYN, A.; NORMAN, G.; BROWN, J.; RODGERS, M.; MOE-BYRNE, T.; HIGGINS, J.P.; SOWDEN, A.; STEWART, G. **Uma lista de verificação projetada para ajudar na consistência e reprodutibilidade das avaliações GRADE:**

desenvolvimento e validação piloto. 2014, 24 de julho;3:82. doi: 10.1186/2046-4053-3-82. PMID: 25056145; PMCID: PMC4124503.

OPPERT, J.M.; BELLICHA, A.; RODA, C.; BOUILLOT, J.L.; TORCIVIA, A.; CLEMENT, K.; POITOU, C.; CIANGURA, C. Treinamento de resistência e suplementação de proteínas aumentam a força após cirurgia bariátrica: um ensaio clínico randomizado. **Obesidade (Silver Spring)**. 2018 novembro;26(11):1709-1720. doi: 10.1002/oby.22317.

PÁGINA, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D. et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **BMJ** [Internet]. 29 de março de 2021 [citado em 5 de outubro de 2022];372. Disponível a partir de:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>.

PAPADOPOULOU, S.K.; PAPADIMITRIOU, K.; VOULGARIDOU, G.; GEORGAKI, E.; TSOTIDOU, E.; ZANTIDOU, O.; PAPANDREOU, D. **Impacto do Exercício e da Nutrição na Osteoporose e Sarcopenia - A Incidência da Osteosarcopenia**: Uma Revisão Narrativa. *Nutrientes*. 16 de dezembro de 2021;13(12):4499. doi: 10.3390/nu13124499.

Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM, Barakat HA, deRamon RA, Israel G, Dolezal JM, et al. Quem teria pensado nisso? Uma operação prova ser a terapia mais eficaz para o diabetes mellitus com início na idade adulta. *Ann Surg*. Setembro de 1995;222(3):339-50; discussão 350-2. doi: 10.1097/00000658-199509000-00011.

RICCI, P.A.; DI THOMMAZO-LUPORINI, L.; JÜRGENSEN, S.P.; ANDRÉ, L.D.; HADDAD, G.F.; ARENA, R.; BORGHI-SILVA, A. Efeitos da eletromioestimulação de corpo inteiro associada ao exercício dinâmico na capacidade funcional e na variabilidade da frequência cardíaca após cirurgia bariátrica: um estudo randomizado, Ensaio duplo-cego e simulado. **Obes Surg**. Outubro de 2020;30(10):3862-3871. doi: 10.1007/s11695-020-04724-9

RRECAJ-MALAJ, S.; BEQAJ, S.; KRASNIQI, V.; QOROLLI, M.; TUFEKIEVSKI, A. Resultado de 24 semanas de exercícios combinados de Schroth e Pilates no ângulo de Cobb, ângulo de rotação do tronco, expansão torácica, flexibilidade e qualidade de vida em adolescentes com escoliose idiopática. **Med Sci Monit Basic Res**. 2020 13 de abril;26:e920449. doi: 10.12659/MSMBR.920449.

SAJADIEH, A.; NIELSEN, O.W.; RASMUSSEN, V.; HEIN, H.O.; ABEDINI, S.; HANSEN, J.F. O aumento da frequência cardíaca e a redução da variabilidade da frequência cardíaca estão associados à inflamação subclínica em indivíduos de meia-idade e idosos sem doença cardíaca aparente. **Eur Heart J**. março de 2004;25(5):363-70. doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.003.

STERNE, J.A.C.; SAVOVIĆ, J.; PAGE, M.J.; ELBERS, R.G.; BLENCOWE, N.S.; BOUTRON, I. et al. RoB 2: uma ferramenta revisada para avaliar risco de viés em ensaios randomizados. **BMJ**. 28 de agosto de 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

VANDERLEI, L.C.; PASTRE, C.M.; HOSHI, R.A.; CARVALHO, T.D.; GODOY, M.F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. 2009 abril-junho;24(2):205-17. doi: 10.1590/s0102-76382009000200018.

WHITLOCK, G.; LEWINGTON, S.; SHERLIKER, P. e outros. Colaboração em Estudos Prospectivos. Índice de massa corporal e mortalidade por causa específica em 900.000 adultos: análises colaborativas de 57 estudos prospectivos. **Lanceta**. 2009;373(9669):1083-1096. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.

Figura 1 – Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bases de dados e registros

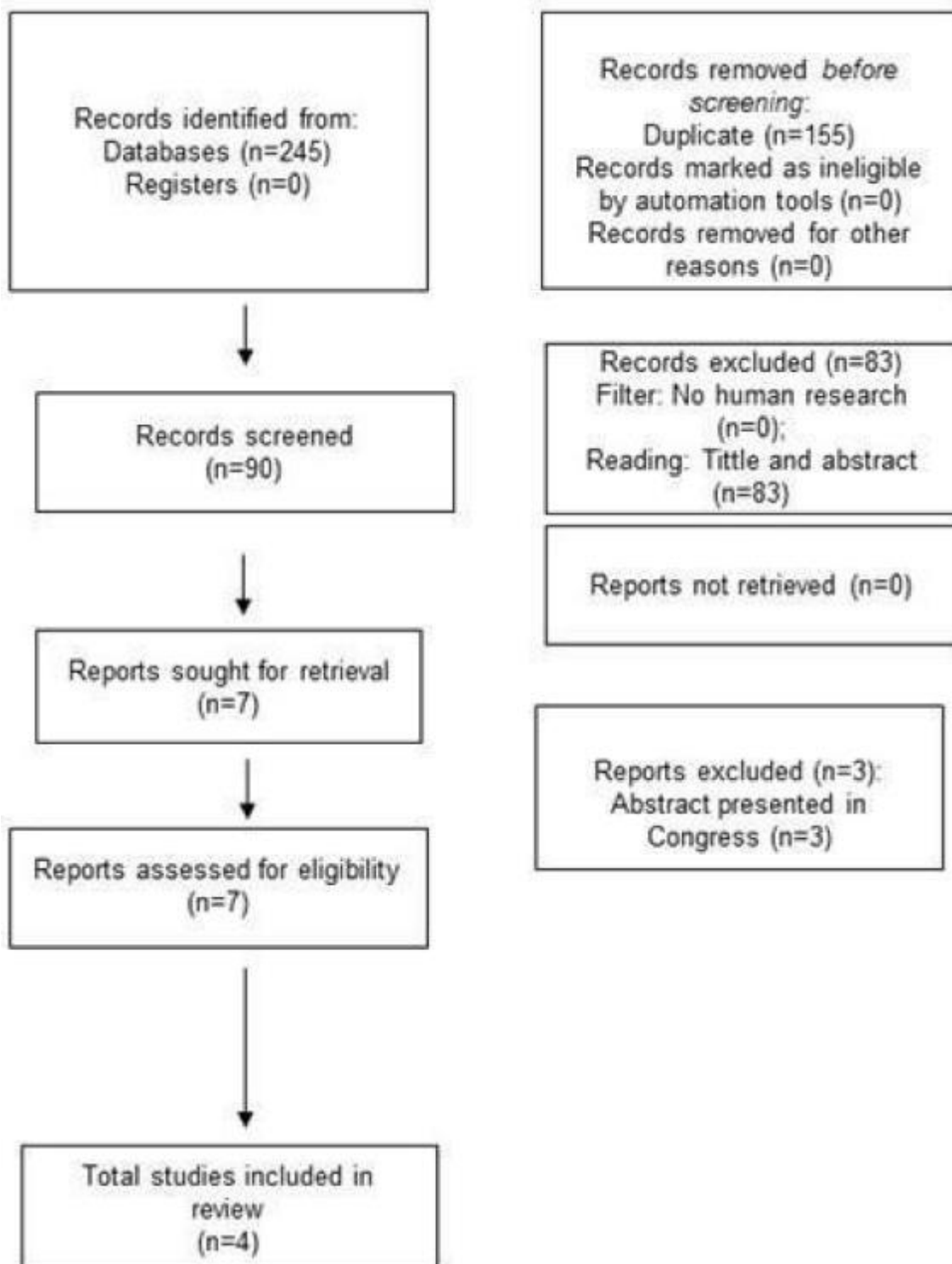


Figura 2 – Ferramenta Cochrane de risco de viés

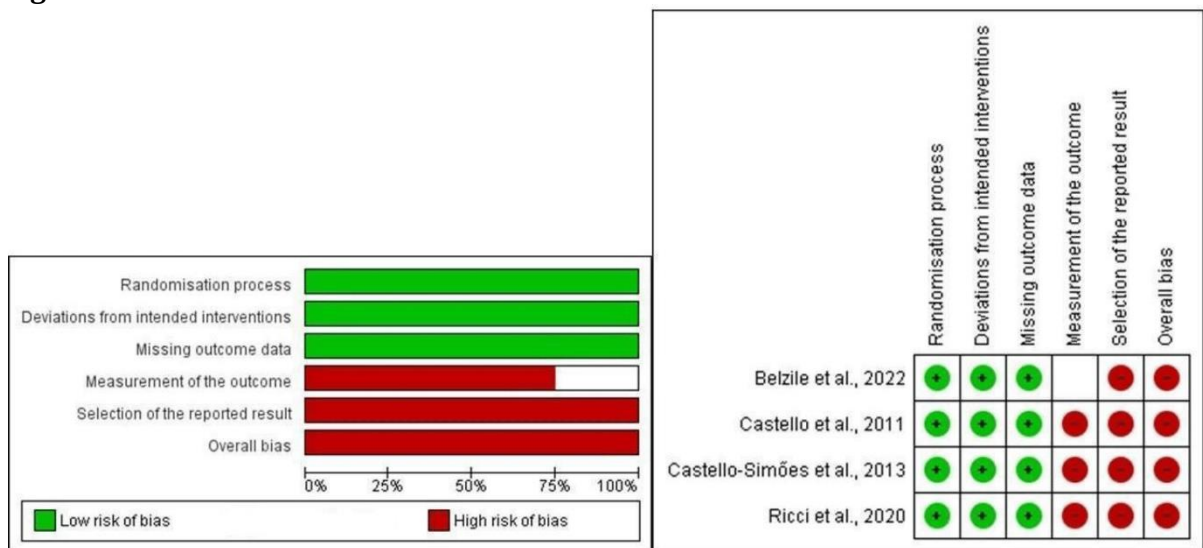


Figura 3 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice SD1 HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SD1: Variação de curto prazo dos intervalos RR

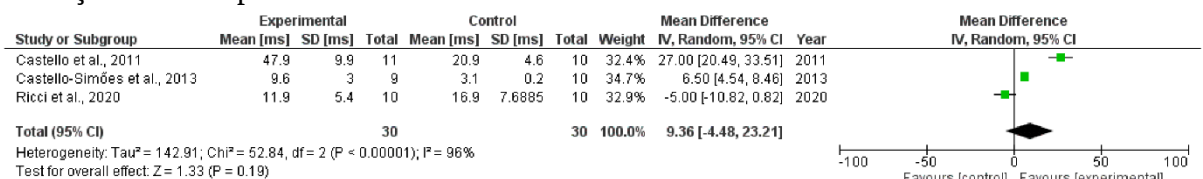


Figura 4 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice SD1 HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “treinamento de exercícios aeróbicos sem estimulação adicional”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SD1: Variação de curto prazo dos intervalos RR

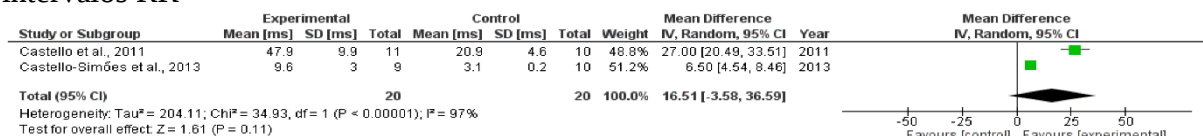


Figura 5 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice RMSSD HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: Raiz Média Quadrada das Diferenças Sucessivas

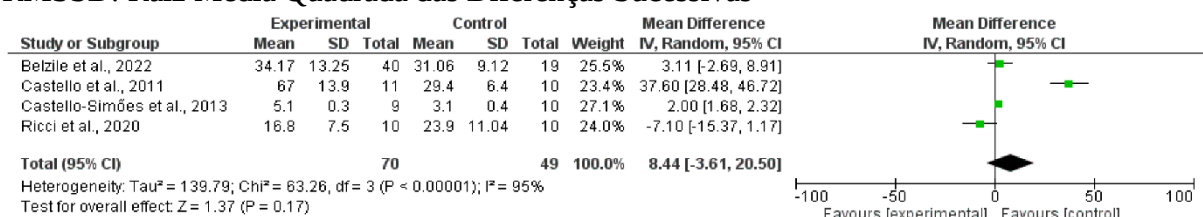


Figura 6 – Metanálise para efeitos globais apenas do exercício aeróbico no índice RMSSD HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “treinamento de exercício aeróbico sem estimulação adicional”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; RMSSD: Raiz Média Quadrada das Diferenças Sucessivas

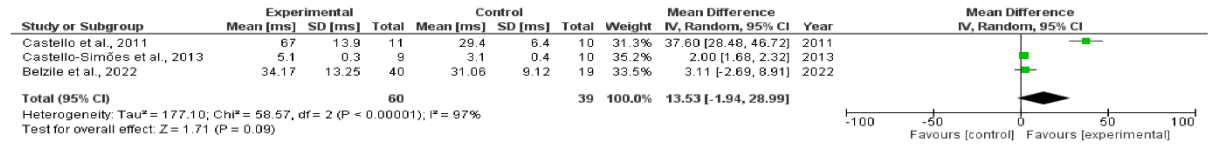


Figura 7 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice pNN50 HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; pNN50: porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms

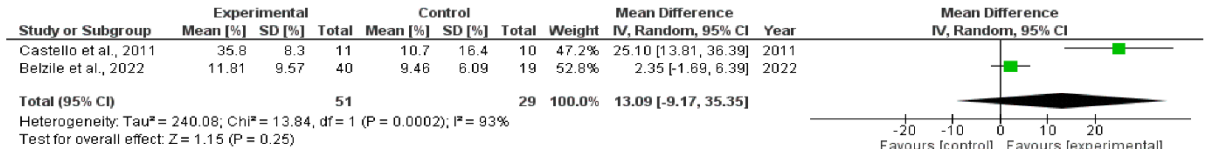


Figura 8 – Metanálise para efeitos globais do exercício no índice SDNN HRV em pacientes de cirurgia bariátrica no subgrupo “Exercício”. VFC: variabilidade da frequência cardíaca; SDNN: Desvio padrão de todos os intervalos RR normais registrados em um intervalo de tempo

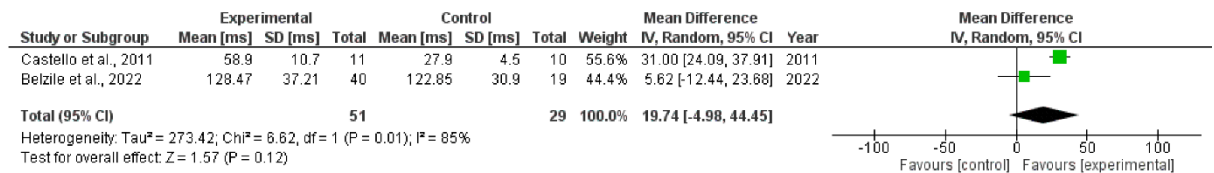


Tabela 1 – Descrição das características da população de artigos do estudo por autor e ano, amostra, idade (anos), intervenção, controle e desfechos

Author/ Years	Study Design	Sample Size	Age (Years)	Intervention Details	Control	Outcomes Measured
Castello et al., 2011 [24]	Randomized controlled trial	Obese women Training group: 38 ± 4 Control group: 11 4	Training Control: 36 ± 4	Exercise onset: 1 month after bariatric surgery. Duration: 3 days/week for 12 weeks. Protocol: 5 min stretching, 5 min warmup on a treadmill (3 km/h), 10 min at 50% of HR peak, 10 min at 60% of HR peak, 10 min at 70% of peak HR, recovery for 1 min (3 km/h), and 10 min of stretching.	Control intervention was not explained.	All HRV indexes (SDNN, RMSSD, pNN50, NN50, SD1, and SD2) improved in the training group.
Castello-Simões et al., 2013 [25]	Randomized controlled trial	Obese women Training group: 32 ± 4 Control group: 9 2	Training Control: 31 ± 2	Exercise onset: 1 month after bariatric surgery. Duration: 3 days/week for 12 weeks. Protocol: 5 min of stretching, 5 min warmup on a treadmill (3 km/h), 10 min at 50% of HR peak, 10 min at 60% of HR peak, 10 min at 70% of peak HR, recovery for 1 min (at 3 km/h), and 10 min of stretching.	The control group did not practice any physical activity.	RMSSD and SD1 HRV indices improved in the training group.
Ricci et al., 2020 [26]	Randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial	Obese women and men Training group: 40.7 (36.2–45.4) Control group: 37.6 (32.4–42.8) 10	Training Control: 37.6 (32.4–42.8)	Exercise onset: 8 days after bariatric surgery. Duration: 5 days/week for 6 weeks. Protocol: 10 different types of movements: squat, trunk flexion, exercises of upper limbs, and isometric abdomen contraction with an electromyostimulation apparatus and no load.	The sham group performed the same exercises with no electric current.	Not all HRV indexes (RMSSD, RRTri, LF, HF, SD1, SD2, ApEn, SampEn, and Shannon) were changed in the training group.
Belzile et al., 2022 [27]	Randomized controlled trial	Obese women Training group: 41.6 ± 11.6 Control group: 40 19	Training Control: 42.3 ± 10.8	Exercise onset: 3 months after bariatric surgery. Duration: 3 days/week for 12 weeks. Protocol: 35 min of exercise (60–75%–HR reserve) and 25 min of resistance exercise (loads were not provided).	Patients received general advice regarding healthy behavior and physical activity.	SDNN, SDANN, pNN50, and RMSSD indices improved in the training group.

