

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**MARIA FERNANDA HUSSID**

**DESBALANÇO AUTONÔMICO E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM  
ADOLESCENTES OBESOS**

**São Paulo**

**2020**

**MARIA FERNANDA HUSSID**

**DESBALANÇO AUTONÔMICO E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM  
ADOLESCENTES OBESOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>a</sup> Ivani Credidio Trombetta

Co- Orientador: Prof. Dr. Felipe Xerez Cepêda Fonseca

**São Paulo**

**2020**

Hussid, Maria Fernanda.

Desbalanço autonômico e alterações metabólicas em adolescentes obesos. / Maria Fernanda Hussid. 2020.

101 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2020.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ivani Credidio Trombetta.

Coorientador (a): Prof. Dr. Felipe Xerez Cepêda Fonseca.

1. Obesidade. 2. Adolescência. 3. Hipertensão. 4. Balanço simpato-vagal.

I. Trombetta, Ivani Credidio. II. Fonseca, Felipe Xerez Cepêda.

III. Título.

CDU 616



São Paulo 28 de agosto de 2020

**TERMO DE APROVAÇÃO**

**Aluna: MARIA FERNANDA HUSSID**

**Titulo da tese: DESBALANÇO AUTONÔMICO E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM ADOLESCENTES OBESOS.**

**Presidente: PROFA. DRA. IVANI CREDIDIO TROMBETTA**

**Membro: PROFA. DRA. FERNANDA MARCIANO CONSOLIM COLOMBO**

**Membro: PROFA. DRA. MARIA APARECIDA DALBONI**

**Membro: PROFA. DRA. ADRIANA SARMENTO DE OLIVEIRA CRUZ**

Dedico esse trabalho ao meu pai, Abrahão (in memoriam) e à minha mãe, Zenaide, por sempre acreditarem em mim e me incentivarem abraçar a carreira que tanto amo.

Aos meus filhos Caio e Marina, por serem meus amores e dos quais me orgulho muito.

Ao meu marido e companheiro de vida Milton, por sempre estar ao meu lado.

E por fim, dedico aos meus irmãos Rita e Armando e aos meus sobrinhos Diego, Carolina e Gabriel, por serem o meu esteio.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente à minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ivani Credidio Trombetta, por ter me alfabetizado na pesquisa, por estar sempre disponível e por ter me incentivado a realizar o doutorado.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Felipe Xerez Cepêda Fonseca, pela paciência em ensinar uma metodologia absolutamente diversa do meu dia a dia.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Fernanda Marciano Consolim Colombo por ter me apresentado à minha orientadora, há exatos 6 anos, encontro este crucial para trilhar minha nova e amada carreira: a docência!

Às colegas do mestrado: Wanda Rafaela P. L. Vicente e Leslie Virmondês da Silva que realizaram a avaliação autonômica dos adolescentes

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marília Correia e doutoranda Camila Jordão pela avaliação vascular dos pacientes.

À equipe do departamento de Reabilitação Cardiopulmonar da Universidade Nove de Julho – UNINOVE, principalmente à Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Simone Dal Corso, por ceder espaço para a realização dos Testes de Esforço Cardiopulmonar nos adolescentes.

À equipe do Laboratório do Sono da Universidade Nove de Julho – UNINOVE.

Ao meu marido Milton e meus filhos Caio e Marina, meus amados, pela compreensão, pela paciência com minhas ausências e apoio de sempre.

Às amigas e irmãs da vida: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sílvia Maria Balieiro Nigro, Dr<sup>ª</sup>. Marisa Ortiz Kfoury e Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Angélica Binotto, pelo ombro amigo e por me escutarem sempre.

Às minhas queridas companheiras da luta diária Elizabete e Luciene.

Aos meus alunos queridos da Liga do Adolescente da Universidade Nove de Julho – UNINOVE.

E finalmente, aos adolescentes, sem os quais este estudo não existiria.

*“...Porque se chamavam homens  
Também se chamavam sonhos  
E sonhos não envelhecem...”*

Márcio Borges, Lô Borges, Milton Nascimento

Hussid, M.F. **Desbalanço Autonômico e Alterações Metabólicas em Adolescentes Obesos.** Tese de Doutorado. São Paulo: Programa de Pós-Graduação Doutorado em Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), 2020.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A prevalência de obesidade na infância e adolescência atingiu nível pandêmico, levando a um aumento da Síndrome Metabólica (SMet), da hipertensão arterial (HA) e da apneia obstrutiva do sono (AOS). Obesidade, AOS e HA compartilham, de forma independente, dos mesmos fatores fisiopatológicos, entre eles disfunção endotelial, hiperativação simpática e diminuição da sensibilidade barorreflexa. Em estudo prévio, observamos que adolescentes obesos apresentam disfunção endotelial, tendo como variáveis preditoras da diminuição da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) a circunferência abdominal (CA) e a pressão arterial sistólica (PAS). Não se sabe se, além da disfunção endotelial, alterações autonômicas estariam envolvidas no aumento da PA em adolescentes obesos.

**OBJETIVOS:** Analisar os mecanismos autonômicos envolvidos no aumento pressórico arterial de adolescentes obesos, além de fatores de risco associados. **MÉTODOS:** Foram estudados 25 adolescentes Obesos de ambos os sexos e 14 adolescentes Eutróficos (13,5 [13,0 – 15,8] e 14[14 – 15,5] anos, respectivamente;  $P=0,055$ ), pareados por sexo, estadiamento puberal e altura. Foram avaliados: dados antropométricos, composição corporal, fatores de risco da SMet (*International Diabetes Federation*), capacidade funcional ( $VO_2$  pico) pelo teste de esforço cardiopulmonar, função vascular pela DMF e a AOS através do índice de apneia-hipopneia (IAH) e da saturação mínima de oxigênio (Sat min  $O_2$ ) na polissonografia. Para avaliação não invasiva do sistema nervoso autônomo, foi utilizado o método da análise espectral. Os sinais da PA e da FC foram registrados pelo Finometer® e eletrocardiograma, respectivamente, obtendo-se tacograma e sistograma através do software Windaq®. Posteriormente tais dados foram analisados pelo software Cardioseries®, sendo avaliados o intervalo R-R (domínio do tempo) e as bandas de frequências pré-determinadas: baixa frequência (*LF*; atividade simpática) entre 0,04 e 0,15 Hz e alta frequência (*HF*; atividade parassimpática) entre 0,15 e 0,4 Hz. Para avaliação do balanço simpato-vagal, utilizou-se a relação *LF/HF* e para avaliação do barorreflexo utilizou-se a raiz quadrada da razão entre *LF* absoluto (FC)/*LF* absoluto (PAS). **RESULTADOS:** Adolescentes Obesos apresentaram valores aumentados de peso ( $100\pm 19,3$  vs.  $55\pm 8,0$  kg;  $P<0,001$ ), CA ( $105,2\pm 13,0$  vs.  $70,0\pm 6,2$  cm;  $P<0,001$ ), porcentagem de massa gorda ( $40,8\pm 6,3$  vs  $17,0\pm 10,0$ ;  $P<0,001$ ), PAS