DNN: standard deviation of normal RR intervals; SDANN: standard deviation of the mean RR calculated over a 5 min period; RMSSD: root-mean square of differences between adjacent normal RR interval; NN50: total adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms; pNN50: percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms; SD1: short-term variation in the RR intervals; SD2: long-term variation in the RR intervals; RRTri: triangular index; LF: low frequency; HF: high frequency; ApEn: approximate entropy; SampEn: sample entropy.

Tabela 2 – Análise de níveis de evidência via (Grupo de Trabalho GRADE, 2004)

No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Certainty Assessment				No. of Patients		Effect		Certainty	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Exercise	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Short-term variation in the RR intervals (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: ms; scale: from 3 to 48)												
3	Randomized trials	Very serious a,b,c,d,e	Very serious f	Serious a,b,c,d,e,f	Very serious g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed a,b,c,d,e,f	20	20	-	MD 16.51 ms higher (3.58 lower to 36.59 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Root mean square of the successive differences (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: ms; scale: from 3 to 68)												
4	Randomized trials	Very serious a,b,c,d,e,f	Very serious f	Serious a,b,c,d,e,f	Very serious g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed a,b,c,d,e,f	70	49	-	MD 8.44 ms higher (3.61 lower to 20.5 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: %; scale: from 9 to 37)												
2	Randomized trials	Very serious a,b,c,d,e,f	Very serious f	Serious b,c,d,e,f	Very serious g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed b,c,d,e,h	51	29	-	MD 13.09 ms higher (9.17 lower to 35.35 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: ms; scale: from 27 to 129)												
2	Randomized trials	Very serious a,b,c,d,e,i	Very serious i	Serious a,b,c,d,e,i	Very serious g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed a,b,c,d,e,g,i	51	29	-	MD 19.74 ms higher (4.98 lower to 44.45 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
CI: confidence interval; MD: mean difference. Explanations. ^a Allocation was not mentioned in some studies. ^b Exercise was not blinded. ^c High risk of bias in reporting bias. ^d High risk in other bias analysis. ^e Different sample size between groups. ^f High heterogeneity (<i>I</i> ² = 97%). ^g Large 95% CI. ^h High heterogeneity (<i>I</i> ² = 93%). ⁱ High heterogeneity (<i>I</i> ² = 85%).												

Conclusões

CONCLUSÕES

Conclui-se, apartir dos achados que:

1. Nossa meta-análise especificou que a paroxetina pode melhorar a VFC em pacientes com TDM. No entanto, a certeza muito baixa encontrada na análise da qualidade da evidência sugere que mais estudos com níveis de evidência mais elevados são necessários para apoiar esta suposição.

2. Nossa revisão sistemática com meta-análise não encontrou efeitos significativos do exercício na VFC de repouso após cirurgia bariátrica. Além disso, nenhuma decisão pode ser tomada devido à baixa certeza dos resultados através da análise do nível de evidência. Portanto, recomendamos mais estudos de pesquisa.

Referências

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **ABNT NBT 10520**: Informação e documentação – Citações em documentos – Apresentação. 2. ed. Rio de Janeiro: 2023.

BITENCOURT, T.H.B; OLIVEIRA, C.M. de; PORTO, A.A.; ANDRADE, D.C.; GARNER, D.M.; RAIMUNDO, R.D.; VALENTI, V.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials to Evaluate the Impact of Exercise on Heart Rate Variability Post-Bariatric Surgery. **J. Cardiovasc. Dev. Dis.** 2024, 11(8), 248; <https://doi.org/10.3390/jcdd11080248>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2014. ISBN 978-85-334-2186-8.

HAMDAN, M.W.; BREDAS, D.; ROTA, C.B.; STRACKE, M.; LIMA, N.M.; FRITZEN, C.H.; BENTO, G.C.; SILVA, L.G.; SILVA, L.F.; CAVALCANTE, I.F.M. Redução de efeitos cardiovasculares com o uso de antidepressivos: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**. Volume 5, Issue 3 (2023), page 147-163. ISSN 2674-8169.

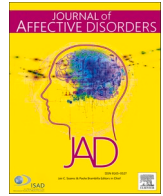
HENNISSEN, L.; BAKKER, M.J.; BANASCHEWSKI, T.; CARUCCI, S.; COGHILL, D.; DANCKAERTS, M.; DITTMANN, R.W.; HOLLIS, C.; KOVSHOFF, H.; MCCARTHY, S.; NAGY, P.; SONUGA-BARKE, E.; WONG, I.C.K.; ZUDDA, A.; ROSENTHAL, E.; BUITELAAR, J.K. Efeitos cardiovasculares de medicamentos estimulantes e não estimulantes para crianças e adolescentes com TDAH: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios de metilfenidato, anfetaminas e atomoxetina. **CNS Drugs**. 2017 Mar;31(3):199-215. doi: 10.1007/s40263-017-0410-7. PMID: 28236285; PMCID: PMC5336546.

MARQUES, J.P.; SILVA, M.F.P.T.B. da; PAGLIA, B.A.R. A relação entre o sistema cardiovascular e a saúde mental: um relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e68222, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n2-160. Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/68222>.

OLIVEIRA, C.M. de, RAIMUNDO, R.D., SOUZA, I.S. de, et al. O efeito da paroxetina na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com transtorno depressivo maior: Uma revisão sistemática e meta-análise. **Journal of Affective Disorders**. Volume 355, 15 June 2024, Pages 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.071>.

RADOVANOVIC, C.A.; DOS SANTOS, L.A.; CARVALHO, M.D.; MARCON, S.S. Arterial hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. **Rev Lat Am Enfermagem**. 2014 Jul-Aug;22(4):547-53. doi: 10.1590/0104-1169.3345.2450. PMID: 25296137; PMCID: PMC4292653.



Review Article

The effect of paroxetine on heart rate variability in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis

Camila Marcondes de Oliveira^a, Rodrigo Daminello Raimundo^b, Ingrid Soares de Souza^b, André dos Santos Chagas^a, Derfel R.M.A. Folegatti^a, Guilherme C. dos Santos^a, Andrey A. Porto^a, Cicero Jonas R. Benjamim^c, David M. Garner^d, Vitor E. Valenti^{a,*}

^a Autonomic Nervous System Center, Sao Paulo State University, UNESP, Marília, SP, Brazil

^b School of Medicine of ABS, Santo Andre, SP, Brazil

^c Department of Internal Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto 14049-900, Brazil

^d Cardiopulmonary Research Group, Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes University, Headington Campus, Gypsy Lane, Oxford OX3 0BP, United Kingdom

ARTICLE INFO

Keywords:

Cardiovascular risk
Heart rate variability
Major depressive disorder
Paroxetine

ABSTRACT

Introduction: The impacts of antidepressant pharmacotherapies on cardiovascular risk are unclear. We completed a systematic review with meta-analysis to assess the effect of paroxetine on heart rate variability (HRV) in patients with major depressive disorder (MDD).

Methods: The searches were accomplished via EMBASE, MEDLINE/PubMed (using the National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus, and Web of Science databases. We included non-blind, single, or double-blind randomized control trials in patients older than 18 diagnosed with MDD. Paroxetine needs to be enforced as a chronic therapeutic medication. We included individual studies that investigated resting HRV.

Results: We documented 402 studies, only following screening and eligibility phases; only six were included (five studies in the meta-analysis). No significant change was noticed for the SDNN index: subtotal = 8.23 [CI: −2.17, 18.63], $p = 0.12$, $I^2 = 54\%$ (very low quality of evidence). A significant change was distinguished for the LF index: subtotal = 0.74 [CI: 0.33, 1.15], $p = 0.0004$, $I^2 = 0\%$ (low quality of evidence). A significant alteration was perceived for the HF index: subtotal = 0.33 [CI: 0.06, 0.6], $p = 0.02$, $I^2 = 0\%$ (low quality of evidence).

Conclusion: Meta-analysis demonstrated that paroxetine could advance HRV in MDD patients. Nevertheless, our supposition is founded only on statistical analysis and the very low quality of evidence breakdown reinforces the necessity for further studies to confirm or reject this theory.

1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a severe and recurrent medical condition that negatively affects psychological systems, leading to persistent sadness and loss of interest (Brewer et al., 2023). This psychiatric disorder has had increased attention over the last 15 years. MDD affects how a person thinks and behaves. Consequently, it is linked with a large amount of emotional and physical problems, including schizophrenia, bipolar disorder, autism spectrum disorder (Ardesch et al., 2023), cardiovascular diseases (Krittanawong et al., 2023), and diabetes (Cao Cao et al., 2023). An earlier review stated that subjects with cardiovascular diseases have more MDD than the general public (Hare et al., 2014).

In this way, one of the 17 Sustainable Development goals published by the United Nations is to safeguard healthy lives and to promote well-being for all (<https://sdgs.un.org/goals/goal3>). The scientific research literature has indicated that MDD treatment is an appropriate technique to lessen physical and emotional illness (Ardesch et al., 2023; Krittanawong et al., 2023; Cao Cao et al., 2023; Hare et al., 2014), promoting greater well-being and healthier lives. Amongst the most prevalent MDD pharmacotherapies included are paroxetine (Yoshimura et al., 2022), venlafaxine (Kim et al., 2022), nortriptyline (Mowla et al., 2006), fluoxetine (Adjei et al., 2023) and amitriptyline (Suryanto et al., 2021). All the stated pharmacotherapies are currently prescribed for such MDD patients.

Instead, we need to be cautious when evaluating the cardiovascular

* Corresponding author at: Sao Paulo State University, UNESP, Av. HyginoMuzzi Filho, 737, Marília, SP 17.525-000, Brazil.

E-mail address: vitor.valenti@unesp.br (V.E. Valenti).

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.071>

Received 6 October 2023; Received in revised form 21 February 2024; Accepted 10 March 2024

Available online 20 March 2024

0165-0327/© 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.

adverse effects of each medication. For example, a systematic review (Tarchi et al., 2023) suggested that it is obligatory to better and deeply explore the relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and sexual dysfunction. This needs to be clarified because of the methodological limitations and heterogeneity of the current studies. Additionally, another study (Gutlapalli et al., 2022) highlighted that venlafaxine increases cardiovascular risk attributable to fatal cardiac arrhythmias in post-myocardial infarction MDD patients. Yet, this supposition was disallowed based on their data.

Heart rate variability (HRV) is a non-invasive technique that estimates cardiovascular risk (Camm et al., 1996). Wang et al. (2023) enforced HRV for occurrences of type 2 diabetes. The authors suggested that autonomic dysfunction leads to the development of type 2 diabetes. Kaze et al. (2023) accompanied Wang et al. (2023) and evaluated HRV and its association with the risk of incident stroke in subjects with type 2 diabetes. Taken together, HRV may offer reliable evidence for the likely risks of these antidepressant medications (Maki et al., 2023).

Founded on the evidences mentioned above, we emphasize the following points: Is paroxetine able to influence resting HRV? Is there a risk for MDD patients undergoing paroxetine treatment? Consequently, we executed a systematic review and meta-analysis to estimate the effects of paroxetine on HRV in patients identified with MDD.

2. Methods

The study is a post-hoc nature of the review process, since it was not possible to predict how meta-analysis would be conducted during the review protocol elaboration.

2.1. Registration

The review was described according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021) and is registered in the PROSPERO database (CRD42023394513).

2.2. Search strategy and study selection

The searches were completed via EMBASE, MEDLINE/PubMed (by means of the National Library of Medicine), Cochrane Library, CINAHL, Scopus, and Web of Science databases with the submission of the keywords “heart rate variability” OR “HRV” OR “heart rate variation” OR “heart rate complexity” OR “SDNN” OR “RMSSD” OR “autonomic function” OR “autonomic reactivity” OR “HR-variability” OR “autonomic regulation” OR “autonomic activity” AND “Paroxetine, cis-(+)-Isomer” OR “Paroxetine, cis-(-)-Isomer” OR “Seroxat” OR “Aropax” OR “Paroxetine Hydrochloride Anhydrous” OR “Paroxetine Hydrochloride Hemihydrate” OR “Paxil” OR “BRL 29060” OR “BRL29060” OR “BRL-29060” OR “Paroxetine Hydrochloride” OR “Paroxetine Maleate” OR “Paroxetine Acetate” OR “FG7051” OR “FG-7051” OR “FG 7051”. We only included manuscripts written in English.

All articles approved were exported to the Rayyan QCRI program (Qatar Computing Research Institute, Qatar) to eliminate duplicates. The Rayyan program screened the studies by reading the title and abstract. The suitability stage was finalized by two autonomous reviewers (CMO and ASC) reading their entire articles. Another reviewer was invited to give a decision (VEV) if there was a discrepancy concerning a particular study.

The studies were required to originate from peer-reviewed scientific journals, which were published from the start of the database until June 2023. We counted in non-blind, single or double-blind randomized control trials (RCTs), studies comparing paroxetine with other pharmacotherapies or placebo; we omitted cohort studies, cross-over design, references that evaluated psychiatric disorders other than MDD or two diagnoses, studies with patients older than 18 years diagnosed with MDD. Paroxetine was necessary as a chronic treatment, and patients

needed to be diagnosed with MDD. Furthermore, we only included studies that considered resting HRV.

2.3. Data extraction

Data related to the author, study design, study participants features and intervention of the respective studies were extracted from primary studies and presented in Table 1. Absent data was requested by contacting the corresponding study authors. This stage was completed independently by two reviewers (CMO and ASC). When the author's correspondent did not respond, the Web Plot Digitizer® was enforced to extract the data presented in graphs. The HRV indices data were plotted as mean and standard deviations (SD). Values presenting with “standard error” or “confidence intervals” (CI) in the primary studies were converted to SD.

2.4. Assessment of the risk of bias

The analysis of bias was conducted using the Risk of Bias version 2 (RoB2) (Sterne et al., 2019) via the Review Manager program (RevMan 5.4.1). Risk of bias is a tool based on the domains. Its evaluation was split into six areas: “Randomization process”, “Deviations from intended interventions”, “Missing outcome data”, “Measuring of the outcome”, “Selection of the reported results” and “Overall bias”. Our assumptions were founded on the table developed by (Sterne et al., 2019), “Reviewers’ judgment and criteria for judgment.” Two independent authors completed the risk of bias analysis (CMO and ASC).

A further researcher (VEV) was referred to if there were any inconsistencies in their verdicts. The application of the Risk of Bias 2 (RoB 2) tool was performed on a per-outcome basis (HRV), as recommended by current guidelines (Sterne et al., 2019). This is important for a nuanced understanding and assessment of bias within the study.

The assessors of the Risk of Bias were trained with appropriate sessions (VEV, AAP, CMO, ASC and RDR).

The RoB 2 assessment was conducted automatically by trained researchers using an Excel tool to implement RoB2 available at: <http://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>

The Excel tool provides algorithms developed to guide users to judgements about the risk of bias. The algorithm maps responses to questions onto a proposed risk-of-bias judgment and provides proposed judgements (full guidance available at <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>). The researchers were guided to verify the algorithm's response and change if appropriate, however, the algorithms and researchers' decisions were coincident for all domains.

The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins et al., 2011) was also used as a reference guide during the evaluation. A judgment of “high” indicated a high risk of bias, “low” indicated a low risk of bias, and “some concerns” indicated the presence of bias due to lack of information or uncertainty about the potential for bias. Thus, the outcome was categorized as having low or high risk of bias or some concerns.

2.5. GRADE (levels of evidence)

We enforced the Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group (Meader et al., 2014) to assess the inevitability of the evidence. This analysis included the study design of randomized trials (strong evidence). We also considered study quality (detailed study methods and execution) and limitations in the strength of evidence analysis (Meader et al., 2014). We applied the GRADEpro GDT v4® (McMaster University, Ontario, Canada) to extend the summary of the findings table.

Table 1

Description of the characteristics of the study population of articles by author and year, sample, age (years), intervention, control and outcomes.

Author/ years	Study design	Sample	Age (years)	Intervention	Control	Outcomes
Davidson et al., 2005	Double-blind, randomized and controlled trial.	49 subjects entered the trial (n = 25 PAR, n = 24 VEN- XR).	60 ± 20 years.	Treatment was administered for 3 weeks, at initial doses of PAR 10 mg. Every 4 to 5 days, the doses of PAR were increased to 20, 30, and then 40 mg/day.	Treatment was administered for VEN-XR 37.5 mg and for VEN-XR to 75, 150, and then 225 mg/ day.	In patients with major depressive disorder PAR at 40 mg/day possess concentration- dependent mild to moderate NE reuptake inhibiting effects, consistent with that previously reported. At 40 mg/day, there was no suggestion of altered HRV. VEN-XR, at daily doses of 225 mg, is associated with substantial NET and SERT inhibition and reduced vagal control of HRV.
Yeragani et al., 2002a	Double-blind, randomized and controlled trial.	44 patients were included. Twenty-four patients were included in the paroxetine treatment study and 20 patients in nortriptyline study.	60.4 ± 10.5 years in patients taking paroxetine and 60.8 ± 13.4 years in patients taking nortriptyline.	Patients aged <65 years received an initial dose of 20 mg/day of paroxetine for the first 3 weeks; older patients were started at 10 mg/day for the first week, and then the medication was increased to 20 mg/ day for the next 2 weeks. At the end of 3 weeks, if patients did not show a 50 % decrease in HAMD scores, the paroxetine dose was increased to 30 mg and, if necessary, to 40 mg at the end of week 5.	The nortriptyline dose was started at 25 mg and increased to 50 mg by day 3. On the seventh day, plasma level was measured and the dose adjusted to achieve a plasma nortriptyline level between 304 and 456 nmol/ L. The idea was to have the dose within the therapeutic range of 190–570	The findings of this study suggest a more profound vagolytic function of nortriptyline in patients with major depression and cardiac disease, suggesting PAR as a safer option.
Yeragani et al., 2002b	Single-blind, randomized and controlled trial.	24 patients were included in the paroxetine treatment study and 20 patients in the nortriptyline study who had at least 20,000 s of awake data.	60.4 ± 10.5 years.	Initial dose of paroxetine of 20 mg per day for the first 3 weeks, whereas older patients were started at 10 mg per day for the first week and then the dose was increased to 20 mg/day for the next 2 weeks. At the end of 3 weeks, if they did not show a 50 % decrease in HAMD scores, paroxetine was increased to 30 mg at week 4 and, if necessary, to 40 mg at the end of week.	nmol/L (50–150 ng/mL). The nortriptyline dose was begun at 25 mg, which was increased to 50 mg by day 3.	The findings of this study suggest a significant decrease in chaos of HP time series, probably due to the vagolytic effect of nortriptyline in patients with major depression and cardiac disease and thus between the two drugs; paroxetine may be a safer choice especially in the patients with myocardial infarction. This may be likely due to the weaker antimuscarinic effects of paroxetine.
Tian et al., 2016	Double-blind, randomized and controlled trial.	67 AMID patients, 23 were randomly assigned treatment with paroxetine, 23 with fluoxetine, and the rest with no antidepressant treatment for 8 weeks.	60.2 ± 9.7 years.	The dose of paroxetine was 10 mg/day initially and increased to 20 mg/day.	23 patients were treated with fluoxetine, and 21 with no antidepressant treatment for eight weeks. The dose of fluoxetine was 10 mg/day initially and increased to 20 mg/day within one week based on individual patient response.	This study suggests the benefit of using paroxetine to improve cardiac function in AMID patients and such effect associates with GRK2 reduction.
Rechlin et al., 1994	Single-blind, randomized and controlled trial.	24 patients	43 ± 9.5 years	20 mg/d of paroxetine in 14 days	150 mg/d of amitriptyline in 14 days.	According to the results of HRA, paroxetine is appropriate for patients who already suffer from autonomic dysfunction, because it has no effects on autonomic function in normal dosage.
Roose et al., 1998	Double-blind, randomized and controlled trial.	Ninety-two patients. Eleven patients who began the placebo phase were not randomized. Eighty- one patients were randomized to drug treatment. Patients were either taking active paroxetine in the morning	58 ± 11 years.	The initial dose of paroxetine was 20 mg/ d for the first 3 weeks, whereas for patients 65 years and older paroxetine was started at 10 mg/d for the first week and increased to 20 mg for	The nortriptyline dose was begun at 25 mg for the first 2 days and increased to 50 mg on day 3. On day 7, a plasma level was measured and the dose adjusted, if necessary, to achieve a nortriptyline plasma level	The results of this study contribute important new information to the evaluation of risk, and are consistent with other data that suggest that SSRIs are safer than TCAs in the

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Author/ years	Study design	Sample	Age (years)	Intervention	Control	Outcomes
		and nortriptyline placebo at night or taking paroxetine placebo in the morning and active nortriptyline at night.		weeks 2 and 3. If at the end of week 3 the patient did not meet criteria for response, defined as a 50 % reduction in baseline HRSD score and total HRSD score of 8 or less, the paroxetine dose was increased to 30 mg at week 4 and, if necessary, to 40 mg at the end of week 5.	between 304 and 456 nmol/L (80–120 ng/mL). This level was targeted to increase the likelihood that patients would achieve a nortriptyline plasma level within the therapeutic range of 190 to 570 nmol/L (50–150 ng/mL).	treatment of depressed patients with heart disease.

Legend: *PAR (Paroxetine), VEM-XR (Venlafaxine XR), Norepinephrine (NE), heart rate variability (HRV), Norepinephrine transporter (NET), serotonin transporter (SERT), Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), heart period (HP), Self-rating Depression Scale (SDS), acute myocardial infarction with depression (AMID), G protein-coupled receptor kinase-2 (GRK2), selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), Heart rate analysis (HRA).

2.6. Outcome measures

Resting HRV indices included the time and frequency domains. The time domains included the root-mean-square of differences between adjacent normal RR intervals (RMSSD) and the standard deviation of the NN intervals (SDNN). The frequency domains included the high (HF) and low (LF), and very low frequencies (VLF) in absolute and normalized units besides the mean total power (TP) (Camm et al., 1996).

2.7. Qualitative analysis (systematic review)

A descriptive synthesis was instigated to designate detailed data on how each study was completed. The details for each study were presented in texts and tables. The results of the individual qualitative analysis per study were finalized by examining HRV indices for the intervention or control protocols.

2.8. Quantitative analysis (meta-analysis)

After choosing all references, we estimated the possibility of meta-analysis. Post-hoc analyses were considered when no less than two references reported an outcome and combining references were statistically and methodologically similar. In an optimistic situation, we introduced the HRV indices. The evidence required to construct the meta-analysis was the pre-and post-intervention period. We performed a pairwise Meta-analysis so as to better understand the effect of paroxetine treatment by comparing post intervention data between groups. We adopted the principle of extracting all data offered between protocols in pre- and post-paroxetine interference.

Heterogeneity was computed via the I^2 statistic, where a number >50 % indicates substantial heterogeneity between the tests (Higgins and Thompson, 2002). For the “95 % CI” and “Test for overall effect size” values, significant changes were expected for $p < 0.05$ (or $< 5\%$). We enforced a random-effect model as this more conservative method allows the study heterogeneity to fluctuate beyond chance, providing other generalizable results (de Lima et al., 2018). All data were formed using the Review Manager Program (RevMan 5.4.1). This software provides a calculator to convert standard deviation and confidence intervals based on mean, standard deviation, sample size and p-value.

3. Results

3.1. Description of studies

A total of 412 references were recognized through searches in the databases. After eliminating duplicates ($n = 6$), 406 publications were screened for inclusion. Amongst the cited studies, 351 records were excluded after reviewing the title or abstract, and one study was excluded as it was completed using animals. We excluded 18 studies that

did not assess MDD patients, seven reviews, five non-randomized designs, four references unrelated to paroxetine, three studies that did not evaluate the outcome of interest, three letters, two studies that were not published until June 2023, two references that did not analyze resting HRV, one Editorial, one study was written in a language other than English, one case report, one reference that evaluates acute effects of paroxetine and one study was not retrieved.

The remaining six papers were selected for full-text reading, risk of bias assessment, GRADE, and qualitative analysis (Rechlin et al., 1994; Roose et al., 1998; Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b; Davidson et al., 2005; Tian et al., 2016). The study characteristics included are offered in Table 1. Five references (Rechlin et al., 1994; Roose et al., 1998; Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b; Tian et al., 2016) were nominated for the quantitative analysis (meta-analysis). The search procedure and selection phases followed the PRISMA protocol flow diagram shown in Fig. 1.

The studies included in this review were published between 1994 and 2016 (Table 1). Four studies originated from the USA (Roose et al., 1998; Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b; Davidson et al., 2005), one from Germany (Rechlin et al., 1994), and one from China (Tian et al., 2016). Three studies were offered as double-masked, randomized, and controlled trials (Roose et al., 1998; Davidson et al., 2005; Tian et al., 2016), while three studies were presented as single-masked, randomized and controlled trial designs (Rechlin et al., 1994; Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b).

Regarding the diagnostic criteria, Tian et al. (2016) followed the 17-item Hamilton Depression Scale (HAM-D-17) (Hamilton, 1960) and Self-rating Depression Scale (SDS) (Zung et al., 1965) while Davidson et al. (2005) Roose et al. (1998), Yeragani et al. (2002a) and Yeragani et al. (2002b) followed the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria (DSM-IV) and Rechlin et al. (1994) followed the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM-III).

There were no inconsistencies concerning mean age: 60 ± 20 years (Davidson et al., 2005); 60.4 ± 10.5 years - paroxetine group and 60.8 ± 13.4 years - nortriptyline group (Yeragani et al., 2002a); 60.4 ± 10.5 years (Yeragani et al., 2002b); 60.2 ± 9.7 years (Tian et al., 2016); 58 ± 11 years (Roose et al., 1998), except Rechlin et al. (1994) that studied younger patients (43 ± 9.5 years old).

Concerning inclusion and exclusion criteria, Davidson et al. (2005) excluded patients with a history of psychosis or bipolar disorder, alcohol or other substance abuse three months prior to the study, hypertensive subjects ($>140/90$ mmHg), pregnant or lactating, patients with an electrocardiogram or laboratory abnormalities, not fluent in English language, patients that had taken psychotropic drugs 14 days before the study and no patients received medicines for heart diseases. Rechlin et al. (1994) omitted patients with heart and cerebral diseases, diabetes, polyneuropathy, and alcoholism.

Roose et al. (1998) included patients with ischemic heart disease.

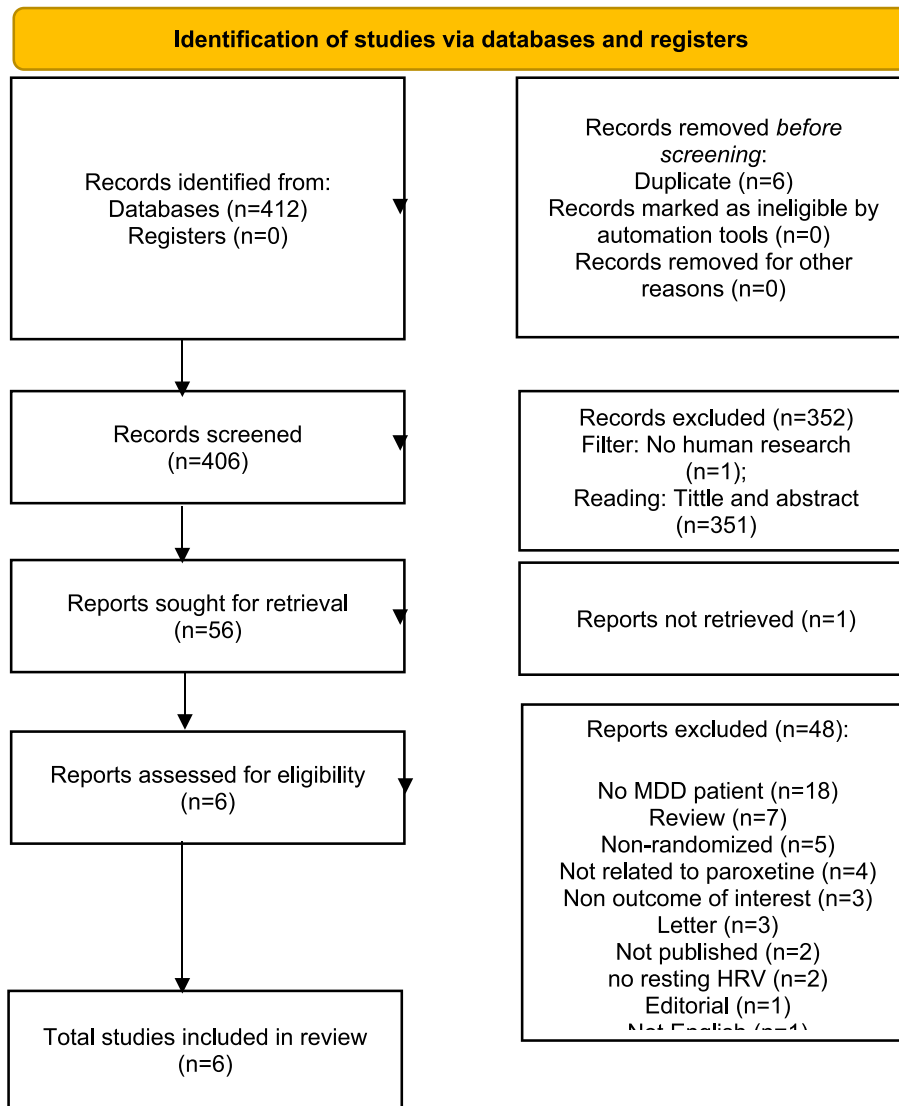


Fig. 1. PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only.

They excluded patients presenting with myocardial infarction three months before the study, patients with a baseline QTc interval ≥ 460 ms, and those receiving drugs with class 1 antiarrhythmic activity or warfarin.

Tian et al. (2016) similarly included patients with ischemic heart disease. They excluded patients with allergic disorders, infected patients, autoimmune disease, rheumatic heart disease, endocrine disease, severe liver disease, renal failure, history of drug abuse, or had been prescribed with an anti-inflammatory or immunosuppressant drug except aspirin three weeks prior to the myocardial infarction.

Yeragani et al. (2002a) and Yeragani et al. (2002b) assessed the same sample with ischemic heart disease. They excluded outpatients whose myocardial infarction occurred three months before their recruitment, patients who presented a baseline QTc ≥ 460 ms, unstable or crescendo angina, or patients who received medications with class I antiarrhythmic activity or warfarin.

Regarding intervention, the patients from Davidson et al. (2005) study received paroxetine for three weeks at initial doses of 10 mg. The doses were increased to 20, 30, and 40 mg/day every four to five days. The control group received venlafaxine 37.5 mg and increased it to 75, 150, and 225 mg/day. Yeragani et al. (2002a) and Yeragani et al. (2002b) studied the same sample, and patients younger than 65 years received an initial paroxetine dose of 20 mg/day for the initial three

weeks; older patients started at 10 mg/day for the first week, and the medication was increased to 20 mg/day for the next two weeks. At the end of three weeks, if patients did not present a 50 % reduction in HAMD scores, the paroxetine dose was increased to 30 mg and, if required to 40 mg at the end of the fifth week. The control group was treated with nortriptyline, which began at 25 mg and increased to 50 mg by the third day. On the seventh day, the plasma levels were measured, and the dose was adjusted to reach a plasma nortriptyline level between 304 and 456 nmol/L. The notion was to necessitate the dose within the therapeutic range of 190–570 nmol/L (50–150 ng/mL).

In the Tian et al. (2016) study, the dose of paroxetine or fluoxetine was 10 mg/day initially and increased to 20 mg/day. In contrast, the control did not receive antidepressant treatment for eight weeks. Rechlin et al. (1994) treated patients with 20 mg/day of paroxetine in 14 days, whereas the control group was treated with 150 mg/day of amitriptyline in 14 days. In Roosse et al. (1998) study, the initial dose of paroxetine was 20 mg/day for the first three weeks, while for patients greater than or equal to 65 years, paroxetine started at 10 mg/day for the first week and increased to 20 mg for weeks two and three. If the patient did not meet the response criteria at the end of week three, the paroxetine dose was increased to 30 mg at week four and, if necessary, to 40 mg at the end of week five. The control group was prescribed nortriptyline, which commenced at 25 mg for the first two days and

increased to 50 mg on day three. On day seven, the plasma level was judged, and the dose was adjusted to achieve a nortriptyline plasma level between 304 and 456 nmol/L (80–120 ng/mL) if required. This level was targeted to increase patients' probability of achieving a nortriptyline plasma level within the therapeutic range of 190 to 570 nmol/L (50–150 ng/mL).

3.2. Qualitative analysis

Davidson et al. (2005) achieved an analysis of variance for repeated measures and reported no significant effect of paroxetine on HRV. However, they demonstrated a lessening in the beat-to-beat interval changes during deep breathing and respiratory sinus arrhythmia. Yeragani et al. (2002a) appraised patients awake, sleeping, and through 20 h. The authors reported a more profound HRV reduction of nortriptyline in MDD patients and ischemic heart disease. In this situation, it was advised that paroxetine might be a safer treatment in patients with myocardial infarction owing to its weaker impact on HRV. Yeragani et al. (2002b) fixated on nonlinear HRV analysis in the identical population. Also, their results suggested a significant decrease in the chaotic response of their heart period time series, perhaps attributable to the vagolytic effect of nortriptyline in MDD patients with myocardial infarction. Likewise, they suggested that paroxetine may be a safer option in MDD patients with ischemic heart disease. Tian et al. (2016) equated MDD patients with ischemic heart disease treated with paroxetine, fluoxetine, and no pharmacotherapies. Both fluoxetine and paroxetine increased HRV. According to Rechlin et al. (1994), paroxetine was suitable for MDD patients with autonomic dysfunction as they observed no effect of this drug on HRV throughout standard dosages. Additionally, Roose et al. (1998) recommended that selective serotonin reuptake inhibitors are safer than tricyclic antidepressants for supervision of depressed patients with heart disease.

3.3. Analysis of the risk of bias

The risk of bias in the six detailed studies was not similar. The risk of biased results is summarized in Fig. 2. Further facts about the risk of bias in the involved outcomes are reported in the supplementary file, Risk of

bias (Supplementary Material 1 Risk of bias) rulings about each risk of bias item for every included study.

3.3.1. Randomization process

The outcome required events for generating the randomization sequence, and the outcome reported precise methods regarding allocation.

3.3.2. Deviation from intended interventions

Participants blinding and its events were partially reported. The outcomes were not evaluated through blinded assessors of outcomes. Appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention was appropriate. There was not a potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized.

3.3.3. Missing outcome data

The outcome had the whole outcome data and no losses were included for statistical analysis. Sample loss was related to patients' health status.

3.3.4. Measurement of the outcome

We noted totally appropriate outcome measurement. Assessors were aware of the intervention received by study participants.

3.3.5. Selection of the reported result

No outcome was provided with all HRV outcomes necessary to fully comprehend HRV.

3.3.6. Overall bias

The outcome presented at least one additional bias.