(118,9±10,2 vs 106,4±7,2 mmHg;  $P<0,001$ ) e PAD, além de maiores níveis de Triglicérides, LDL-c e menor HDL-c, comparados aos Eutróficos. Apresentaram SMet 36% dos Obesos e 0% dos Eutróficos. Além disso, Obesos apresentaram menor  $VO_2$ pico (25,0±5,8 vs. 32,2±7,8 mL  $O_2$ /kg/min;  $P=0,013$ ) e, apesar de não haver diferença no IAH, tiveram níveis mais baixos de Sat min  $O_2$  na polissonografia ( $P=0,016$ ). Na avaliação vascular, Obesos apresentaram uma DMF menor do que os Eutróficos (6,2%±2,8% vs. 12,5%±8,3%;  $P=0,005$ ). Na avaliação espectral da frequência cardíaca (FC), Obesos apresentaram maior FC média ( $P=0,010$ ), menor intervalo R-R ( $P=0,010$ ), maior LF ( $P=0,027$ ), menor HF ( $P=0,030$ ) e maior balanço simpato-vagal (LF/HF;  $P=0,024$ ). Na análise espectral da PA, adolescentes Obesos apresentaram maior PAS média ( $P=0,047$ ) e maior variância da PA ( $P=0,030$ ) comparados aos Eutróficos. No entanto, não houve diferença na sensibilidade barorreflexa entre os 2 grupos. Em análises subsequentes, observou-se que a porcentagem de massa gorda apresentou forte correlação com o balanço simpato-vagal ( $R=0,476$ ;  $P=0,009$ ) e com o intervalo R-R ( $R=-0,551$ ;  $P=0,002$ ), assim como a CA relacionou-se com balanço simpato-vagal ( $R=0,399$ ;  $P=0,021$ ).

**CONCLUSÃO:** Adolescentes Obesos apresentam aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática. O desbalanço simpato-vagal parece ser um importante mecanismo envolvido no aumento dos níveis pressóricos de adolescentes obesos, porém, nessa fase precoce da obesidade, ainda não há diminuição da sensibilidade barorreflexa. O aumento de gordura corporal parece ser o gatilho para a disfunção autonômica em adolescentes obesos.

**Palavras-chave:** obesidade, adolescência, hipertensão, balanço simpato-vagal.

Hussid, M.F. **Autonomic imbalance and metabolic changes in obese adolescents**. Doctoral thesis. São Paulo: Post-Doctorate Program in Medicine, Nove de Julho University (UNINOVE), 2020.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** The prevalence of obesity in childhood and adolescence reached a pandemic level, leading to an increase in Metabolic Syndrome (MetS), arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea (OSA). Obesity, OSA and AH independently share the same pathophysiological factors, including endothelial dysfunction, sympathetic hyperactivation and decreased baroreflex sensitivity. In a previous study, we observed that obese adolescents have endothelial dysfunction, having as predictor variables of decreased flow-mediated dilation (FMD), waist circumference (WC) and systolic blood pressure (SBP). It is not known whether, in addition to endothelial dysfunction, autonomic changes would be involved in the increase in BP in obese adolescents. **OBJECTIVES:** To analyze the autonomic mechanisms involved in the increase in blood pressure in obese adolescents, and the associated risk factors. **METHODS:** 25 Obese adolescents of both sexes and 14 Eutrophic adolescents (13.5 [13.0 - 15.8] and 14 [14 - 15.5] years old, respectively;  $P = 0.055$ ), paired by sex, pubertal staging and height. Anthropometric data, body composition, risk factors for MetS (International Diabetes Federation), functional capacity assessed by the cardiopulmonary exercise test ( $VO_2$  peak), vascular function by FMD and OSA through the apnea-hypopnea index (AHI) and of minimum oxygen saturation (Min  $O_2$  Sat) on polysomnography were studied. Spectral analysis method was used for non-invasive assessment of the autonomic nervous system. The BP and HR signals were recorded using Finometer® and electrocardiogram, respectively, obtaining a tachogram and a sistogram using Windaq® software. Subsequently, such data were analyzed by Cardioseries® software, being evaluated R-R interval (time domain) and the predetermined frequency bands: low frequency (LF; sympathetic activity) between 0.04 and 0.15 Hz and high frequency (HF; parasympathetic activity) between 0.15 and 0.4 Hz. Relation LF / HF was calculated for the assessment of sympathetic-vagal balance. Baroreflex was calculated using the square root of the ratio between absolute LF (FC) / absolute LF (PAS). **RESULTS:** Obese adolescents presented increased weight values ( $100 \pm 19.3$  vs.  $55 \pm 8.0$  kg;  $P < 0.001$ ), WC ( $105.2 \pm 13.0$  vs.  $70.0 \pm 6.2$  cm;  $P < 0.001$ ), percentage of fat mass ( $40.8 \pm 6.3$  vs  $17.0 \pm 10.0$ ;  $P < 0.001$ ), SBP ( $118.9 \pm 10.2$  vs  $106.4 \pm 7.2$  mmHg;  $P < 0.001$ ) and DBP, in addition to higher levels of triglycerides, LDL-c and lower HDL-c, compared to Eutrophic. 36% of the Obese and

0% of the Eutrophic presented SMet. In addition, Obese patients had lower  $VO_2$ peak ( $25.0 \pm 5.8$  vs.  $32.2 \pm 7.8$  mL  $O_2$ /kg/min;  $P = 0.013$ ) and, although there was no difference in AHI, they had lower levels of Min  $O_2$  Sat on polysomnography ( $P = 0.016$ ). In vascular evaluation, Obese patients had lower FMD than the Eutrophic ones ( $6.2\% \pm 2.8\%$  vs.  $12.5\% \pm 8.3\%$ ;  $P = 0.005$ ). In spectral assessment of heart rate (HR), Obese patients had higher mean HR ( $P = 0.010$ ), lower R-R interval ( $P = 0.010$ ), higher LF ( $P = 0.027$ ), lower HF ( $P = 0.030$ ) and greater sympathetic-vagal balance (LF/HF;  $P = 0.024$ ). In spectral analysis of BP, Obese adolescents had higher mean SBP ( $P = 0.047$ ) and greater BP variance ( $P = 0.030$ ) compared to normal weight. However, there was no difference in baroreflex sensitivity between 2 groups. In subsequent analyzes, it was observed that the percentage of fat mass showed a strong correlation with sympathetic-vagal balance ( $R = 0.476$ ;  $P = 0.009$ ) and with R-R interval ( $R = -0.551$ ;  $P = 0.002$ ), as well as WC was related to sympathetic-vagal balance ( $R = 0.399$ ;  $P = 0.021$ ).

**CONCLUSION:** Obese adolescents have increased sympathetic activity and decreased parasympathetic activity. Sympathetic-vagal imbalance seems to be an important mechanism involved in increasing blood pressure levels in obese adolescents. However, in this early stage of obesity, there is still no decrease in baroreflex sensitivity. The increase in body fat seems to be the trigger for autonomic dysfunction in obese adolescents.

**Key words:** obesity, adolescence, hypertension, sympathetic-vagal balance.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> –	Aumento da atividade simpática e seus fatores desencadeantes.....	20
<b>Figura 2</b> –	Planejamento experimental.....	40
<b>Figura 3</b> –	Avaliação da função vascular.....	41
<b>Figura 4</b> –	Avaliação indireta autonômica.....	41
<b>Figura 5</b> –	Fluxograma do estudo.....	42
<b>Figura 6</b> –	Avaliação de peso e altura.....	43
<b>Figura 7</b> –	Avaliação da bioimpedância elétrica (BIA).....	43
<b>Figura 8</b> –	Avaliação da circunferência abdominal.....	44
<b>Figura 9</b> –	Avaliação da circunferência cervical.....	45
<b>Figura 10</b> –	Polissonografia basal noturna. Exame realizado no Laboratório do Sono da UNINOVE.....	48
<b>Figura 11</b> –	Teste de esforço cardiopulmonar (TECP). Exame realizado no Laboratório de Teste Cardiopulmonar da UNINOVE.....	49
<b>Figura 12</b> –	Dilatação Medida pelo Fluxo (DMF). Exame realizado no Laboratório de Avaliação Cardiovascular e Sistema Nervoso Autônomo da UNINOVE.....	50
<b>Figura 13</b> –	Finometer®.....	51
<b>Figura 14</b> –	Registros no Windaq.....	52
<b>Figura 15</b> –	Registros obtidos pelo Cardioseries®.....	54
<b>Figura 16</b> –	Dilatação medida pelo fluxo (DMF%).....	60
<b>Figura 17</b> –	Balço simpato vagal (LF/HF).....	61
<b>Figura 18</b> –	Intervalo R-R.....	61
<b>Figura 19</b> –	Correlação Dilatação mediada pelo fluxo (DMF %) com circunferência abdominal (cm).....	62
<b>Figura 20</b> –	Correlação Dilatação mediada pelo fluxo (DMF %) com PAS clínica (mmHg).....	62
<b>Figura 21</b> –	Correlação do intervalo R-R (ms) com PAS clínica (mmHg).....	63
<b>Figura 22</b> –	Correlação entre intervalo R-R (ms) e porcentagem de gordura corporal (BIA).....	63

<b>Figura 23</b> –	Correlação entre balanço simpato-vagal e porcentagem de gordura corporal (BIA-%).....	64
<b>Figura 24</b> –	Correlação entre balanço simpato-vagal (LF/HF) e circunferência abdominal (CA - cm).....	64
<b>Figura 25</b> –	Correlação entre circunferência abdominal (CA - cm) e PAS (batimento a batimento mmHg).....	65
<b>Figura 26</b> –	Correlação entre porcentagem de gordura (BIA) e PAS batimento a batimento (mmHg).....	65

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características antropométricas dos grupos de adolescentes Obesos e Eutróficos.....	56
–		
<b>Tabela 2</b>	Fatores de risco cardiovascular no grupo de adolescentes Obesos e Eutróficos.....	57
–		
<b>Tabela 3</b>	SMet, IAH, saturação mínima de oxigênio e capacidade funcional.....	58
–		
<b>Tabela 4</b>	Hemoglobina glicada e função tireoidiana.....	58
–		
<b>Tabela 5</b>	Análise espectral da FC e balanço autonômico.....	59
–		
<b>Tabela 6</b>	Análise espectral da pressão arterial.....	60
–		

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Critérios de classificação da Síndrome Metabólica (IDF).....	39
–		
<b>Quadro 2</b>	Classificação da PA para meninas de 10 a 12 anos.....	46
–		
<b>Quadro 3</b>	Valores para classificação da pressão arterial na adolescência.....	47
–		
<b>Quadro 4</b>	Classificação da AOS.....	48
–		

## ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>A1C</b>	hemoglobina glicada
<b>AOS</b>	apneia obstrutiva do sono
<b>AVC</b>	acidente vascular cerebral
<b>BIA</b>	bioimpedância elétrica
<b>CA</b>	circunferência abdominal
<b>CC</b>	circunferência cervical
<b>DCV</b>	doença cardiovascular
<b>DMF</b>	dilatação mediada pelo fluxo
<b>DPP-4</b>	dipeptidil peptidase 4
<b>DXA</b>	Densitometria por emissão de raios x de dupla energia
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>eNOS</b>	óxido nítrico sintase endotelial
<b>ERICA</b>	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
<b>FC</b>	frequência cardíaca
<b>FC</b>	frequência cardíaca
<b>HA</b>	hipertensão arterial
<b>HDL</b>	lipoproteínas de alta densidade
<b>HF</b>	<i>high frequency</i>
<b>IAH</b>	índice de apneia-hipopneia
<b>IDF</b>	<i>International Diabetes Federation</i>
<b>IHR</b>	índice de hiperemia reativa
<b>IL-10</b>	interleucina-10
<b>IL-6</b>	interleucina 6
<b>IL-1</b>	interleucina 1
<b>IMC</b>	índice de massa corporal
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	interferon $\gamma$
<b>IRS</b>	substrato do receptor de insulina
<b>LDL</b>	lipoproteínas de baixa densidade
<b>LF</b>	<i>low frequency</i>
<b>MAP</b>	quinase: proteino-quinases ativadoras mitogênicas
<b>MC4R</b>	melanocortina-4