3.4. Quantitative analysis

For the SDNN, LF, and HF results, we levied a random effect and mean difference (MD) model to quantify their effect sizes. The black diamond dimension here characterizes the 95 % CI (Figs. 3, 4 & 5). A negative effect indicates reduced values in the intervention group compared to the control (Amitriptyline, Nortriptyline, or Fluoxetine).

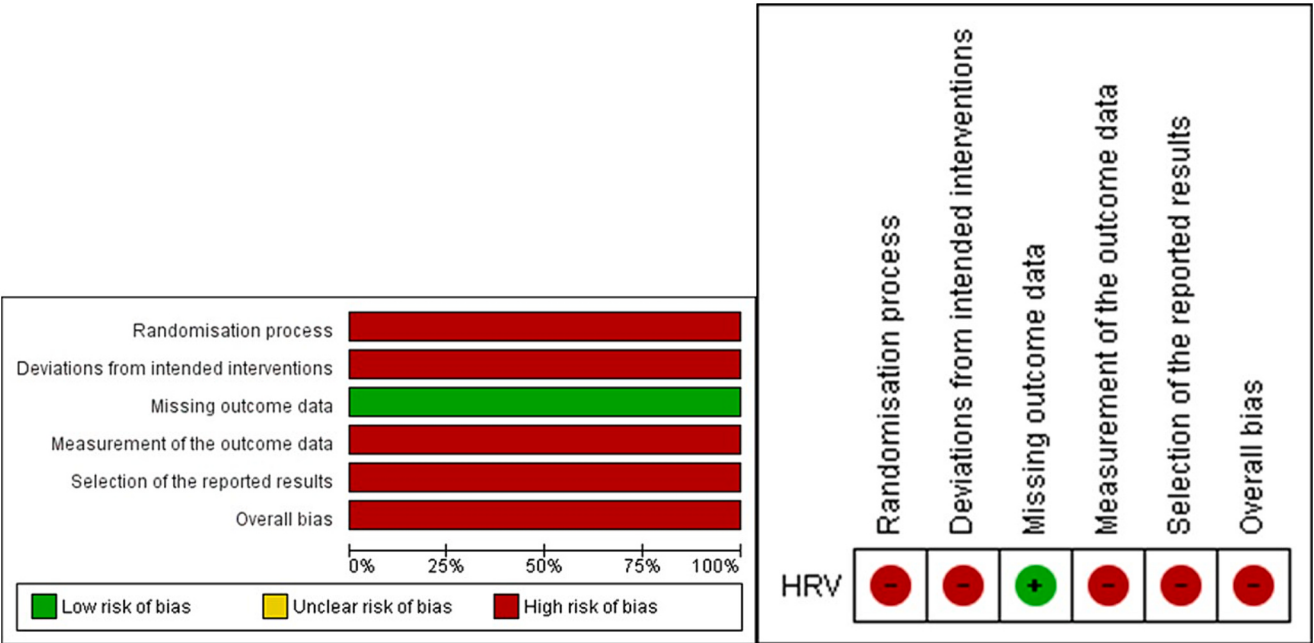


Fig. 2. Cochrane risk of bias tool per outcome.

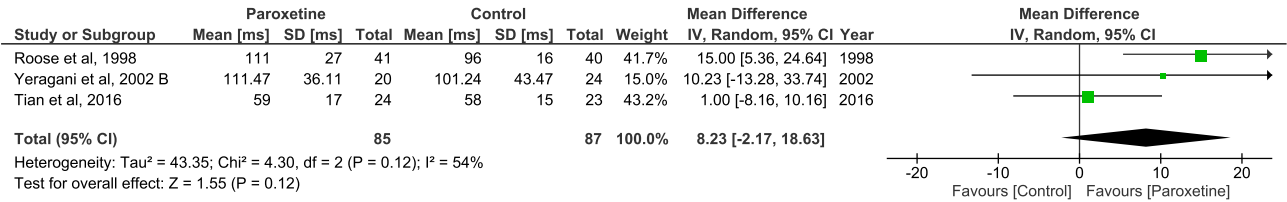


Fig. 3. Meta-analysis for overall effects of paroxetine on SDNN HRV index in MDD patients. HRV: Heart rate variability; SDD: Standard deviation of the NN intervals.

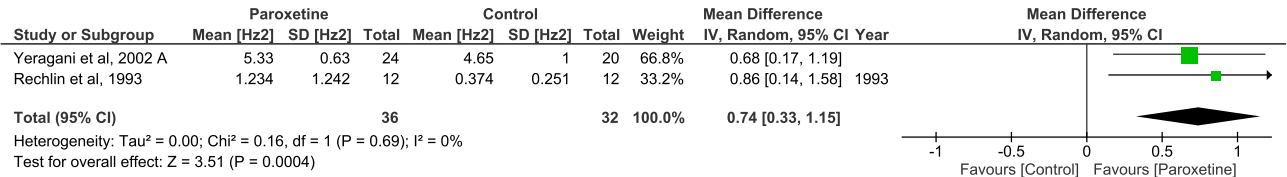


Fig. 4. Meta-analysis for overall effects of paroxetine on LF HRV index in MDD patients. HRV: Heart rate variability; LF: Low frequency.

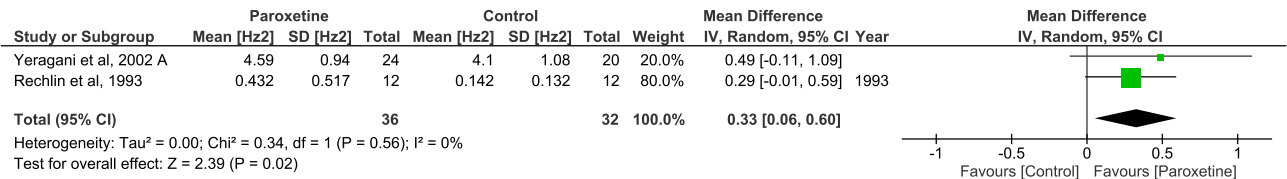


Fig. 5. Meta-analysis for overall effects of paroxetine on HF HRV index in MDD patients. HRV: Heart rate variability; HF: High frequency.

No significant alteration was distinguished for the SDNN index. In the “Test for overall effect,” we discovered a subtotal = 8.23 [CI: −2.17, 18.63], p = 0.12, and heterogeneity = 54 % (Fig. 3). The GRADE quality of evidence for this result was very low (Table 2).

A significant change was noticed in the LF index. In the “Test for overall effect,” we revealed a subtotal = 0.74 [CI: 0.33, 1.15], p = 0.0004, and heterogeneity = 0 % (Fig. 4). The GRADE quality of evidence for this result was low (Table 2).

A significant modification was identified for the HF index. In the “Test for overall effect,” we revealed a subtotal = 0.33 [CI: 0.06, 0.6], p

= 0.02, and heterogeneity = 0 % (Fig. 4). The GRADE quality of evidence for this result was low (Table 2).

4. Discussion

Our systematic review was led to investigate the effects of paroxetine on HRV in MDD patients. As the key results, we stated that:

- 1) Analysis of the risk of bias demonstrated unclear/high risk regarding patients’ blinding and outcome assessors’ blinding in five studies (83.3 %);

Table 2
Levels of evidence analysis.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Paroxetine	controle	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Standard deviation of RR interval (follow-up: mean 42 days; assessed with: ms; Scale from: 20 to 120)												
3	randomised trials	very serious ^{a,b,c,d}	very serious ^a	not serious	serious ^f	publication bias strongly suspected ^g	85	87	-	MD 8.23 ms higher (2.17 lower to 18.63 higher)	⊕○○○ Very low	
Low frequency (follow-up: mean 42 days; assessed with: Hz2; Scale from: 0.5 to 6)												
2	randomised trials	serious ^{b,i}	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^{d,i}	36	32	-	MD 0.74 Hz2 higher (0.33 higher to 1.15 higher)	⊕⊕○○ Low	
High frequency (follow-up: mean 42 days; assessed with: Hz2; Scale from: 0.4 to 5)												
2	randomised trials	serious ^{b,i}	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^{d,i}	36	32	-	MD 0.33 Hz2 higher (0.06 higher to 0.6 higher)	⊕⊕○○ Low	

CI: confidence interval; MD: mean difference.

Explanations

- a. Incomplete outcome data (attrition bias).
- b. Selective reporting (reporting bias).
- c. Small number of patients were studied.
- d. The control group remained with no antidepressant treatment instead of placebo.
- e. High heterogeneity: I² = 54 %.
- f. High Confidence interval: −2.17; 18.63.
- g. The placebo period was not detailed.
- h. The authors did not mention patients’ blinding.
- i. The authors did not mention outcome assessors’ blinding.

2) Meta-analysis specified that SDNN was not significantly influenced by paroxetine, but it revealed that paroxetine significantly improved LF and HF and;

3) Quality of evidence for SDNN was *very low*, while it was low for LF and HF.

The mechanism of drug actions for paroxetine, venlafaxine, nortriptyline, fluoxetine, and amitriptyline increases the synaptic serotonin concentrations. Consequently, these pharmacological components alleviated the symptoms of MDD. These include mood alterations, persistent feelings of sadness or loss of interest, and other psychological impairments (Shrestha et al., 2023). Moreover, previous evidence suggests that serotonin affects the autonomic nervous system (Haynes, 2020). Besides, it was designated that paroxetine would permit weaker autonomic effects compared to other antidepressants (Davidson et al., 2005; Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b). This is the reason for implementing a systematic review to comprehend better the role of paroxetine on HRV in MDD patients.

When we assessed random sequence generation and allocation concealment, we recognized that three references elucidated this point (Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b; Roose et al., 1998). Nevertheless, three studies could not explain how the subjects were allocated and if they were randomly divided into groups (Davidson et al., 2005; Rechlin et al., 1994; Tian et al., 2016). This is a significant issue in investigating systematic changes between the group's baseline profile, as it permits us to detect any factor that disturbs the subjects or any error regarding the selection of the study members (Tripepi et al., 2010).

One study clarified how patients' and outcome assessors' blinding was completed (Roose et al., 1998). Patients' blinding reduces the risk of knowing which treatment was applied rather than the treatment itself, influencing HRV. The detailed account observed in Roose et al. (1998) study may safeguard that the groups received similar diagnostic investigations, attention, and adjunct interventions (Higgins and Thompson, 2002). Still, the other references were unsuccessful (Davidson et al., 2005; Rechlin et al., 1994; Tian et al., 2016; Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b).

Furthermore, we understood that two references offered the whole outcome data and no missing outcome data was stated (Rechlin et al., 1994; Tian et al., 2016), whereas in one study, the authors did not clarify the degree of sample loss (Yeragani et al., 2002a). Yeragani et al. (2002b), Davidson et al. (2005), and Roose et al. (1998) elucidated sample loss between the study onset and study conclusion. This detail advances the prospect that the paroxetine effect estimation was biased (Higgins and Thompson, 2002).

Two references were free of selective HRV outcomes reporting (Rechlin et al., 1994; Yeragani et al. (2002a). Davidson et al. (2005) did not present RMSSD, SDNN, LF, HF, or LF/HF indices, while in the Roose et al. (1998) study, RMSSD and frequency domain HRV indices were missing, Tian et al. (2016) did not state the RMSSD index and it was also absent in the Yeragani et al. (2002b) study. It is possible that there was a range of outcomes to be stated based on a selection of a subset of the original HRV indices recorded to be contained within the references examined. Our concern is that non-significant data could be withdrawn from the study (Higgins and Thompson, 2002).

The SDNN index is the standard deviation of all normal RR intervals and is prejudiced by both sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system (Vanderlei et al., 2009). Our quantitative analysis could not detect a significant effect of paroxetine on SDNN in MDD patients. Amongst the references that estimated the SDNN, we noticed a high risk of bias in Roose et al. (1998) study when analyzing attrition bias owing to incomplete outcome data, as there was a transformation regarding sample size between paroxetine and nortriptyline groups. The equivalent was detected in Yeragani et al. (2002b); this is since 90 % of patients treated with paroxetine completed the trial, and only 65 % completed the nortriptyline trial.

When studying the quality of evidence for the SDNN index, we

detected severe inconsistencies as a result of substantial heterogeneity ($I^2 = 54\%$). The greater the heterogeneity, the greater the questioning concerning the result's validities (Delgado-Rodríguez and Sillero-Arenas, 2018). The lack of detailed information regarding the placebo was a situation that negatively influenced publication bias. Also, a serious point was highlighted concerning inaccuracy. The high 95 % confidence interval (−2.17, 18.63) impacted the GRADE levels of evidence analysis. Taken together, the inevitability was very low for the SDNN index.

Regarding the LF index, earlier evidence emphasized that it does not solely represent the sympathetic nervous system (Reyes del Paso et al., 2013). This index is predisposed by both sympathetic and parasympathetic autonomic branches (Billman, 2013). So, the HF index is affected by vagal nerve activity and respiratory rate (Vanderlei et al., 2009). Our meta-analysis presented that paroxetine meaningfully improved LF and HF. Both studies included in the meta-analysis (Yeragani et al., 2002a; Rechlin et al., 1994) detected that paroxetine increased these indices. Rechlin et al. (1994) offered a high risk of bias relating to blinding (performance and detection bias) since the authors did not mention patients' and outcome assessors' blinding. Also, the limitations of the Yeragani et al. (2002a) study include the fact that the authors excluded subjects in the placebo group (after placebo lead-in), decreasing the sample for comparison. Still, the HRV indices values were similar, and there were no significant changes between pre- and post-placebo epochs.

Concerning the quality of evidence for the LF and HF indices, there were no serious concerns related to inconsistency because of the low heterogeneity ($I^2 = 0\%$). We found no grave concerns related to imprecision because no large 95 % confidence interval was observed in both references (Yeragani et al., 2002a; Rechlin et al., 1994). Alternatively, we identified publication bias since both references did not define patients' and outcome assessors' blinding. So, the certainty was low for the LF and HF indices.

A relevant issue to be addressed is the control groups examined in the studies. It would be unethical to treat diagnosed MDD patients with a placebo as it would deprive the MDD patients of access to a scientifically acknowledged therapy (Millum and Grady, 2013). With this in mind, the selected references evaluated control groups treated with other pharmacotherapies. Davidson et al. (2005) used venlafaxine as a control, Roose et al. (1998), Yeragani et al. (2002a), and Yeragani et al. (2002b) used nortriptyline, Tian et al. (2016) treated the control group with fluoxetine while one more group persisted for eight weeks under no pharmacological treatment at all. Rechlin et al. (1994) evaluated amitriptyline as a control.

In this scenario, it was unsurprising to detect improved HRV in MDD patients in the control group in some references. Tian et al. (2016) detected that fluoxetine improved HRV, while Yeragani et al. (2002a) noticed a slight decrease in HRV following nortriptyline treatment. Even so, Davidson et al. (2005) reported that venlafaxine reduced HRV during respiratory sinus arrhythmia, Rechlin et al. (1994) observed that amitriptyline decreased HRV, Roose et al. (1998) noted that HRV contracted after nortriptyline treatment and Yeragani et al. (2002b) reported lessened chaotic HRV behavior in MDD patients treated with nortriptyline.

Considering that nortriptyline degenerated HRV in MDD patients with ischemic heart disease (Yeragani et al., 2002a; Yeragani et al., 2002b), we theorize that this pharmacotherapy increases cardiovascular risk in this population. So, in this case, paroxetine may be a benign choice in patients with myocardial infarction, possibly owing to its weaker antimuscarinic effects.

Some relevant points need to be highlighted. The studies designated provided a very small sample size. We encourage further clinical trials to increase this variable. Also, we noted high heterogeneity for SDNN meta-analysis, which could negatively influence quantitative analysis.

Another limitation in this review are the differences in inclusion and exclusion criteria proposed by the selected references. For instance,

Davidson et al. (2005) and Rechlin et al. (1994) excluded patients with cardiac abnormalities while Roose et al. (1998), Yeragani et al. (2002a), Yeragani et al. (2002b) and Tian et al. (2016) included patients with ischemic heart disease. Moreover, we mention the weak statistical power of the meta-analysis by reason of the specific characteristics of the selected trials.

In our analysis, we draw attention to the lack of research literature and studies in languages other than English.

We also acknowledge the post-hoc nature of the review process and analyses as a major limitation in the manuscript. The meta-analysis that produced the results was not described in a pre-specified analysis plan, this is because with meta-analysis it is possible to only conduct after study selection. Considering that the absence of a clear statistical plan in the protocol influences the selection of the reported results in clinical trials evaluation (Sterne et al., 2019), it may have implications for the results.

In conclusion, our meta-analysis specified that paroxetine may improve HRV in patients with MDD. Nevertheless, our inference is founded on statistical analysis alone. Moreover, owing to the low quality of the studies included no conclusion can be formatted and we suggest additional studies with higher levels of evidence to support this theory.

CRediT authorship contribution statement

Camila Marcondes de Oliveira: Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Rodrigo Daminello Raimundo:** Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Ingrid Soares de Souza:** Methodology, Investigation. **André dos Santos Chagas:** Methodology, Investigation. **Derfel R.M.A. Folegatti:** Methodology, Investigation. **Guilherme C. dos Santos:** Methodology, Investigation. **Andrey A. Porto:** Methodology, Investigation, Funding acquisition, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Cícero Jonas R. Benjamim:** Methodology, Investigation, Data curation. **David M. Garner:** Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Vitor E. Valenti:** Validation, Supervision, Software, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Funding

Dr. Vitor E. Valenti receives financial support from the National Council for Scientific and Technological Development, an entity linked to the Ministry of Science, Technology, Innovations and Communications from Brazil (Process number 302574/2021-2).

Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.03.071>.