<b>NCEP</b>	<i>National Cholesterol Education Program</i>
<b>NN</b>	normal a normal
<b>NO</b>	óxido nítrico
<b>NPY</b>	neuropeptídeo Y
<b>Nu</b>	unidades normalizadas
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PA</b>	pressão arterial
<b>PAD</b>	pressão arterial diastólica
<b>PAS</b>	pressão arterial sistólica
<b>PAT</b>	tonometria arterial periférica
<b>PCR</b>	proteína C reativa
<b>PeNSE</b>	Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015
<b>PGDF</b>	fator de crescimento derivado de plaquetas
<b>PI 3K</b>	PI 3K: fosfatidilinositol 3-quinase
<b>POMC</b>	Proopiomelanocortinérgico
<b>PSG</b>	polissonografia basal noturna
<b>RI</b>	resistência à insulina
<b>RMSSD</b>	a raiz quadrada das diferenças médias ao quadrado dos intervalos NN sucessivos
<b>SDNN</b>	desvio padrão do intervalo NN
<b>SGLT2</b>	cotransportador de glicose-2 de sódio
<b>SMet</b>	síndrome metabólica
<b>SNA</b>	sistema nervoso autônomo
<b>SNS</b>	sistema nervoso simpático
<b>SRAA</b>	renina-angiotensina-aldosterona
<b>TA</b>	Termo de assentimento
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>T4L</b>	tiroxina livre
<b>TECP</b>	teste de esforço cardiopulmonar
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	fator de necrose tumoral alfa
<b>TSH</b>	hormônio estimulador de tireoide
<b>VFC</b>	variabilidade da frequência cardíaca
<b>VLF</b>	<i>very low frequency</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>18</b>
<b>1.1 OBESIDADE</b>	<b>20</b>
<b>1.1.1 Fatores de risco e epidemiologia</b>	<b>20</b>
<b>1.1.2 Obesidade e síndrome metabólica</b>	<b>22</b>
<b>1.1.3 Obesidade e disfunção endotelial</b>	<b>23</b>
<b>1.1.4 Obesidade e controle autonômico</b>	<b>24</b>
<b>1.1.5 Obesidade e hipertensão na infância e adolescência</b>	<b>27</b>
<b>1.2 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO</b>	<b>30</b>
<b>1.3 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA FUNÇÃO VASCULAR</b>	<b>31</b>
<b>1.4 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO</b>	<b>32</b>
<b>2 OBJETIVO</b>	<b>36</b>
<b>2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO</b>	<b>36</b>
<b>2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO</b>	<b>36</b>
<b>3 HIPÓTESES</b>	<b>37</b>
<b>4 MÉTODOS E PROCEDIMENTOS</b>	<b>38</b>
<b>4.1 CASUÍSTICA</b>	<b>38</b>
<b>4.2 AMOSTRA</b>	<b>38</b>
<b>4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	<b>38</b>
<b>4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>	<b>39</b>
<b>4.5 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL</b>	<b>39</b>
<b>4.6 AVALIAÇÕES</b>	<b>42</b>
<b>4.6.1 Avaliação da composição corporal</b>	<b>42</b>
<b>4.7 EXAMES LABORATORIAIS</b>	<b>47</b>
<b>4.8 POLISSONOGRAFIA BASAL NOTURNA (PSG)</b>	<b>47</b>
<b>4.9 TESTE DO ESFORÇO CARDIOPULMONAR (TECP)</b>	<b>49</b>
<b>4.10 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL</b>	<b>50</b>
<b>4.11 AVALIAÇÃO INDIRETA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO</b>	<b>50</b>
<b>4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	<b>54</b>
<b>4.12.1 Cálculo amostral</b>	<b>54</b>
<b>4.12.2 Análise das amostras</b>	<b>54</b>
<b>5 RESULTADOS</b>	<b>56</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b>	<b>66</b>

<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>71</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b>	<b>72</b>
<b>9 ANEXOS</b>	<b>79</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS),<sup>(1)</sup> a prevalência de obesidade em bebês, crianças e adolescentes está aumentando em todo o mundo. Estima-se que, em 2016, havia cerca de 42 milhões de crianças menores de 5 anos com sobrepeso ou obesidade, sendo que três quartos delas viviam na Ásia e na África.<sup>(1)</sup> No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE),<sup>(2)</sup> o excesso de peso de adolescentes de 13 a 15 anos subiu de 23,2% em 2009 para 25,1% em 2015. As principais causas desse aumento entre os adolescentes estão fortemente ligadas à inatividade física, caracterizada pelo número de horas na frente da televisão e computador, e pelo maior consumo de alimentos processados e guloseimas.<sup>(2)</sup>

Sabe-se que obesidade é uma doença multifatorial, estando seus fatores determinantes relacionados à genética, biologia molecular e às alterações no meio ambiente (ligada ao desequilíbrio entre o gasto e o aporte energético).<sup>(1,3)</sup> Nesse sentido, a epidemia global da obesidade levou a um expressivo aumento da Síndrome Metabólica (SMet), síndrome que tem sido cada vez mais atribuída ao aumento da obesidade visceral.<sup>(3,4)</sup> A distribuição de gordura corporal é um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial (HA) e da doença cardiovascular, mais do que a obesidade generalizada em si.<sup>(4,5)</sup> A HA é uma característica clássica da SMet e tem sido relatado que a SMet está presente em até 30% dos pacientes hipertensos. Portanto, a HA está incluída na definição da SMet, bem como a distribuição de excesso de gordura visceral.<sup>(6)</sup>

Associado ao aumento da obesidade e SMet, está o aumento da prevalência da apneia obstrutiva do sono (AOS).<sup>(7)</sup> A obesidade é um fator de risco importante para a AOS, que por sua vez pode induzir ao aumento da pressão arterial (PA) tanto durante a noite como durante o dia.<sup>(8)</sup> A coexistência de ambas as síndromes (obesidade e AOS) implica em disfunção cardiovascular em indivíduos obesos, contribuindo com a SMet.<sup>(7)</sup> A AOS é uma condição caracterizada por episódios repetitivos de apneia/hipopneia devido ao estreitamento ou oclusão das vias aéreas superiores, causando hipóxia intermitente crônica e fragmentação do sono.<sup>(8)</sup>

O papel da AOS como determinante do aumento do tônus simpático tem sido relatado não apenas em obesos, mas também em indivíduos magros.<sup>(8)</sup> Mecanismos de desenvolvimento da HA durante a AOS incluem ativação simpática devido à ativação quimiorreflexa, secundária a episódios hipóxicos repetitivos à noite, adicionalmente às alterações na função e estrutura vascular causadas por estresse oxidativo e inflamação.<sup>(8)</sup>

Além da disfunção endotelial e do aumento do tônus simpático, do estresse oxidativo e da inflamação, outros mecanismos tais como hiperleptinemia, resistência à insulina, aumento

---

dos níveis de angiotensina II e aldosterona, prejuízo da função barorreflexa e prováveis efeitos sobre a função renal provavelmente estão envolvidos no aumento da PA relacionado à AOS.<sup>(7)</sup>

A disfunção endotelial pode ser identificada tanto na AOS como na HA, além de outros processos fisiológicos e patológicos, entre eles: sepse, trauma, baixo peso ao nascer, mulheres pós menopausa, vasculites, inflamação, resistência à insulina e obesidade, entre outros.<sup>(9)</sup> Sabe-se que a disfunção endotelial é um marcador precoce da aterosclerose.<sup>(9)</sup>

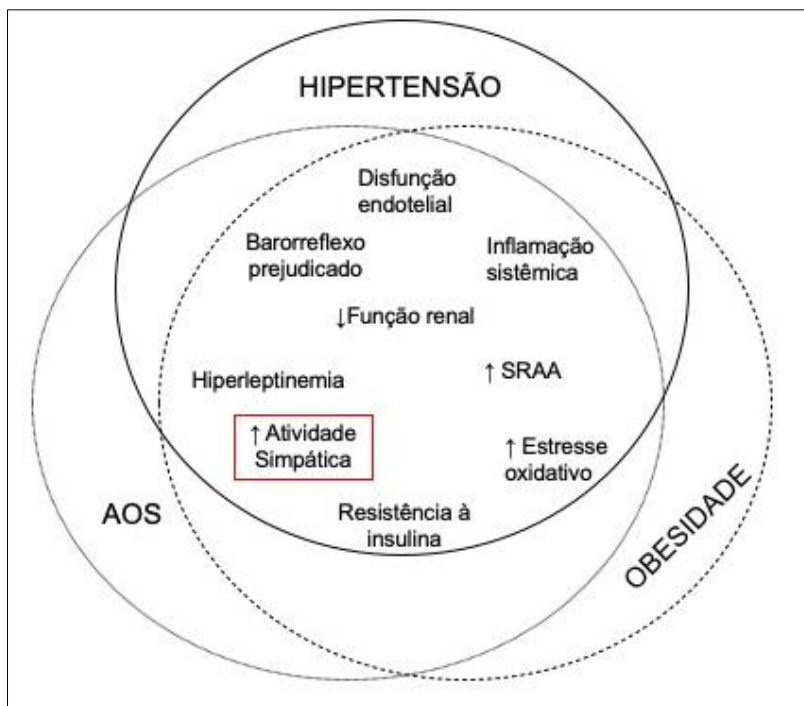
Celermajer, Deanfield et al.<sup>(10)</sup> descreveram um método não invasivo para avaliação da saúde do endotélio e, portanto, uma forma indireta de diagnóstico de disfunção endotelial. Através de um ultrassom de alta resolução, avalia-se o diâmetro periférico de uma artéria de condução (no caso, a artéria braquial) após um período de isquemia distal dos membros.<sup>(10)</sup> A dilatação mediada pelo fluxo (DMF) avalia a vasodilatação de uma artéria após um aumento do fluxo sanguíneo luminal e da ação da força de cisalhamento na parede interna do vaso.<sup>(11,12)</sup> Com o aumento do fluxo sanguíneo e consequente estresse de cisalhamento na parede do endotélio, há um estímulo para a expressão da enzima óxido nítrico sintase (eNOs) e o aumento de produção de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador do endotélio intacto.<sup>(11,13)</sup> A disfunção endotelial, observada pela diminuição da DMF, pode ser preditiva de eventos cardiovasculares, tendo um valor prognóstico em humanos.<sup>(12-14)</sup>

Em estudo prévio,<sup>(15)</sup> utilizando a metodologia da DMF, observamos que adolescentes pós-púberes com obesidade apresentaram níveis mais elevados tanto na pressão arterial sistólica como diastólica.<sup>(15)</sup> Interessantemente, comparado com o grupo de adolescentes Eutróficos, o grupo Obesos apresentou disfunção endotelial, observada por uma menor DMF. A alta e significativa correlação da DMF com a circunferência abdominal (CA) e com a pressão arterial sistólica (PAS) demonstram que a disfunção endotelial é um dos mecanismos envolvidos no aumento de níveis pressóricos em adolescentes obesos. No entanto, outros mecanismos podem estar envolvidos na elevação dos níveis pressóricos relacionados à obesidade.<sup>(15)</sup>

Um destes mecanismos se relaciona a alterações nos ajustes do sistema nervoso autonômico (SNA). De fato, há evidências consistentes de que a obesidade leva a uma ativação do sistema nervoso simpático (SNS).<sup>(16)</sup> Essas alterações no controle autonômico estão associadas ao aumento da frequência cardíaca (FC), diminuição da variabilidade da FC (VFC) e redução da sensibilidade barorreflexa, além da HA.<sup>(5)</sup>

A ativação adrenérgica desempenha um papel importante nos mecanismos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento, manutenção e progressão da HA essencial,<sup>(8,17)</sup> contribuindo para o desenvolvimento da HA em adultos obesos.<sup>(8,18)</sup> Em

indivíduos jovens com excesso de peso, a atividade do SNS está diretamente relacionada ao grau de disfunção cardíaca, renal e vascular, sugerindo que o impulso simpático pode ser um participante importante no desenvolvimento de risco cardiovascular.<sup>(8)</sup> A ativação dos nervos simpáticos renais causando retenção de sódio, aumento da secreção de renina e diminuição da natriurese por pressão renal parece ser um mecanismo de extrema importância neste processo.<sup>(18)</sup> Adicionalmente, mecanismos centrais como a ativação da via de leptina e neurônios proopiomelanocortinêrgicos (POMC) e a AOS, com a ativação de reflexos mediados por quimiorreceptores relacionados à hipóxia intermitente bem como mecanismos periféricos de ativação simpática pela hiperinsulinemia podem desempenhar papéis relevantes na HA relacionada à obesidade<sup>(8)</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1** – Aumento da atividade simpática e seus fatores desencadeantes.

Fonte: Modificado de Wolk R et al. Hypertension 2003; 42:1067-1074. AOS = apneia obstrutiva do sono.

Portanto, no presente estudo, investigamos a proporcional participação do controle autonômico no aumento da pressão arterial em adolescentes obesos.

## 1.1 OBESIDADE

### 1.1.1 Fatores de risco e epidemiologia

---

A obesidade surge de uma combinação que inclui a exposição da criança a um ambiente obesogênico e respostas comportamentais e biológicas inadequadas a esse ambiente. Tais respostas variam de indivíduo para indivíduo, sendo que o risco de obesidade pode ser passado de uma geração para a outra, como resultado de fatores comportamentais e / ou biológicos, incluindo a epigenética.<sup>(1)</sup>

Segundo a OMS,<sup>(1)</sup> a prevalência de obesidade na infância e adolescência tem aumentado no mundo todo, sendo que crianças que ainda não são consideradas obesas estão acima do peso e em breve estarão obesas, se não houver alguma intervenção.<sup>(1)</sup> As causas da pandemia da obesidade são diversas. Entre elas destacam-se a diminuição da atividade física e a alimentação em excesso, caracterizada por grandes porções e alimentos processados. Outros fatores como déficit de sono, disruptores endocrinológicos e processos intrauterinos auxiliam no aumento da prevalência de obesidade.<sup>(1)</sup> Nos países em que a prevalência de sobrepeso e obesidade é crescente, há um aumento nas desigualdades econômicas e de saúde, com aumento da obesidade nos grupos com baixo status socioeconômico e grupos étnicos minoritários.<sup>(1)</sup>

Apesar da crescente prevalência de sobrepeso e obesidade, ainda falta a conscientização sobre a magnitude e as consequências da obesidade infantil, particularmente em países onde a desnutrição é comum. Nestes países, prevenção da obesidade infantil pode não ser vista como uma prioridade de saúde pública. O duplo ônus da desnutrição e a da obesidade existentes na mesma comunidade destaca a necessidade de uma abordagem integrada para lidar com todas as formas de má-nutrição.<sup>(1)</sup>

A obesidade pode afetar a saúde imediata da criança, a escolaridade e a qualidade de vida.<sup>(1)</sup> Entre as consequências da obesidade juvenil em médio/longo prazo estão a maior prevalência da obesidade na vida adulta e sua forte associação com os fatores de risco cardiovascular e com doenças crônico-degenerativas, como a HA e diabetes mellitus tipo 2, isto é, as doenças crônicas não transmissíveis.<sup>(3)</sup>