References

- Adjei, K., Adunlin, G., Ali, A.A., 2023 Mar 3. Impact of sertraline, fluoxetine, and escitalopram on psychological distress among United States adult outpatients with a major depressive disorder. *Healthcare (Basel)* 11 (5), 740. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050740>.
- Ardesch, D.J., Libedinsky, I., Scholtens, L.H., Wei, Y., van den Heuvel, M.P., 2023 Jun. Convergence of brain transcriptomic and neuroimaging patterns in schizophrenia, bipolar disorder, autism spectrum disorder, and major depressive disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 8 (6), 630–639. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.12.013>.
- Billman, G.E., 2013. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympathovagal balance. *Front. Physiol.* 4, 26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>.
- Brewer, S.K., Talge, N., Holzman, C., Sikorski, A., Ezeamama, A., 2023 Jun. Perinatal HIV exposure and infection and caregiver depressive symptoms. *AIDS Care* 23, 1–11. <https://doi.org/10.1080/09540121.2023.2214865>.
- Camm, A.J., Malik, M., Bigger, J.T., Breithardt, G., Cerutti, S., Cohen, R.J., 1996. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93, 1043–1065. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>.
- Cao Cao, F., Yang, M., Cheng, Y., Zhang, X., Shi, L., Li, N., 2023 May. Correlation analysis of monocyte chemoattractant protein-1 and clinical characteristics and cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus comorbid major depressive disorder. *Front. Aging Neurosci.* 4 (15), 1081393 <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1081393>.
- Davidson, J., Watkins, L., Owens, M., Krulwicz, S., Connor, K., Carpenter, D., Krishnan, R., Nemeroff, C., 2005 Oct. Effects of paroxetine and venlafaxine XR on heart rate variability in depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 25 (5), 480–484. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000177547.28961.03>.
- de Lima, F.F., da Silva, T.F., Neto, M.M., Toscano, L.T., da Silva, C.S.O., Silva, A.S., 2018. Effect of L-arginine intake on exercise-induced hypotension. *Nutr Hosp [Internet]*. 35 (5), 1195–1200. Available from: 10.20960/nh.1708.
- Delgado-Rodríguez, M., Sillero-Arenas, M., 2018 Oct. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 42 (7), 444–453.
- Gutlapalli, S.D., Lavu, V.K., Mohamed, R.A., Huang, R., Potla, S., Bhalla, S., Al Qabandi, Y., Nandula, S.A., Boddepalli, C.S., Hamid, P., 2022 Sep 13. The risk of fatal arrhythmias in post-myocardial infarction depression in association with venlafaxine. *Cureus* 14 (9), e29107. <https://doi.org/10.7759/cureus.29107>.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23, 56–62.
- Hare, D.L., Toukhsati, S.R., Johansson, P., Jaarsma, T., 2014 Jun 1. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur. Heart J.* 35 (21), 1365–1372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu462>.
- Haynes, R.L., 2020 Jun. Editorial: new insights into the role of central serotonin in the maintenance of homeostasis, autonomic control, and sleep. *Exp. Neurol.* 328, 113263 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113263>.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., 2002 Jun 15. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med [Internet]* 21 (11), 1539–1558 [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111919/>.
- Higgins, J.P., Altman, D.G., Gotzsche, P.C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A.D., Savovic, J., Schulz, K.F., Weeks, L., Sterne, J.A., Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group, 2011 Oct. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343 (7857), e5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
- Kaze, A.D., Yuyun, M.F., Fonarow, G.C., Echouffo-Tcheugui, J.B., 2023 Mar. Cardiac autonomic dysfunction and risk of incident stroke among adults with type 2 diabetes. *Eur. Stroke J.* 8 (1), 275–282. <https://doi.org/10.1177/23969873221127108> (Epub 2022 Nov 1).
- Kim, H.K., Blumberg, D.M., Karp, J.F., Lenze, E., Reynolds, C.F., Mulsant, B.H., 2022 Nov. Venlafaxine XR treatment for older patients with major depressive disorder: decision trees for when to change treatment. *Evid. Based Ment. Health* 25 (4), 156–162. <https://doi.org/10.1136/elemental-2022-300479>.
- Krittananawong, C., Maitra, N.S., Qadeer, Y.K., Wang, Z., Fogg, S., Storch, E.A., Celano, C. M., Huffman, J.C., Jha, M., Charney, D.S., Lavie, C.J., 2023 May 27. Association of depression and cardiovascular disease. *Am. J. Med.* S0002-9343 (23) <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036>, 00334-0.
- Maki, K.A., Goodyke, M.P., Rasmussen, K., Bronas, U.G., 2023 May 29. An integrative literature review of heart rate variability measures to determine autonomic nervous system responsiveness using pharmacological manipulation. *J. Cardiovasc. Nurs.* <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000001001>.
- Meador, N., King, K., Llewellyn, A., Norman, G., Brown, J., Rodgers, M., Moe-Byrne, T., Higgins, J.P., Sowden, A., Stewart, G., 2014 Jul. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. *Syst. Rev.* 24 (3), 82. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-82>. PMID: 25056145; PMCID: PMC4124503.
- Millum, J., Grady, C., 2013 Nov. The ethics of placebo-controlled trials: methodological justifications. *Contemp Clin Trials* 36 (2), 510–514. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.09.003>.
- Mowla, A., Ghanizadeh, A., Pani, A., 2006 Apr. A comparison of effects of fluoxetine and nortriptyline on the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 26 (2), 209–211. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000203224.71741.07>.
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., Moher, D., 2021 Mar 29. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst. Rev.* 10 (1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>.
- Rechlin, T., Weis, M., Claus, D., 1994 May. Heart rate variability in depressed patients and differential effects of paroxetine and amitriptyline on cardiovascular autonomic functions. *Pharmacopsychiatry* 27 (3), 124–128. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014291>.
- Reyes del Paso, G.A., Langewitz, W., Mulder, L.J., Roon, A., Duschek, S., 2013. The utility of low-frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology* 50 (5), 477–487.
- Roose, S.P., Laghrissi-Thode, F., Kennedy, J.S., Nelson, J.C., Bigger Jr., J.T., Pollock, B. G., Gaffney, A., Narayan, M., Finkel, M.S., McCafferty, J., Gergel, I., 1998 Jan 28.

- Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 279 (4), 287–291. <https://doi.org/10.1001/jama.279.4.287>.
- Shrestha, P., Fariba, K.A., Abdijadid, S., 2023 Jan.. Paroxetine. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Sterne, J.A.C., Savović, J., Page, M.J., Elbers, R.G., Blencowe, N.S., Boutron, I., et al., 2019 Aug. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 28 (366), 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
- Suryanto, M.E., Audira, G., Uapipatanakul, B., Hussain, A., Saputra, F., Siregar, P., Chen, K.H., Hsiao, C.D., 2021 Mar 26. Antidepressant screening demonstrated non-monotonic responses to amitriptyline, amoxapine, and sertraline in locomotor activity assay in larval zebrafish. *Cells* 10 (4), 738. <https://doi.org/10.3390/cells10040738>.
- Tarchi, L., Merola, G.P., Baccaredda-Boy, O., Arganini, F., Cassioli, E., Rossi, E., Maggi, M., Baldwin, D.S., Ricca, V., Castellini, G., 2023 Jun 9. Selective serotonin reuptake inhibitors, post-treatment sexual dysfunction and persistent genital arousal disorder: a systematic review. *Pharmacoevidemiol. Drug Saf.* <https://doi.org/10.1002/pds.5653>.
- Tian, X., Wang, Q., Guo, R., Xu, L., Chen, Q.M., Hou, Y., 2016 Sep. Effects of paroxetine-mediated inhibition of GRK2 expression on depression and cardiovascular function in patients with myocardial infarction. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 13 (12), 2333–2341. <https://doi.org/10.2147/NDT.S109880>.
- Tripepi, G., Jager, K.J., Dekker, F.W., Zoccali, C., 2010. Selection bias and information bias in clinical research. *Nephron Clin Pract* 115 (2), c94–c99. <https://doi.org/10.1159/000312871>.
- Vanderlei, L.C., Pastre, C.M., Hoshi, R.A., Carvalho, T.D., Godoy, M.F., 2009 Apr-Jun. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 24 (2), 205–217.
- Wang, K., Ahmadizar, F., Geurts, S., Arshi, B., Kors, J.A., Rizopoulos, D., Sijbrands, E.J. G., Ikram, M.A., Kavousi, M., 2023 Apr 6. Heart rate variability and incident type 2 diabetes in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, dgad200 <https://doi.org/10.1210/client/dgad200>.
- Yeragani, V.K., Pesce, V., Jayaraman, A., Roose, S., 2002 Sep 1. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on long-term heart rate variability measures. *Biol. Psychiatry* 52 (5), 418–429. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01394-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01394-x).
- Yeragani, V.K., Roose, S., Mallavarapu, M., Radhakrishna, R.K., Pesce, V., 2002b. Major depression with ischemic heart disease: effects of paroxetine and nortriptyline on measures of nonlinearity and chaos of heart rate. *Neuropsychobiology* 46 (3), 125–135. <https://doi.org/10.1159/000066390>.
- Yoshimura, R., Okamoto, N., Ikenouchi, A., 2022 Fall. Effects of paroxetine on plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depression. *Psychiatr. Danub.* 34 (3), 533–534.
- Zung, W.W., Richards, C.B., Short, M.J., 1965. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch. Gen. Psychiatry* 13 (6), 508–515.

Systematic Review

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials to Evaluate the Impact of Exercise on Heart Rate Variability Post-Bariatric Surgery

Tulio H. B. Bitencourt¹, Camila Marcondes de Oliveira¹, Andrey A. Porto¹ , Davi C. de Andrade¹ ,
David M. Garner² , Rodrigo D. Raimundo³  and Vitor E. Valenti^{1,*} 

- ¹ Autonomic Nervous System Center, Sao Paulo State University (UNESP), Marília 17525-900, SP, Brazil; tulio.bitencourt@unesp.br (T.H.B.B.); cmarcondesom@gmail.com (C.M.d.O.); aa.porto@unesp.br (A.A.P.); davi.cavalheri@unesp.br (D.C.d.A.)
- ² Cardiorespiratory Research Group, Department of Biological and Medical Sciences, Faculty of Health and Life Sciences, Oxford Brookes University, Headington Campus, Gypsy Lane, Oxford OX3 0BP, UK; davidmgarner1@gmail.com
- ³ Laboratório de Delineamento de Estudos e Escrita Científica, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, Santo Andre 09060-870, SP, Brazil; rodrigo.raimundo@fmabc.br
- * Correspondence: vitor.valenti@unesp.br

Abstract: Bariatric surgery is an approach used to treat patients with obesity in a small minority of eligible patients. Non-pharmacological therapies are important to maintain decent health status post-bariatric surgery. We performed a systematic review with meta-analysis to evaluate the effects of exercise on heart rate variability (HRV) in patients submitted to bariatric surgery. The searches were made via MEDLINE/PubMed (via the National Library of Medicine), EMBASE, Web of Science, and Scopus databases. We included non-blind, single-, or double-blind randomized control trials in patients older than 18 years of age submitted to bariatric surgery. The intervention group should be submitted to an exercise training protocol, including aerobic, strength, and other exercise modality after bariatric surgery. We documented 245 studies, and after screening and eligibility phases, only 4 were included. We observed no significant change for the SDNN: subtotal = 19.74 (CI: −4.98, 44.45), $p = 0.12$, $I^2 = 85\%$ (very low quality of evidence); pNN50: subtotal = 13.09 (CI: −9.17, 35.35), $p = 0.25$, $I^2 = 93\%$ (very low quality of evidence); RMSSD: subtotal = 8.44 (CI: −3.61, 25.50), $p = 0.17$, $I^2 = 95\%$ (very low quality of evidence); SD1: subtotal = 9.36 (CI: −4.48, 23.21), $p = 0.19$, $I^2 = 96\%$ (very low quality of evidence). We could not detect significant effects of exercise on resting HRV after bariatric surgery. The low certainty of the results via the evidence level analysis suggest further studies might be beneficial.

Keywords: bariatric surgery; cardiovascular system; exercise; heart period; heart rate variability



Citation: Bitencourt, T.H.B.; de Oliveira, C.M.; Porto, A.A.; de Andrade, D.C.; Garner, D.M.; Raimundo, R.D.; Valenti, V.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials to Evaluate the Impact of Exercise on Heart Rate Variability Post-Bariatric Surgery. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2024**, *11*, 248. <https://doi.org/10.3390/jcdd11080248>

Academic Editor: Paolo Emilio Puddu

Received: 12 June 2024

Revised: 1 August 2024

Accepted: 3 August 2024

Published: 13 August 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Obesity can be defined as an excess of adipose tissue inducing bodily harm. It is a pandemic that continues to increase during global modernization [1]. Obesity is normally evaluated using the body mass index (BMI) [2]. There is a close connection between mortality or morbidity and increased BMI, indicating that higher BMI is clearly related to a higher probability of disease and subsequent mortality [3]. Previous data have stated that in the United States of America, the prevalence of obesity (BMI > 30 kg/m²) was almost 40% between 2015 and 2016 [4]. When considering severe obesity (BMI ≥ 40 kg/m²), it has already attained 7.7% amongst ethnic groups [5].

It was assessed that for every five-unit increase in BMI (above 25 kg/m²), the probability of all-cause mortality increased by around 29%, vascular mortality increased by almost 41%, and diabetes-related mortality reached 210% [6].

Considering the health risks of obesity, bariatric surgery seemed to be an approach to treat obesity in a small group of eligible patients [7]. Hitherto, the scientific research literature specified bariatric surgery as the most effective intervention for improvement of comorbidities and weight loss [8,9]. Nevertheless, adverse effects of bariatric surgery include nutritional deficiency [10] and increased fracture risk owing to reduced bone mineral density [11].

In this sense, clinical strategies to maintain a respectable health status after bariatric surgery are needed to improve quality of life and increase life expectancy [12]. Exercise is a non-pharmacological and inexpensive intervention that advances health status in numerous situations, including breast cancer patients [13], adolescents with mild and moderate idiopathic scoliosis [14], and psychological depression [15].

With this in mind, and with the purpose of monitoring the subjects' health status, heart rate (HR) variability (HRV), which is the measurement of heartbeat oscillation and estimates the autonomic nervous system function [16], has been demonstrated to offer relevant clinical information about health status [17–20]. Thus, its use for evaluation of the quality of life helps us to better understand the patients' health status.

Based on the aforesaid results, the relationship between HRV, bariatric surgery, and exercise is a matter of consideration in cardiovascular clinical research. As a consequence, we raised the following queries so as to better comprehend this relationship: Is there clinical evidence about the effects of exercise on HRV in post-bariatric surgery patients? Can we recommend exercise intervention for bariatric surgery patients to improve HRV? Furthermore, very recently, a systematic review concluded that exercise programs in post-bariatric surgery patients are not well reported [21]. Hence, this study estimated the effect of exercise on HRV in post-bariatric surgery patients, conducted using a systematic review and meta-analysis.

2. Materials and Methods

2.1. Registration

This systematic review followed the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [22] and was registered in the PROSPERO platform (CRD42023473219).

2.2. Search Strategy and Study Selection

The searches were performed via MEDLINE/PubMed (via the National Library of Medicine), EMBASE, Web of Science, and Scopus databases with the submission of the following keywords: (("Stomach Stapling" OR "Bariatric Surgical Procedure" OR "Bariatric Surgery") AND ("Exercise" OR "Physical Activity" OR "Physical Exercise" OR "Exercise Training" OR "Isometric Exercise" OR "Aerobic Exercise") AND ("Autonomic Nervous System" OR "Vegetative Nervous System" OR "Visceral Nervous System" OR "Heart Rate Variability" OR "Heart Period")).

We searched for the terms in the whole text, and all included keywords were provided in the MeSH Cochrane Library online system [23].

We exported all references to the Rayyan QCRI program (Qatar Computing Research Institute, Qatar) so as to exclude duplicates. The publications were screened in the Rayyan online software 2024 by analyzing the title and abstract. This stage was performed by two independent reviewers (THBB and AAP), who read the entire articles. One more reviewer (VEV) was invited to decide if there was a disaccord regarding a particular study.

2.3. Eligibility Criteria

The studies were published from the start of the databases until September 2023 and from peer-reviewed journals. The inclusion and exclusion criteria were compatible with the PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Study Design) elements, including:

1. (P) Male or female post-bariatric surgery patients older than 18 years with or without associated diseases.
2. (I) The intervention group should be submitted to an exercise training protocol, including aerobic and/or strength exercise modality after bariatric surgery, in which the participants were submitted to a minimum of three sessions per week and lasted at least four weeks. We excluded publications that did not include aerobic or strength exercise.
3. (C) For comparison groups, we included studies that evaluated subjects that were not submitted to exercise or references that compared the patients vs. themselves.
4. (O) The outcome of interest is the HRV indices.
5. (S) We included studies with no blind, single-, or double-blind randomized control trials (RCTs). This investigation was limited to articles published in peer-reviewed journals and written in English. We excluded studies performed with animals, conference papers, master's theses, doctoral dissertations, descriptive studies, case studies, editorials, and reviews.

2.4. Data Extraction

Data relating to the author, study design, study participants' features, intervention, and exercise protocols were extracted from original studies and presented in Table 1. Missing data were obtained by contacting the study authors. This phase was completed by two independent reviewers (THBB and AAP). When the author's correspondent did not reply, the Web Plot Digitizer[®] was used to calculate the data presented in figures. The HRV data were charted as mean and standard deviations (SD). Values presented with "standard error" or "confidence intervals" (CI) in the primary studies were then changed to SD.

Table 1. Characteristics of the study populations of articles by author and year, sample, age (years), intervention details, control, and outcomes measured.