Em todo o mundo ainda há mais crianças e adolescentes que apresentam baixo peso quando comparados a obesos. No entanto, se as tendências continuarem, espera-se que a obesidade infantil e na adolescência ultrapasse o baixo peso até 2022. Países da Ásia, da América Latina e do Caribe mostram que a transição do baixo peso para o sobrepeso e obesidade pode ser rápida, isto é, poderá haver uma transição da desnutrição para o sobrepeso e obesidade de forma rápida, o que diminuirá muito as chances do que seria uma transição saudável, do baixo peso para a eutrofia. Em análise realizada entre 1975 e 2016 dos dados mundiais relativos ao índice de massa corporal (IMC) médio de crianças e adolescentes com idades de 5 a 19 anos, Benthon et al.<sup>(19)</sup> encontraram um aumento no IMC médio correlacionado

---

com o aumento do IMC dos adultos até o início dos anos 2000. Porém, posteriormente, este aumento encontrado na curva de IMC das crianças e adolescentes se distanciou da curva de IMC dos adultos. Após os anos iniciais deste século, embora em níveis elevados, a tendência do IMC de crianças e adolescentes atingiu um platô, em muitos países de alta renda. No entanto, a tendência continuou crescente no leste, sul e sudeste asiáticos.<sup>(19)</sup>

Chorin et al.<sup>(20)</sup> em um estudo transversal publicado em 2015, analisou a prevalência de obesidade na faixa etária de 2 a 19 anos, nos Estados Unidos. Eles identificaram uma prevalência de 16,9% em 2011-2012, praticamente a mesma entre os anos de 2003 – 2004, corroborando a tendência de platô do estudo de Bentham et al.<sup>(19)</sup> Este platô na prevalência de crianças e adolescentes com IMC elevado em países de alta renda comparado ao IMC adulto (que mantém a curva ascendente), pode ser devido a iniciativas específicas de governos, grupos comunitários, escolas e ações individuais que conscientizaram o público sobre os malefícios à saúde do sobrepeso e obesidade em crianças, levando a mudanças na nutrição e na atividade física. Tais intervenções se mostraram suficientes para conter o aumento do IMC médio.<sup>(20)</sup>

No Brasil, o excesso de peso em adolescentes aumentou em seis vezes no sexo masculino e quase três vezes no feminino desde a década de 70, alcançando em 2008-2009 prevalência de cerca de 20,0% em ambos os sexos.<sup>(21)</sup>

Os esforços na prevenção do sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes correspondem à melhoria no acesso aos cuidados de saúde, às intervenções para controle de peso e consequente redução dos efeitos adversos da obesidade, incluindo terapia comportamental para mudar a dieta e o exercício; triagem e tratamento da HA, intolerância à glicose, dislipidemia e alteração da função hepática em crianças e adolescentes com obesidade; e, em casos extremos, indicação da cirurgia bariátrica.<sup>(19)</sup>

### **1.1.2 Obesidade e síndrome metabólica**

Em 1999, a OMS<sup>(22)</sup> codificou componentes específicos e limiares da SMet e, em 2003, o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol dos Estados Unidos (NCEP)<sup>(23)</sup> redefiniu SMet na tentativa de simplificar a aplicação clínica de seus critérios e melhorar seu reconhecimento.<sup>(23)</sup> A SMet tem sua origem há 250 anos com a descrição de Síndrome da Adiposidade Visceral. A *International Diabetes Federation*<sup>(3)</sup> adotou a circunferência abdominal como a principal condição para o diagnóstico de SMet.<sup>(3,4)</sup> Reaven, em 1988,<sup>(24)</sup> foi um dos primeiros a definir a SMet como a presença das seguintes alterações: hiperglicemia, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixa concentração de lipoproteína de alta



---

densidade (HDL-c) e HA. Sua patogênese relacionou-se ao mecanismo da resistência à insulina, tendo como fatores de risco para seu desencadeamento sedentarismo, dieta e fatores genéticos.<sup>(23,24)</sup>

A obesidade e a SMet, com seu conjunto de fatores de risco (HA, obesidade abdominal, dislipidemia e hiperglicemia) causam alterações fisiopatológicas, como resistência à insulina, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ativação do SNS, níveis alterados de adipocinas, como leptina e de citocinas que atuam no endotélio vascular, condições que contribuem para o aumento dos níveis pressóricos relacionados à obesidade.<sup>(25)</sup>

O excesso de ganho de peso associado ao aumento da adiposidade visceral e à SMet, é uma das principais causas de HA, representando 65-75% do risco de HA primária (essencial) humana.<sup>(5)</sup> A SMet é acompanhada por maior impulso simpático do que a obesidade na ausência de SMet. Especula-se que isso possa refletir a influência da gordura visceral em oposição à gordura subcutânea.<sup>(17)</sup>

### **1.1.3 Obesidade e disfunção endotelial**

Sabe-se hoje em dia que o marcador precoce da aterosclerose é a disfunção endotelial.<sup>(9)</sup> O acúmulo de lipídios subendoteliais desempenha um papel crucial no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas nas células arteriais. A deposição lipídica extra e intracelular, predominantemente de ésteres de colesterol, levando à formação de células espumosas na íntima arterial, é o desencadeante do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. As células das lesões ateroscleróticas são chamadas células espumosas devido à aparência de seu citoplasma, que apresenta grandes quantidades de inclusões lipídicas. O acúmulo de células espumosas nas células arteriais da íntima leva à formação da lesão inicial das futuras estrias gordurosas, lesões em estágio inicial na progressão pró-aterogênica.<sup>(26)</sup>

A insulina estimula a expressão e a atividade da eNOS nas células endoteliais, resultando em aumento da produção de NO através da via que envolve a fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS) 1 e 2, ativando fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). É uma via necessária para mediar efeitos metabólicos da insulina e contribui para a ação mitogênica da mesma. Esse efeito pode ser importante na prevenção da disfunção endotelial, já que o NO age não só como vasodilatador, mas também neutraliza a expressão de moléculas de adesão como a E-selectina, protegendo a célula endotelial da interação com os monócitos circulantes e, portanto, prevenindo a disfunção endotelial e alterações pró-ateroscleróticas precoces em

---

resposta às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidado, ao tabagismo e a outros agentes nocivos.<sup>(27)</sup>

Portanto, em condições normais, a insulina é anti-aterogênica. A sinalização dependente de PI3K é muito importante para a insulina promover e manter o fenótipo quiescente, diferenciado e contráctil das células da musculatura lisa vascular. A hiperinsulinemia compensatória encontrada na resistência à insulina (RI) leva a 3 importantes ações: 1) incapacidade de manter a atividade da eNOS e produção de NO; 2) incapacidade de manter a musculatura vascular lisa quiescente e de neutralizar o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); e 3) capacidade para potencializar a ação de outros agentes promotores do crescimento. Todos os três aspectos são uma consequência direta da diminuição da sinalização através da PI3K e da sinalização mantida através da via das proteino-quinases ativadoras mitogênicas (MAP-quinase).<sup>(27)</sup>

É provável que a RI seja um evento precoce no desenvolvimento da HA. Na RI há uma diminuição da biodisponibilidade do NO, com consequente diminuição do relaxamento vascular e aumento da contração vascular. O desequilíbrio na sinalização seletiva da via insulina na obesidade pode, portanto, contribuir para a disfunção endotelial e a rigidez arterial.<sup>(25,28)</sup>