Author/ Years	Study Design	Sample Size	Age (Years)	Intervention Details	Control	Outcomes Measured
Castello et al., 2011 [24]	Randomized controlled trial	Obese women Training group: 11 Control group: 10	Training group: 38 ± 4 Control: 36 ± 4	Exercise onset: 1 month after bariatric surgery. Duration: 3 days/week for 12 weeks. Protocol: 5 min stretching, 5 min warmup on a treadmill (3 km/h), 10 min at 50% of HR peak, 10 min at 60% of HR peak, 10 min at 70% of peak HR, recovery for 1 min (3 km/h), and 10 min of stretching.	Control intervention was not explained.	All HRV indexes (SDNN, RMSSD, pNN50, NN50, SD1, and SD2) improved in the training group.
Castello-Simões et al., 2013 [25]	Randomized controlled trial	Obese women Training group: 9 Control group: 10	Training group: 32 ± 4 Control: 31 ± 2	Exercise onset: 1 month after bariatric surgery. Duration: 3 days/week for 12 weeks. Protocol: 5 min of stretching, 5 min warmup on a treadmill (3 km/h), 10 min at 50% of HR peak, 10 min at 60% of HR peak, 10 min at 70% of peak HR, recovery for 1 min (at 3 km/h), and 10 min of stretching.	The control group did not practice any physical activity.	RMSSD and SD1 HRV indices improved in the training group.
Ricci et al., 2020 [26]	Randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial	Obese women and men Training group: 10 Control group: 10	Training group: 40.7 (36.2–45.4) Control: 37.6 (32.4–42.8)	Exercise onset: 8 days after bariatric surgery. Duration: 5 days/week for 6 weeks. Protocol: 10 different types of movements: squat, trunk flexion, exercises of upper limbs, and isometric abdomen contraction with an electromyostimulation apparatus and no load.	The sham group performed the same exercises with no electric current.	Not all HRV indices (RMSSD, RRTri, LF, HF, SD1, SD2, ApEn, SampEn, and Shannon) were changed in the training group.
Belzile et al., 2022 [27]	Randomized controlled trial	Obese women Training group: 40 Control group: 19	Training group: 41.6 ± 11.6 Control: 42.3 ± 10.8	Exercise onset: 3 months after bariatric surgery. Duration: 3 days/week for 12 weeks. Protocol: 35 min of exercise (60–75%—HR reserve) and 25 min of resistance exercise (loads were not provided).	Patients received general advice regarding healthy behavior and physical activity.	SDNN, SDANN, pNN50, and RMSSD indices improved in the training group.

DNN: standard deviation of normal RR intervals; SDANN: standard deviation of the mean RR calculated over a 5 min period; RMSSD: root-mean square of differences between adjacent normal RR interval; NN50: total adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms; pNN50: percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms; SD1: short-term variation in the RR intervals; SD2: long-term variation in the RR intervals; RRTri: triangular index; LF: low frequency; HF: high frequency; ApEn: approximate entropy; SampEn: sample entropy.

2.5. Assessment of the Risk of Bias

The analysis of bias was shaped by Risk of Bias tools originated in the Cochrane organization [28] via the Review Manager program (RevMan 5.4.1). Risk of bias is a tool based on the domains. Its evaluation was divided into six areas: “randomization process”, “deviations from intended interventions”, “missing outcome data”, “measuring of the outcome”, “selection of the reported results”, and “overall bias”. The cataloging was divided into three retorts: low risk, some concerns, and high risk. Our assumptions were based on the table developed in [28], “Reviewers’ judgment and criteria for judgment”. Two independent authors finished the risk of bias analysis (THBB and AAP). An additional researcher (VEV) was consulted in case of discrepancies in their judgements. The assessors of the risk of bias were trained with appropriate sessions (THBB, VEV, AAP, and RDR).

2.6. GRADE (Levels of Evidence)

We enforced the Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group (GRADE Working Group, 2004) to measure the certainty of the evidence. This analysis comprised the study design of randomized trials (strong evidence). We similarly considered study quality (detailed study methods and execution) and limitations in the strength of evidence analysis [29]. We completed the GRADEpro GDT v4[®] (McMaster University, Hamilton, ON, Canada) to elaborate the summary of the findings table.

2.7. Qualitative Analysis (Systematic Review)

A narrative synthesis was executed to describe detailed data on how each study was completed. The details for each study were introduced in texts and tables. The results of the individual qualitative analysis per study were accomplished by studying HRV parameters for the intervention or control protocols.

2.8. Quantitative Analysis (Meta-Analysis)

After selecting all references, we estimated the possibility of a meta-analysis. In a positive situation, we introduced the HRV values. The information required to construct the meta-analysis was the pre- and post-intervention period. We assumed the criterion of extracting all data offered between protocols in pre- and post-intervention.

Heterogeneity was considered using the I^2 statistic. We interpreted high heterogeneity if $I^2 < 50\%$, moderate for I^2 between 50% and 75%, and low for $I^2 > 75\%$ [30,31]. For the “95% CI” and “test for overall effect size” values, significant differences were assumed for $p < 0.05$ (or $<5\%$). We computed the absent SDs of the changes (SDchanges) if the publications did not present dispersion values of change, such as 95% confidence intervals, SD, p -values, or standard errors. We stated the results of the meta-analysis in weighted mean difference (MD), 95% CI, and p -value. We considered $p < 0.05$ (or $<5\%$) statistically significant for the overall MD of the intervention group compared to the control group. The results were presented as forest plots. We executed a random-effect model, as this is a more conservative technique that permits the study heterogeneity to deviate beyond chance, providing further generalizable results [32]. All data were formed using the Review Manager Program (RevMan 5.4.1).

3. Results

3.1. Description of Studies

We recognized a total of 245 publications. After eliminating duplicates ($n = 155$), 90 references were screened for inclusion. Among the studies, 83 records were excluded after reviewing the title and/or abstract and 1 study was not retrieved. Three studies were eliminated because they were abstracts presented in Congress.

Four papers were designated for full-text reading, GRADE, risk of bias assessment, and qualitative analysis [24–27]. The study features included are illustrated in Table 1. All

references [24–27] were included for meta-analysis. The search method and selection stages were in accordance with the PRISMA protocol flow diagram (Figure 1).

The studies contained within this review were published between 2011 and 2022 (Table 1). Three studies originated from Brazil [29–31] and one from Canada [27]. Three studies were presented as randomized and controlled trials [29–32] and one study as a randomized, double-blinded, sham-controlled clinical trial [27].

Castello et al. (2011) included patients with obesity (men) with body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m², and Castello-Simões et al. (2013) also investigated patients with obesity (women; BMI ≥ 40 kg/m²). Ricci et al. (2020) inspected patients with obesity (men and women; BMI > 30 kg/m²) and Belzile et al. (2022) investigated just patients with severe obesity (BMI ≥ 40 kg/m²). Mean age was similar between the references: 20 to 45 years—training group: 38 ± 4 years vs. control: 36 ± 4 years (Castello et al., 2011); 20 to 45 years—training group: 32 ± 4 years vs. control: 31 ± 2 years (Castello-Simões et al., 2013); 18 to 50 years—training group: 40.7 years (36.2–45.4) vs. control: 37.6 years (32.4–42.8; Ricci et al., 2020); training group: 41.6 ± 11.6 years vs. control: 42.3 ± 10.8 years (Belzile et al., 2022) [24–27,32].

Regarding exclusion criteria, Castello et al. (2011) [24] excluded patients with neurological or orthopedic diseases that circumvented them performing an exercise program, implanted pacemaker, chronic dysfunction in heart rhythm, myocardial infarction, unstable angina, significant acute arrhythmias, valvular heart disease, uncontrolled hypertension, previous history of heart disease, uncontrolled diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, associated surgery, post-menopause, beta-blocker treatment, and current regular exercise program involvement.

Castello-Simões et al. (2013) [25] excluded patients with neurological or orthopedic disorders, cardiac arrhythmias, ECG alterations, previous history of heart disease, uncontrolled hypertension, uncontrolled diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, β -blocking pharmacotherapy, post-menopause, and those currently partaking in a regular exercise program.

Ricci et al. (2020) [26] excluded subjects with neurological or orthopedic disorders that stopped them from performing the physical exercise program, implanted pacemaker or any metal prosthesis, Baecke physical activity questionnaire [33] score > 8 , insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, heart disease history, beta-blocker treatment, contraindications to cardiopulmonary exercise testing, respiratory diseases, distal arteriopathy, hypersensitivity to electrostimulation, inflammatory, hepatic, and renal dysfunctions, diabetic neuropathy, cognitive deficit, deficiency in adhering to the study protocols, illicit drug use, and pregnant or post-menopausal women.

Belzile et al. (2022) [27] excluded patients who had earlier bariatric surgery, subjects acquiesced to vagotomy procedure, subjects who were taking weight-loss medications three months prior to the experiments, and patients with an implanted pacemaker.

Concerning interventions, the sessions conducted by Castello et al. (2011) [24] persisted for one hour on different days: 3 times a week, for 12 weeks (36 sessions in total). Each session comprised of 5 initial minutes of upper and lower limb stretching in front of a mirror in a standing and sitting position, and a 5 min warmup on a treadmill at 3 km/h for 40 min, with pace and slope varying according to HR. The 40 min of exercise were separated into 4 stages of 10 min each:

1. Exercise intensity (50% of the HR peak),
2. 60% of peak HR,
3. 70% of peak HR,
4. Maintenance of 70% peak HR.

Next, the subjects were submitted to 1 min of recovery at 3 km/h and 10 min of the same initial stretch and diaphragmatic breathing.

The sessions conducted by Castello-Simões et al. (2013) [25] were performed for one hour on different days: three times/week, for twelve weeks. The intervention was based on an initial 5 min of upper and lower limb stretching, and a 5 minutes warmup on a treadmill

at 3 km/h for 40 min, with pace and inclination extending according to HR. The 40 min of exercise were separated into 4 stages (10 min each):

1. Exercise intensity (50% of HR peak),
2. 60% of HR peak,
3. 70% of HR peak,
4. Maintenance of 70% HR peak.

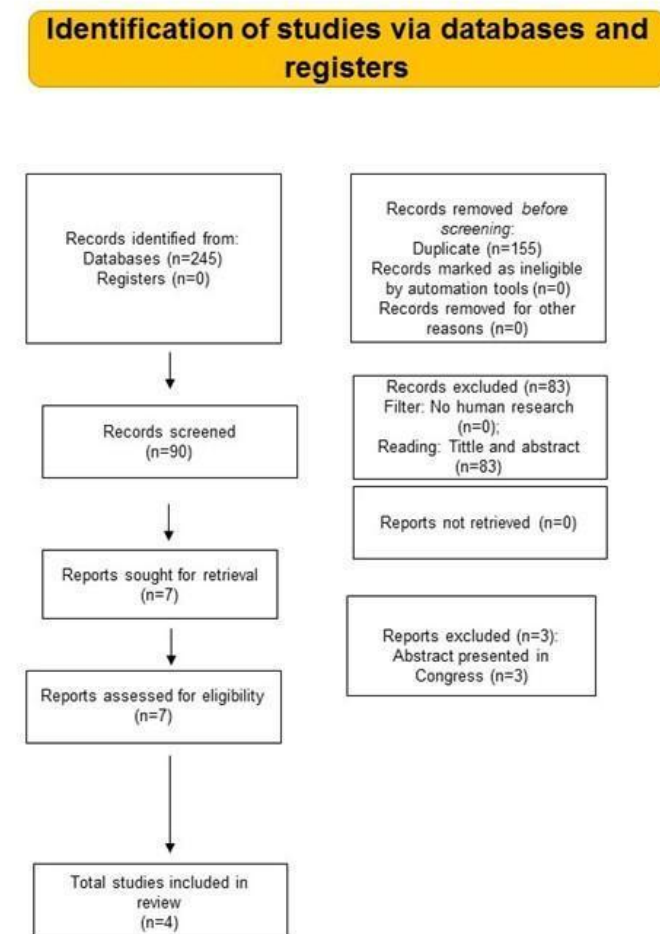


Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram.

After that, the patients were submitted to 1 min of recovery at 3 km/h and 10 min of the same initial stretching.

The training protocol led by Ricci et al. (2020) [26] consisted of 30 sessions, 5 times/week, completed over 6 weeks. The whole-body electromyostimulation protocol was achieved with an electromyostimulator. The electrical current intensity was nominated for each location and gradually modified throughout each session to improve the intensity of stimulation. The exercises were achieved concurrently with the electric current on—it was completed with no loads in the orthostatic position. The exercises combined the following movements: trunk flexion, squat, isometric abdomen contraction, and exercises of upper limbs.

Exercise training conducted by Belzile et al. (2022) [27] was initiated three months after bariatric surgery and was performed three days/week for twelve weeks. The training was separated into:

1. 35 min of moderate to strong aerobic exercise (60–75%—HR reserve),
2. 25 min of resistance exercises. Loads were not provided.

3.2. Qualitative Analysis

Castello et al. (2011) [24] stated that aerobic exercise training improved HRV in women who underwent bariatric surgery. SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, SD1, and SD2 HRV indices were significantly increased after a 12-week aerobic exercise program in the training group, whilst no significant change was demonstrated in the control group. Furthermore, the post-training HRV indices (SDNN, RMSSD, NN50, pNN50, SD1, and SD2) were greater in the training group compared to the control group. HRV was analyzed four weeks after bariatric surgery.

According to Castello-Simões et al. (2013) [25], HRV was improved after a 12-week aerobic training protocol in women who underwent bariatric surgery. Then, the authors detected that both RMSSD and SD1 indices increased after the exercise program in the training group, whereas no significant change was reported in the control group. Post-exercise SD1 was significantly greater in the training group compared to the control group. HRV was similarly studied four weeks after bariatric surgery. Besides, Belzile et al. (2022) [27] described that all time domain indices (SDNN, SDANN, pNN50, and RMSSD) significantly improved in the exercise group.

Equally, Ricci et al. (2020) [26] failed to locate a significant outcome of whole-body electromyostimulation exercise on linear HRV in bariatric surgery patients. RMSSD, RRTri, LF (n.u.), HF (n.u.), SD1, and SD2 were not changed amid pre- and post-training exercises in the training group. Yet, RMSSD, RRTri, SD1, and SD2 HRV indices were significantly increased in the control group. When studying nonlinear HRV, the authors recognized that approximate entropy and sample entropy increased, while Shannon entropy decreased following exercise training in the training group, despite the fact that no significant changes were detected in the control group. The patients were evaluated seven weeks following bariatric surgery.

3.3. Analysis of the Risk of Bias

We found different results during the risk of bias analysis among the four references. The evaluation of the risk of biased is summarized in Figure 2. Additional data regarding the risk of bias are provided in the Supplementary Materials: risk of bias findings about each risk of bias item for each included study.

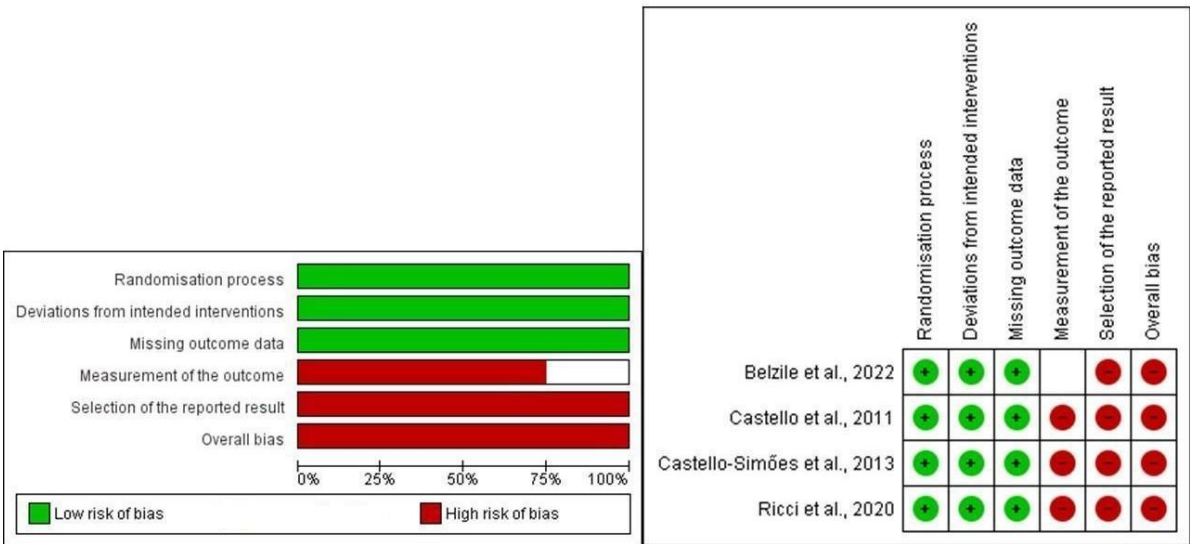


Figure 2. Cochrane risk of bias tool [24–27].

3.3.1. Randomization Process

All studies (100%) clarified events for conducting the allocation randomization sequence. The allocation sequence was hidden until participants were enrolled and assigned to their interventions.

3.3.2. Deviations from Intended Interventions

In the four studies, all participants (100%) were conscious of their intervention throughout the trial, as it was impossible to blind the exercise intervention. There was no evidence that the intended intervention arose due to the trial environment, and an adequate analysis was used to calculate the intervention effect.

3.3.3. Missing Outcome Data

All references (100%) [24–27] clarified that outcome data were unconnected to the trial context. Data for this outcome were available for all, or nearly all (at least 95%), participants randomized in no study (0%). In three references, sample loss was based on patients that declined to continue—it was not linked to their health status.

3.3.4. Measurement of the Outcome

HRV measurement was suitable in three studies (100%). Measurement of the consequences did not vary between intervention groups in the three references (100%). Outcome assessors were conscious of the intervention received by study participants in the three references (100%).

3.3.5. Selection of the Reported Result

Throughout all three studies (100%), the data that formed the result were in keeping with a pre-specified analysis plan that was confirmed before unblinded outcome data were available for analysis.

3.3.6. Overall Bias

Considering all items, the result was high risk of bias for the three references (100%).

3.4. Quantitative Analysis

For the SD1 and RMSSD results, we performed a random effect and mean difference (MD) model to measure effect sizes. The black diamond indicates the 95% CI (Figures 3–5). A negative effect size indicates upgraded values in the intervention group compared to the control (no exercise).

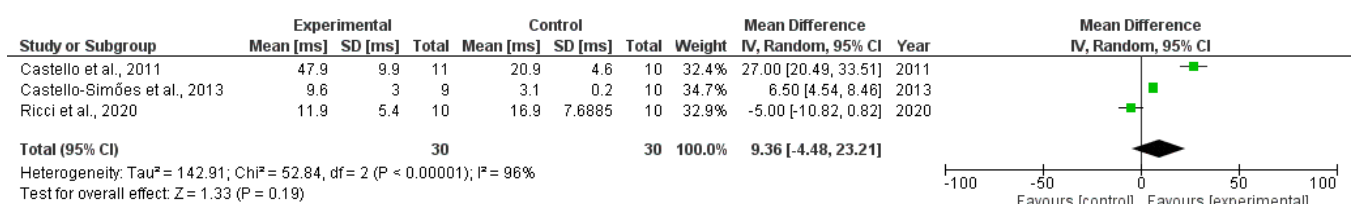


Figure 3. Meta-analysis for overall effects of exercise on the SD1 HRV index in bariatric surgery patients in the “exercise” subgroup. HRV: heart rate variability; SD1: short-term variation in the RR intervals [24–26].

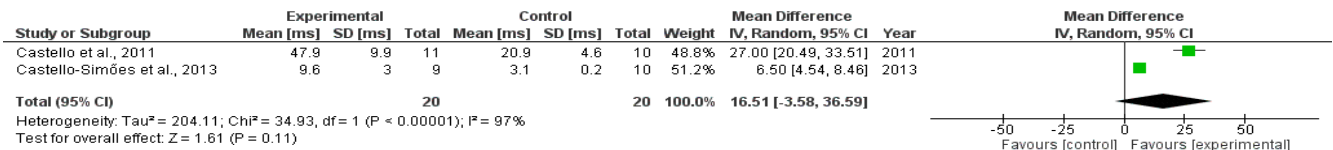


Figure 4. Meta-analysis for overall effects of exercise on the SD1 HRV index in bariatric surgery patients in the “aerobic exercise training with no additional stimulation” subgroup. HRV: heart rate variability; SD1: short-term variation in the RR intervals [24,25].

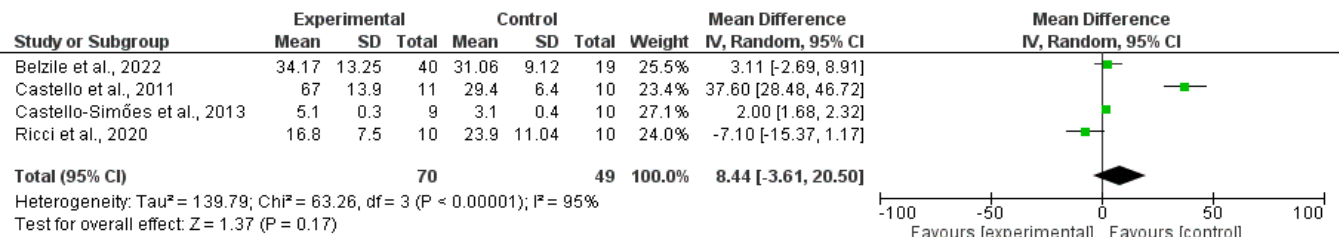


Figure 5. Meta-analysis for overall effects of exercise on the RMSSD HRV index in bariatric surgery patients in the “exercise” subgroup. HRV: heart rate variability; RMSSD: root mean square of the successive differences [24–27].

3.4.1. SD1

With regard to SD1, no significant change was distinguished for this HRV index. In the “test for overall effect”, we revealed a subtotal = 9.36 ms (95%CI: $-4.48, 23.21$), $p = 0.19$, and heterogeneity = 96% (Figure 3). In the subgroup “aerobic exercise training with no additional stimulation”, there were no significant changes in the “test for overall effect”: subtotal = 16.51 ms (95% CI: $-3.58, 36.59$), $p = 0.11$, and heterogeneity = 97% (Figure 4). The GRADE quality of evidence for this result was very low (Table 2).

3.4.2. RMSSD

We noted that no significant change was recognized for the RMSSD. In the “test for overall effect”, we revealed a subtotal = 8.44 ms (95%CI: $-3.61, 20.50$), $p = 0.17$, and heterogeneity = 95% (Figure 5). In the subgroup “aerobic exercise training with no additional stimulation”, there were no significant deviations in the “test for overall effect”: subtotal = 13.53 ms (95% CI: $-1.94, 28.99$), $p = 0.09$, and heterogeneity = 97% (Figure 6). The GRADE quality of evidence for this result was very low (Table 2).

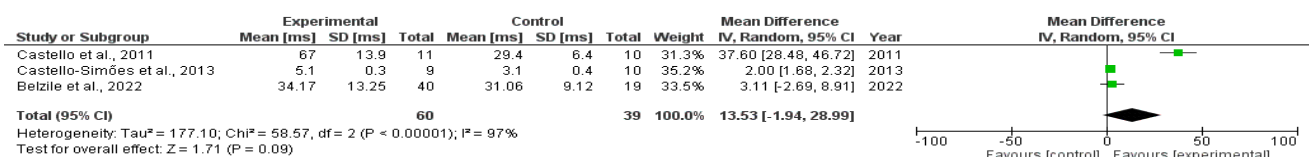


Figure 6. Meta-analysis for overall effects of only aerobic exercise on the RMSSD HRV index in bariatric surgery patients in the “aerobic exercise training with no additional stimulation” subgroup. HRV: heart rate variability; RMSSD: root mean square of the successive differences [24,25,27].

3.4.3. pNN50

Regarding the pNN50 index, we observed no significant change. In the “test for overall effect”, we revealed a subtotal = 13.09 ms (95%CI: $-9.17, 35.35$), $p = 0.25$, and heterogeneity = 93% (Figure 7). The GRADE quality of evidence for this result was very low (Table 2).

Table 2. Levels of evidence analysis via (GRADE Working Group, 2004).

Certainty Assessment							No. of Patients		Effect		Certainty	Importance
No. of Studies	Study Design	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other Considerations	Exercise	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Short-term variation in the RR intervals (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: ms; scale: from 3 to 48)												
3	Randomized trials	Very serious _{a,b,c,d,e}	Very serious ^f	Serious _{a,b,c,d,e,f}	Very serious ^g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed _{a,b,c,d,e,f}	20	20	-	MD 16.51 ms higher (3.58 lower to 36.59 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Root mean square of the successive differences (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: ms; scale: from 3 to 68)												
4	Randomized trials	Very serious _{a,b,c,d,e,f}	Very serious ^f	Serious _{a,b,c,d,e,f}	Very serious ^g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed _{a,b,c,d,e,f}	70	49	-	MD 8.44 ms higher (3.61 lower to 20.5 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL
Percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: %; scale: from 9 to 37)												
2	Randomized trials	Very serious _{a,b,c,d,e,f}	Very serious ^f	Serious _{b,c,d,e,f}	Very serious ^g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed _{b,c,d,e,h}	51	29	-	MD 13.09 ms higher (9.17 lower to 35.35 higher)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval (follow-up: mean 12 weeks; assessed with: ms; scale: from 27 to 129)												
2	Randomized trials	Very serious _{a,b,c,d,e,i}	Very serious ⁱ	Serious _{a,b,c,d,e,i}	Very serious ^g	Publication bias strongly suspected all plausible residual confounding would suggest a spurious effect, while no effect was observed _{a,b,c,d,e,g,i}	51	29	-	MD 19.74 ms higher (4.98 lower to 44.45 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

CI: confidence interval; MD: mean difference. Explanations. ^a Allocation was not mentioned in some studies. ^b Exercise was not blinded. ^c High risk of bias in reporting bias. ^d High risk in other bias analysis. ^e Different sample size between groups. ^f High heterogeneity ($I^2 = 97\%$). ^g Large 95% CI. ^h High heterogeneity ($I^2 = 93\%$). ⁱ High heterogeneity ($I^2 = 85\%$).

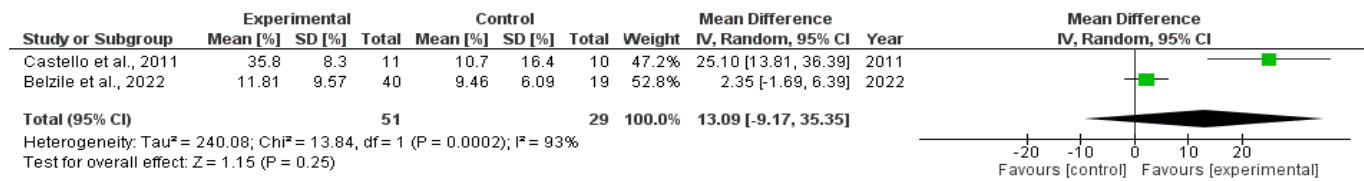


Figure 7. Meta-analysis for overall effects of exercise on the pNN50 HRV index in bariatric surgery patients in the “exercise” subgroup. HRV: heart rate variability; pNN50: percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50 ms [24,27].

3.4.4. SDNN

In regard to the SDNN, we revealed no significant change. In the “test for overall effect”, we revealed a subtotal = 19.74 ms (95%CI: $-4.98, 44.45$), $p = 0.17$, and heterogeneity = 85% (Figure 8). The GRADE quality of evidence for this result was very low (Table 2).

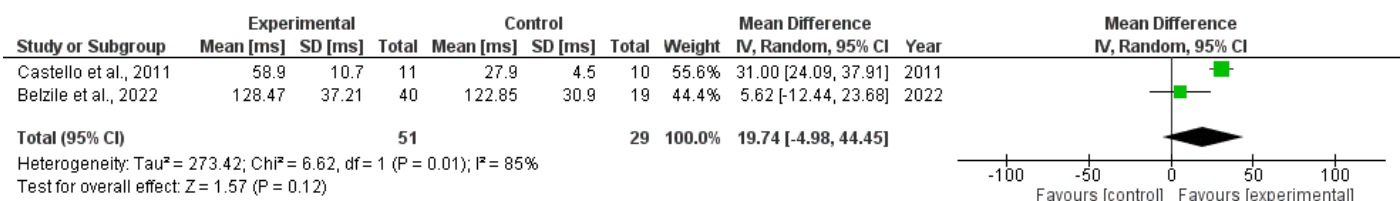


Figure 8. Meta-analysis for overall effects of exercise on the SDNN HRV index in bariatric surgery patients in the “exercise” subgroup. HRV: heart rate variability; SDNN: standard deviation of all normal RR intervals recorded in a time interval [24,27].

4. Heterogeneity

The very high heterogeneity reported for SD1, RMSSD, pNN50, and SDNN HRV indices (I^2 between 85% and 97%) may be explained by the clinical and methodological diversity between studies. Although the sample profile was similar between the references (obese men and women 30–50 years old), we detected differences in the exercise protocols since in one study, the patients were submitted to strength and aerobic exercise [27]. In addition, one publication [24] lacked information related to the control group (Table 1). We also identified variability in risk of bias because measurement of the outcome was different in one study [27] (Figure 2).

5. Discussion

This systematic review was commenced to evaluate the effects of exercise on HRV in bariatric surgery patients. As key findings, we reported the following:

- (1) According to the meta-analysis, no significant effect of exercise on HRV was recognized.
- (2) The GRADE quality of evidence evaluation for SDNN, pNN50, SD1, and RMSSD presented very low certainty.
- (3) Risk of bias assessment emphasized concerns regarding blind assessment and further prejudices or bias.

The effects of bariatric surgery on HRV were reviewed by our group [34]. The 14 selected references in the cited study permitted us to indicate that bariatric surgery improves HRV. Considering that proinflammatory cytokines produced by excess adipose tissue induce higher sympathetic activity, leading to HRV impairment [35–38], the theory is that the cytokine reduction owing to decreases in adipose tissue increases parasympathetic system activity, and HRV as a result.

In this situation, earlier studies have stated that exercise training provides advantageous effects on bariatric surgery [39–41]. Resistance training combined with protein supplementation in patients after bariatric surgery enhanced physical activity and cardiorespiratory fitness, reducing cardiovascular and metabolic risk. Oppert et al. (2018) [40]

introduced patients to exercise six weeks after bariatric surgery. The exercise training program was founded on leg extension, abdominal crunch, leg press, chest press vertical traction, and bicep curls. Each exercise was conducted in 8 to 12 repetitions, 4 times. Exercise intensity began with eight repetitions at 50% of one repetition maximum. Repetitions enhanced from 8 to 9 to 12, and loads increased from 50% to 65% to 75% of 1 maximum repetition. Resting between repetition persisted for around 60 s.

The review published by Bellicha et al. (2021) [39] showed that exercise programs after bariatric surgery improved muscle strength and cardiorespiratory fitness. Their study similarly suggested that exercise interventions are able to lessen bone loss and prevent weight regain after surgery, which is relevant to increased quality of life [41,42]. Together, we were anticipating that a systematic review with meta-analysis could reveal significant benefit of exercise on HRV following bariatric surgery.

Even so, our quantitative analysis failed to detect a significant positive impact of exercise on post-bariatric surgery. The methodological procedures conducted by the selected references [24–27] permitted us to complete a meta-analysis only for SDNN, pNN50, RMSSD, and SD1 HRV indices, which provided information related to the estimation of parasympathetic influence on HR oscillations (pNN50, RMSSD, and SD1) and global HR control (SDNN) [17].

For the RMSSD and SD1 results, we separated measurements into “exercise”, including aerobic exercise and whole-body electromyostimulation associated with dynamic exercise, and “aerobic exercise training with no additional stimulation”, excluding whole-body electromyostimulation associated with dynamic exercise. With regard to the RMSSD index, in the subgroup “exercise”, the exercise intervention groups sustained a mean SD = 10.56 ms (95% CI: −9.44, 30.55), higher than the control group after the exercise intervention period ($p = 0.3$). The “aerobic exercise training with no additional stimulation” subgroup showed 19.5 ms (95% CI: −15.39, 54.38), higher than the control group following the exercise program period ($p = 0.27$).

Concerning the SD1 result, in the “exercise” subgroup, the exercise intervention groups sustained a mean SD = 9.36 ms (95% CI: −4.48–23.21), higher than the control group after the exercise intervention period ($p = 0.19$). In the “aerobic exercise training with no additional stimulation” subgroup, the exercise intervention groups sustained a mean SD = 16.51 ms (95% CI: −3.58, 36.59), higher than the control group after the program intervention period ($p = 0.11$).

The mentioned results indicate that parasympathetic control of HR was unaffected by exercise intervention in post-bariatric surgery patients. This is because SD1 and RMSSD are influenced by vagal nerve activity [40,41].

Regarding SDNN and pNN50, there was no need to investigate a subgroup, as all three references performed aerobic exercise as an intervention [24,25,27]. When evaluating the SDNN index, the exercise intervention groups sustained a mean SD = 19.74 ms (95% CI: −4.98, 44.45), higher than the control group after the exercise intervention period ($p = 0.12$). In the pNN50 analysis, we detected a mean of 13.09 ms (95% CI: −9.17, 35.35), higher than the control group following the exercise program period ($p = 0.25$).

In this case, pNN50 provides information regarding vagal control of HR, while SDNN is related to both sympathetic and parasympathetic regulation of HR [16,17].

As a consequence, based on the above-mentioned data, we suggest that there is no solid evidence that exercise improves resting HRV after bariatric surgery in patients with obesity.

Alternatively, we initially supposed that the exercise group would show significantly higher HRV values after the intervention period compared to the control groups. However, while two references [24,25] exhibited a significant positive effect of exercise on HRV after bariatric surgery, no significant difference was noted in the meta-analysis. This is possibly a result of the large differences in resting HRV between the three studies. We understand that the discrepancy between Castello et al. (2011) [24] and Castello-Simões et al. (2023) [25] regarding resting RMSSD and SD1 indices had a critical effect on the meta-analysis.

It is worth remarking that an earlier study raised solid evidence indicating homology between RMSSD and SD1 [43]. It was established via empirical and mathematical methods that RMSSD and SD1 deliver identical metrics. The main apprehension is that the inappropriate use of both indices may affect the interpretation of HRV since it could provide redundant data.

In this context, unexpected data reported by Ricci et al. (2020) [26] indicated that HRV was increased in the sham group. Consistent with their results, RMSSD, triangular index (RRTri), SD1, and SD2 indices were higher after a sham intervention compared to baseline, whereas no significant change was recognized between baseline HRV vs. HRV after intervention in the experimental group regarding all linear HRV indices. This may be because the sham group likewise performed dynamic exercise (trunk flexion, squat, isometric abdomen contraction, and exercises of upper limbs) [42], which may have influenced resting HRV.