As alterações metabólicas nos adipócitos de indivíduos obesos levam à secreção alterada de adipocinas: aumento na liberação de angiotensinogênio, fator estimulante da aldosterona, dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), leptina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL 6), bem como secreção diminuída de adiponectina. Tais fatores também podem contribuir para a resistência à insulina e a HA associadas à obesidade.<sup>(25,28)</sup>

Frente ao aumento da obesidade, com consequente aumento do risco cardiovascular, bem como achados de estrias gordurosas em idades tão precoces quanto aos 3 anos de idade, as quais evoluem para placas ateromatosas na adolescência,<sup>(29)</sup> torna-se necessário que se proponha diagnóstico e mudança de estilo de vida precoces para crianças e adolescentes obesos.<sup>(29)</sup>

#### **1.1.4 Obesidade e controle autonômico**

Nos últimos 30 anos houve um aumento no interesse sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) pelo provável envolvimento do SNS na gênese de arritmias cardíacas com risco de vida e morte súbita, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, obesidade

---

grave ou síndrome da apneia do sono, sendo que todos apresentam como característica fisiopatológica comum a ativação do impulso cardiovascular simpático.<sup>(17)</sup>

Anormalidades na modulação simpática da função cardiovascular, relatadas em doenças metabólicas, como diabetes mellitus, obesidade e síndrome metabólica, promovendo complicações cardiovasculares e favorecendo direta ou indiretamente a progressão da doença também contribuíram para o aumento de interesse na modulação do SNA, particularmente do SNS.<sup>(17)</sup> A sobrecarga simpática tem sido relatada como preditor independente de mortalidade em várias doenças, como insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, AVC isquêmico agudo, arritmias cardíacas malignas, insuficiência renal e doença pulmonar obstrutiva crônica.

Estudos revelam que, nos estágios iniciais da HA, particularmente em pacientes jovens, há acentuada sobrecarga adrenérgica, um achado que apoia a hipótese de que ocorra hiperatividade simpática nas fases clínicas da HA essencial.<sup>(17)</sup> Dados do estudo de *Framingham* parecem apoiar a possibilidade de que a sobrecarga adrenérgica preceda a elevação da pressão arterial, mostrando que adultos jovens que exibem taquicardia em repouso são mais propensos a desenvolver uma elevação da PA no decorrer dos anos do que os controles pareados por idade com frequência cardíaca (FC) normal.

Estudos microneurográficos mostraram quase universalmente que a atividade de nervos simpáticos é potencializada na HA estável na meia-idade em idosos, bem como em jovens. Esse achado sugere que fatores neuroadrenérgicos podem contribuir para a manutenção, progressão e desenvolvimento da HA.<sup>(17)</sup>

Verificou-se, ainda, que o remodelamento arteriolar que caracteriza a HA e torna a elevação da resistência periférica total parcialmente dependente de fatores estruturais, ou seja, uma relação parede/lúmen aumentada, é, em grande parte, mediada por influências do SNS ao longo dos efeitos diretos sobre os diferentes componentes da parede vascular arterial.<sup>(17)</sup>

Estudos nas últimas décadas fornecem evidências diretas da ativação simpática do músculo esquelético, rim e coração nos estágios iniciais e estabelecidos da HA em humanos. Essa evidência apoia o conceito de que o SNS contribui para o desenvolvimento e manutenção da HA e conseqüente danos aos órgãos-alvo.<sup>(17)</sup>

Adicionalmente, observa-se que a atividade simpática aumentada relacionada à obesidade ocorre mesmo na ausência de HA.<sup>(17)</sup> Landsberg postulou que a obesidade produz RI e hiperinsulinemia, o que estimula o sistema nervoso simpático e promove o metabolismo termogênico. Estudos sofisticados apoiaram inequivocamente o conceito de Landsberg de hiperatividade simpática na maioria dos quadros de obesidade em humanos.<sup>(8,17)</sup>

---

As alterações neurofisiológicas no sistema nervoso simpático em humanos obesos normotensos e hipertensos diferem daquelas dos hipertensos magros. Em humanos obesos hipertensos há aumento da atividade do nervo simpático muscular, mas a base neurofisiológica desse aumento é diferente em obesos versus hipertensos magros pois os mecanismos de ativação adrenérgica diferem nos hipertensos humanos magros e obesos.

Mesmo na ausência de HA, a obesidade está associada a uma contribuição simpática aumentada à PA em humanos. Entre outras implicações, tal fato explica o motivo pelo qual a perda de peso tende a diminuir a pressão sanguínea em indivíduos obesos, mesmo sem histórico de HA, indicando uma possível contribuição simpática aumentada à PA em humanos obesos normotensos e hipertensos.<sup>(17)</sup>

Níveis elevados de leptina e insulina circulantes, níveis reduzidos de grelina e adiponectina, sensibilidade barorreflexa alterada e o sistema renina-angiotensina cerebral contribuem para a ativação do SNA na obesidade.<sup>(25,28)</sup> A leptina é um hormônio liberado pelo tecido adiposo branco, cujas principais ações são suprimir o apetite e regular o metabolismo da glicose. Ela se relaciona com o sistema nervoso central através do núcleo arqueado, local onde se encontra duas populações neuronais de ação antagonista, o neuropeptídeo Y (NPY) e neurônios proopiomelanocortinérgicos (POMC). Eles foram identificados como alvos imediatos da leptina.<sup>(8)</sup> Embora os receptores de leptina sejam expressos em ambas as populações neuronais, a estimulação dos neurônios NPY pela leptina diminui seu disparo e atenua a ingestão de alimentos, enquanto suas ações nos neurônios POMC são opostas. A maioria dos indivíduos obesos apresenta hiperleptinemia, devido à dessensibilização de seu próprio receptor. O SNS está envolvido na regulação da função secretora do tecido adiposo branco, especialmente na secreção de leptina.<sup>(8)</sup> Ela tem efeitos simpático-excitatórios centrais, demonstrados em vários estudos experimentais.<sup>(8)</sup>

O efeito simpático-excitatório e hipertensivo da leptina parece ser mediado pelo receptor da melanocortina-4 (MC4R). Algumas formas de obesidade podem ser caracterizadas por uma "resistência seletiva à leptina", limitando seus efeitos metabólicos favoráveis (saciedade e perda de peso), mas mantendo seus efeitos simpático-excitatórios no sistema. Adicionalmente, foram relatados níveis mais altos de leptina em hipertensos obesos em comparação com indivíduos normotensos obesos.<sup>(8)</sup>

Estudos contribuíram com o conceito de que o SNS promove RI no músculo esquelético por meio de mecanismos hemodinâmicos e que a interação da insulina, o SNS e a sensibilidade à insulina são uma via de mão dupla. A insulina aumenta a atividade simpática. Por sua vez, o aumento da vasoconstrição simpática diminui a captação de glicose no músculo esquelético e,

---

assim, promove a resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória. A via da melanocortina cerebral emergiu de estudos em animais experimentais e em humanos, como uma via crucial na regulação da atividade simpática e da PA na obesidade. Além de inibir o apetite e aumentar o metabolismo, a estimulação dos receptores hipotalâmicos da melanocortina-4 aumenta a atividade simpática e a PA.