The four selected references [24–27] did not signal any problems regarding events for generating the allocation randomization sequence. These studies' methodological descriptions indicated that the allocation sequence was hidden until participants were enrolled and assigned to their interventions. Still, a pertinent fact that our review highlighted was that patients and outcome assessors were conscious of their assigned intervention throughout the trial, as it was impossible to blind the exercise intervention. In contrast, we recognized no indication that the intended intervention arose owing to the trial context, and an appropriate analysis was necessary to estimate the assignment to intervention effect. In addition, sample loss in the four references was attributable to patients that refused to continue—it was not related to their current health status.

We also drew attention to the measurement of the outcome and selection of the reported result as possible bias in the selected references. Considering that outcome assessors were aware of the intervention, this may be related to flaws in estimating the participants' variables that arose when the values were not similar to the accurate data [28]. Additionally, we detected limitations in the selection of the reported result. This item indicates if the researchers' pre-specified intentions were available in sufficient detail and may indicate unexpected changes during the trial [28].

Regarding the clinical implication of our study, we need to recognize that although our systematic review did not find a significant effect of exercise on HRV in post-bariatric surgery patients, it does not mean that exercise is not recommended to this population. HRV is not the only health marker that can be followed by the clinical team, many other variables can also be followed, such as weight, blood pressure, blood cholesterol, glucose and triglyceride levels, anthropometric parameters, adipose tissue, fat mass percentage, and inflammatory markers.

Moreover, the beneficial effects of exercise are well demonstrated for symptoms related to obesity [44], including depression [45], elevated visceral fat [46], increased waist circumference [47], insulin resistance [48], and cardiometabolic diseases [49]. Indeed, our data did not recommend for the clinical team to avoid exercise interventions in post-bariatric surgery patients.

Our analysis emphasized several concerns: Levels of evidence analysis achieved through GRADE indicated very low certainty for all HRV indices evaluated in the meta-analysis (RMSSD, SDNN, SD1, and pNN50). This was by reason of high heterogeneity, large 95% CI, and high risk of bias in at least one reference. The exercise intervention started one month after bariatric surgery in three references [24–26], while it started three months after bariatric surgery in one study [27], which may have prejudiced the intervention standardization in the meta-analysis interpretation. We selected a small number of references, and this is an important limitation in our study since it restricts interpretation and clinical practice. Nonetheless, we assessed only a few studies because we aimed to include only randomized control trials, which is the gold standard when analyzing clinical practice [50]. The meta-analysis included a small number of studies, which may affect statistical comprehension. Conversely, according to Cochrane recommendations, meta-analysis

is valid for statistical combinations of results from two or more separate studies [30,31]. Three [24–26] out of the four selected references were published by the same group, and this may influence the interpretation for different populations worldwide. We extracted data from graphs in one study through the Web Plot Digitizer, which may have influenced the accuracy.

Taken together, we recommend future randomized clinical trials in post-bariatric surgery with aerobic and strength exercise modalities focused on HRV time and frequency domain parameters, which will support us to better understand the effects of exercise on this outcome. We also strongly suggest the authors follow the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement [50] and consult systematic review instruments, such as the risk of bias and GRADE tools, to plan the randomized clinical trials.

Another issue to be highlighted is the exercise intensity, which extended between 60% and 75% in the aerobic exercise protocols [24–27], while loads for the resistance exercise training were not provided by Belzile et al. (2022) [27], and Ricci et al. (2020) [26] conducted dynamic exercises with no loads in the orthostatic position. Also, HRV analysis was resultant from a 24 h period in the work of Belzile et al. (2022) [27], but Castello et al. (2011) [24], Castello-Simões et al. (2013) [25], and Ricci et al. (2020) [26] evaluated HRV via a shorter time-series, under one hour.

6. Conclusions

In conclusion, our systematic review with meta-analysis did not find significant effects of exercise on resting HRV after bariatric surgery. Furthermore, no decision could be made owing to the low certainty of the results via the evidence level analysis. Consequently, we recommend further research studies.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcdd11080248/s1>, Risk of bias.

Author Contributions: Conceptualization, T.H.B.B., A.A.P., D.M.G. and V.E.V.; methodology, T.H.B.B., C.M.d.O., A.A.P., D.C.d.A., D.M.G., R.D.R. and V.E.V.; validation, T.H.B.B., C.M.d.O., A.A.P., D.C.d.A., D.M.G., R.D.R. and V.E.V.; formal analysis, T.H.B.B., R.D.R. and V.E.V.; resources, V.E.V.; data curation, T.H.B.B., C.M.d.O., A.A.P., D.C.d.A., D.M.G., R.D.R. and V.E.V.; writing—original draft preparation, T.H.B.B., C.M.d.O., A.A.P., D.C.d.A., D.M.G., R.D.R. and V.E.V.; writing—review and editing, T.H.B.B., C.M.d.O., A.A.P., D.C.d.A., D.M.G., R.D.R. and V.E.V.; visualization, T.H.B.B., C.M.d.O., A.A.P., D.C.d.A., D.M.G., R.D.R., V.E.V., R.D.R. and V.E.V.; project administration, V.E.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The manuscript received financial support from Sao Paulo State University Research support. Vitor E. Valenti receives financial support from the National Council for Scientific and Technological Development, an entity linked to the Ministry of Science, Technology, Innovations, and Communications from Brazil (process number 302574/2021-2).

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data is contained within the article and Supplementary Materials.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Martin, M.; Beekley, A.; Kjorstad, R.; Sebesta, J. Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery: A national population-based analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2010**, *6*, 8–15. [CrossRef] [PubMed]
2. González-Muniesa, P.; Martínez-González, M.A.; Hu, F.B.; Després, J.P.; Matsuzawa, Y.; Loos, R.J.F.; Moreno, L.A.; Bray, G.A.; Martínez, J.A. Obesity. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2017**, *3*, 17034. [CrossRef] [PubMed]
3. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* **2004**, *363*, 157–163. [CrossRef] [PubMed]
4. Hales, C.M.; Fryar, C.D.; Carroll, M.D.; Freedman, D.S.; Ogden, C.L. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007–2008 to 2015–2016. *JAMA* **2018**, *319*, 1723–1725. [CrossRef] [PubMed]

5. Flegal, K.M.; Kruszon-Moran, D.; Carroll, M.D.; Fryar, C.D.; Ogden, C.L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* **2016**, *315*, 2284–2291. [CrossRef] [PubMed]
6. Whitlock, G.; Lewington, S.; Sherliker, P.; Clarke, R.; Emberson, J.; Halsey, J.; Qizilbash, N.; Collins, R.; Peto, R. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* **2009**, *373*, 1083–1096. [CrossRef] [PubMed]
7. Benaiges, D.; Goday, A.; Pedro-Botet, J.; Más, A.; Chillarón, J.J.; Flores-Le Roux, J.A. Bariatric surgery: To whom and when? *Minerva Endocrinol.* **2015**, *40*, 119–128. [PubMed]
8. Pories, W.J.; Swanson, M.S.; MacDonald, K.G.; Long, S.B.; Morris, P.G.; Brown, B.M.; Barakat, H.A.; deRamon, R.A.; Israel, G.; Dolezal, J.M.; et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.* **1995**, *222*, 339–350, discussion 350–352. [CrossRef] [PubMed]
9. Colquitt, J.L.; Pickett, K.; Loveman, E.; Frampton, G.K. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *8*, CD003641. [CrossRef] [PubMed]
10. Bal, B.S.; Finelli, F.C.; Shope, T.R.; Koch, T.R. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8*, 544–556. [CrossRef] [PubMed]
11. Biobaku, F.; Ghanim, H.; Monte, S.V.; Caruana, J.A.; Dandona, P. Bariatric Surgery: Remission of Inflammation, Cardiometabolic Benefits, and Common Adverse Effects. *J. Endocr. Soc.* **2020**, *4*, bvaa049. [CrossRef] [PubMed]
12. Gilmartin, J.; Bath-Hextall, F.; Maclean, J.; Stanton, W.; Soldin, M. Quality of life among adults following bariatric and body contouring surgery: A systematic review. *JBI Database Syst. Rev. Implement. Rep.* **2016**, *14*, 240–270. [CrossRef] [PubMed]
13. Aydin, M.; Kose, E.; Odabas, I.; Meric Bingul, B.; Demirci, D.; Aydin, Z. The Effect of Exercise on Life Quality and Depression Levels of Breast Cancer Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2021**, *22*, 725–732. [CrossRef] [PubMed]
14. Rrecaj-Malaj, S.; Beqaj, S.; Krasniqi, V.; Qorolli, M.; Tufekcievski, A. Outcome of 24 Weeks of Combined Schroth and Pilates Exercises on Cobb Angle, Angle of Trunk Rotation, Chest Expansion, Flexibility and Quality of Life in Adolescents with Idiopathic Scoliosis. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* **2020**, *26*, e920449. [CrossRef] [PubMed]
15. Ali, A.; Tabassum, D.; Baig, S.S.; Moyle, B.; Redgrave, J.; Nichols, S.; McGregor, G.; Evans, K.; Totton, N.; Cooper, C.; et al. Effect of Exercise Interventions on Health-Related Quality of Life After Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* **2021**, *52*, 2445–2455. [CrossRef] [PubMed]
16. Vanderlei, L.C.; Pastre, C.M.; Hoshi, R.A.; Carvalho, T.D.; Godoy, M.F. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* **2009**, *24*, 205–217. [CrossRef] [PubMed]
17. D'Angelo, J.; Ritchie, S.D.; Oddson, B.; Gagnon, D.D.; Mrozewski, T.; Little, J.; Nault, S. Using Heart Rate Variability Methods for Health-Related Outcomes in Outdoor Contexts: A Scoping Review of Empirical Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 1330. [CrossRef] [PubMed]
18. Kloter, E.; Barrueto, K.; Klein, S.D.; Scholkmann, F.; Wolf, U. Heart Rate Variability as a Prognostic Factor for Cancer Survival—A Systematic Review. *Front. Physiol.* **2018**, *9*, 623. [CrossRef] [PubMed]
19. Mazzeo, A.T.; La Monaca, E.; Di Leo, R.; Vita, G.; Santamaria, L.B. Heart rate variability: A diagnostic and prognostic tool in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2011**, *55*, 797–811. [CrossRef] [PubMed]
20. de Andrade, P.E.; do Amaral, J.A.T.; Paiva, L.D.S.; Adami, F.; Raimudo, J.Z.; Valenti, V.E.; Abreu, L.C.D.; Raimundo, R.D. Reduction of heart rate variability in hypertensive elderly. *Blood Press.* **2017**, *26*, 350–358. [CrossRef] [PubMed]
21. Baena-Raya, A.; Martínez-Rosales, E.; Ruiz-González, D.; Hernández-Martínez, A.; López-Sánchez, L.; Ferrer-Márquez, M.; Rodríguez-Pérez, M.A.; Soriano-Maldonado, A. Exercise interventions following bariatric surgery are poorly reported: A systematic review and a call for action. *Obes. Rev.* **2024**, *25*, e13758. [CrossRef] [PubMed]
22. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [CrossRef] [PubMed]
23. Search MeSH. Available online: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/mesh> (accessed on 27 July 2024).
24. Castello, V.; Simões, R.P.; Bassi, D.; Catai, A.M.; Arena, R.; Borghi-Silva, A. Impact of aerobic exercise training on heart rate variability and functional capacity in obese women after gastric bypass surgery. *Obes. Surg.* **2011**, *21*, 1739–1749. [CrossRef] [PubMed]
25. Castello-Simões, V.; Polaquini Simões, R.; Beltrame, T.; Bassi, D.; Maria Catai, A.; Arena, R.; Azambuja NCJr do Nascimento Ortega, J.; Borghi-Silva, A. Effects of aerobic exercise training on variability and heart rate kinetic during submaximal exercise after gastric bypass surgery—A randomized controlled trial. *Disabil. Rehabil.* **2013**, *35*, 334–342. [CrossRef] [PubMed]
26. Ricci, P.A.; Di Thommazo-Luporini, L.; Jürgensen, S.P.; André, L.D.; Haddad, G.F.; Arena, R.; Borghi-Silva, A. Effects of Whole-Body Electromyostimulation Associated with Dynamic Exercise on Functional Capacity and Heart Rate Variability After Bariatric Surgery: A Randomized, Double-Blind, and Sham-Controlled Trial. *Obes. Surg.* **2020**, *30*, 3862–3871. [CrossRef]
27. Belzile, D.; Auclair, A.; Roberge, J.; Piché, M.E.; Lebel, A.; Pettigrew, M.; Marceau, S.; Biertho, L.; Poirier, P. Heart rate variability after bariatric surgery: The add-on value of exercise. *Eur. J. Sport Sci.* **2023**, *23*, 415–422. [CrossRef] [PubMed]
28. Sterne, J.A.; Savović, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **2019**, *366*, l4898. [CrossRef] [PubMed]

29. Meader, N.; King, K.; Llewellyn, A.; Norman, G.; Brown, J.; Rodgers, M.; Moe-Byrne, T.; Higgins, J.P.; Sowden, A.; Stewart, G. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: Development and pilot validation. *Syst. Rev.* **2014**, *3*, 82. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)
30. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* **2002**, *21*, 1539–1558. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Higgins, J.P.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **2003**, *327*, 557–560. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. de Lima, F.F.; da Silva, T.F.; Neto, M.M.; Toscano, L.T.; da Silva, C.S.O.; Silva, A.S. Effect of L-arginine intake on exercise-induced hypotension. *Nutr. Hosp.* **2018**, *35*, 1195–1200.
33. Florindo, A.A.; do Rosario Dias de Oliveira Latorre, M. Validation and reproducibility of the Baecke questionnaire to assess habitual physical activity in adult men. *Rev. Bras. Med. Esporte* **2003**, *9*, 129–135. [\[CrossRef\]](#)
34. Benjamim, C.J.R.; Pontes, Y.M.M.; de Sousa Junior, F.W.; Porto, A.A.; Bueno Júnior, C.R.; Marcelino da Silva, A.A.; Ferro Cavalcante, T.C.; Garner, D.M.; Valenti, V.E. Does bariatric surgery improve cardiac autonomic modulation assessed by heart rate variability? A systematic review. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2021**, *17*, 1497–1509. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Downs, S.H.; Black, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J. Epidemiol. Community Health* **1998**, *52*, 377–384. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Sajadieh, A.; Nielsen, O.W.; Rasmussen, V.; Hein, H.O.; Abedini, S.; Hansen, J.F. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur. Heart J.* **2004**, *25*, 363–370. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Cooper, T.M.; McKinley, P.S.; Seeman, T.E.; Choo, T.H.; Lee, S.; Sloan, R.P. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.* **2015**, *49*, 94–100. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Bellicha, A.; van Baak, M.A.; Battista, F.; Beaulieu, K.; Blundell, J.E.; Busetto, L.; Carraça, E.V.; Dicker, D.; Encantado, J.; Ermolao, A.; et al. Effect of exercise training before and after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* **2021**, *22* (Suppl. S4), e13296. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Constantinescu, V.; Matei, D.; Constantinescu, I.; Cuciureanu, D.I. Heart Rate Variability and Vagus Nerve Stimulation in Epilepsy Patients. *Transl. Neurosci.* **2019**, *10*, 223–232. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Lee, S.W.; Kulkarni, K.; Annoni, E.M.; Libbus, I.; KenKnight, B.H.; Tolkacheva, E.G. Stochastic vagus nerve stimulation affects acute heart rate dynamics in rats. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0194910. [\[CrossRef\]](#)
41. Oppert, J.M.; Bellicha, A.; Roda, C.; Bouillot, J.L.; Torcivia, A.; Clement, K.; Poitou, C.; Ciangura, C. Resistance Training and Protein Supplementation Increase Strength After Bariatric Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Obesity* **2018**, *26*, 1709–1720. [\[CrossRef\]](#)
42. Daniels, P.; Burns, R.D.; Brusseau, T.A.; Hall, M.S.; Davidson, L.; Adams, T.D.; Eisenman, P. Effect of a randomised 12-week resistance training programme on muscular strength, cross-sectional area and muscle quality in women having undergone Roux-en-Y gastric bypass. *J. Sports Sci.* **2018**, *36*, 529–535. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Ciccone, A.B.; Siedlik, J.A.; Wecht, J.M.; Deckert, J.A.; Nguyen, N.D.; Weir, J.P. Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics. *Muscle Nerve* **2017**, *56*, 674–678. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Fonseca-Junior, S.J.; Sá, C.G.; Rodrigues, P.A.; Oliveira, A.J.; Fernandes-Filho, J. Physical exercise and morbid obesity: A systematic review. *Arq. Bras. Cir. Dig.* **2013**, *26* (Suppl. 1), 67–73, (In English and Portuguese). [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Heissel, A.; Heinen, D.; Brokmeier, L.L.; Skarabis, N.; Kangas, M.; Vancampfort, D.; Stubbs, B.; Firth, J.; Ward, P.B.; Rosenbaum, S.; et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Br. J. Sports Med.* **2023**, *57*, 1049–1057. [\[CrossRef\]](#)
46. Ismail, I.; Keating, S.E.; Baker, M.K.; Johnson, N.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes. Rev.* **2012**, *13*, 68–91. [\[CrossRef\]](#)
47. Armstrong, A.; Jungbluth Rodriguez, K.; Sabag, A.; Mavros, Y.; Parker, H.M.; Keating, S.E.; Johnson, N.A. Effect of aerobic exercise on waist circumference in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* **2022**, *23*, e13446. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Marson, E.C.; Delevatti, R.S.; Prado, A.K.; Netto, N.; Kruehl, L.F. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise training on insulin resistance markers in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Prev. Med.* **2016**, *93*, 211–218. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
49. Weston, K.S.; Wisløff, U.; Coombes, J.S. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **2014**, *48*, 1227–1234. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Cuschieri, S. The CONSORT statement. *Saudi J. Anaesth.* **2019**, *13* (Suppl. 1), S27–S30. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PubMed Central\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.