A base neurobiológica genética da obesidade pode influenciar criticamente a resposta simpática e da PA à obesidade. Receptores hipotalâmicos da melanocortina-4 contribuem para a regulação da atividade simpática e da PA em humanos obesos.<sup>(17)</sup>

Concluindo, a HA associada à obesidade em humanos é caracterizada pela hiperatividade simpática. As características do SNS diferem entre indivíduos obesos daquelas hipertensos magros.<sup>(17)</sup>

### **1.1.5 Obesidade e hipertensão na infância e adolescência**

A obesidade é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). Como já foi citado previamente, a criança e o adolescente obeso têm grandes chances de se tornar um adulto obeso com risco aumentado para doenças cardíacas, diabetes mellitus tipo 2, acidente vascular cerebral (AVC), câncer e osteoartrite.

A progressão de um fenótipo normotenso para um hipertenso tem uma causa multifatorial: fatores genéticos, ambientais, comportamentais e dietéticos. No entanto, a obesidade é um gatilho importante no desenvolvimento da HA.<sup>(1,30)</sup> Estudos epidemiológicos comprovam que o ganho excessivo de peso prediz o desenvolvimento futuro da HA.<sup>(25)</sup>

Em 2012, mais de um terço das crianças e adolescentes nos Estados Unidos estavam acima do peso ou obesos, colocando milhões de crianças em risco de doenças crônicas, principalmente HA.<sup>(20)</sup>

Segundo o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA),<sup>(21)</sup> primeiro estudo brasileiro com representatividade nacional e regional a estimar prevalência de HA aferida em adolescentes, foi demonstrado que 24,0% dos adolescentes brasileiros que frequentam escolas em municípios com mais de 100 mil habitantes estão com pressão arterial elevada e 25,0% estão com excesso de peso. Os adolescentes do sexo masculino têm maiores prevalências de HA e de obesidade, sendo que a prevalência de HA é maior entre os mais velhos (principalmente no sexo masculino) e a prevalência de obesidade é maior entre os mais novos, em ambos os sexos.<sup>(21)</sup> Cerca de 10% dos adolescentes observados no estudo ERICA<sup>(21)</sup> foram classificados como hipertensos, sendo que aproximadamente 1/5 da prevalência de HA em

---

escolares no Brasil pode ser atribuída à obesidade. Em números absolutos, cerca de 200 mil adolescentes brasileiros não teriam HA se não fossem obesos. Neste cenário, diminuindo a obesidade, haveria uma diminuição significativa do número de hipertensos e, conseqüentemente, a quantidade de adultos com doenças cardiovasculares ou renais.

O estudo *Bogalusa*<sup>(31)</sup> mostra que aumento da adiposidade e níveis pressóricos elevados na infância aumentam o risco cardiovascular de adultos.<sup>(31)</sup>

Em 1967, estudiosos do *Framingham Heart Study* já haviam observado a associação entre obesidade e HA, sendo que a prevalência de HA teve um aumento acompanhando a ascensão da prevalência do IMC tanto em homens como em mulheres, ajustado para a idade.<sup>(28)</sup>

Estima-se que para cada 5% de ganho de peso, aumenta-se em 20 a 30% a chance do desenvolvimento da HA.<sup>(28)</sup> Há 2 conseqüências importantes da associação obesidade e HA. A primeira é o aumento da morbimortalidade para DCV, já que HA na obesidade tem um desenvolvimento insidioso. A segunda conseqüência é o favorecimento do desenvolvimento de HA refratária ao tratamento ocasionado pela obesidade. A HA em si contribui para o aumento do risco de obesidade e implica em um vínculo adicional entre obesidade e HA.<sup>(28)</sup>

Na adolescência, a obesidade também tem um grande impacto na elevação da PA. Chorin et al.<sup>(20)</sup> analisou a associação entre IMC e PA em 714.922 adolescentes saudáveis. Neste estudo eles identificaram que o IMC em adolescentes (idade média de 17,4 anos) está significativamente associado à PAS e à pressão arterial diastólica (PAD) em ambos os sexos. O IMC foi associado positivamente à PAS e PAD nos eutróficos e no grupo com excesso de peso. Sabe-se que jovens obesos são mais propensos a ter fatores de risco para DCV, como colesterol alto ou níveis pressóricos aumentados.<sup>(20)</sup>

Não há dúvida de que a HA relacionada à obesidade é uma característica multifatorial e poligênica, sendo que múltiplos mecanismos patogênicos provavelmente contribuem para o desenvolvimento de PA mais elevada em obesos.<sup>(25)</sup>

O acúmulo de gordura intra-abdominal, maior nos adolescentes do sexo masculino, pode explicar uma maior prevalência de HA neste grupo. Esse acúmulo de gordura causa aumento na atividade simpática, maior reabsorção do sódio, aumento da resistência vascular periférica e, finalmente, aumento na PA. Adicionalmente, o aumento das citocinas pró-inflamatórias, também ocasionada pela presença da gordura visceral, pode contribuir para o aumento dos valores de PA, bem como o aumento dos níveis plasmáticos de testosterona nesse período de maturação sexual.<sup>(21)</sup>

Como já foi dito previamente, os mecanismos que contribuem para elevação da PA na obesidade são multifatoriais. A maioria dos estudos em crianças aponta para três principais

---

mecanismos fisiopatológicos: distúrbios na função autonômica, resistência à insulina e anormalidades na estrutura e função dos vasos. A HA induzida pela obesidade é provavelmente devido a uma sobreposição ou combinação desses fatores.<sup>(20)</sup> Entre os mecanismos de base, sabe-se que a obesidade contribui para o aparecimento de resistência vascular e sistêmica à insulina, a disfunção do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). As alterações estruturais e funcionais renais, também contribuem no desenvolvimento da HA associada à obesidade. Além disso, a epigenética é um fator contribuinte à fisiopatologia da HA associada à obesidade.<sup>(28)</sup>

Os mediadores da disfunção renal e o aumento da PA durante o desenvolvimento da HA na obesidade incluem a) compressão física dos rins por gordura dentro e ao redor dos rins, b) ativação do SRAA e c) aumento atividade do SNS.

A ativação do sistema SRAA é provavelmente devida, em parte, à compressão renal e à ativação do SNS. Os mecanismos para a ativação do SNS na obesidade parecem sofrer a ação da leptina e ativação do sistema de melanocortina cerebral.<sup>(5)</sup> Embora a manifestação completa da HA ocorra predominantemente na idade adulta, suas raízes podem ser rastreadas em idades mais precoces.<sup>(25)</sup> De fato, há uma quase linearidade na correlação do aumento de IMC e a PA em diferentes populações.<sup>(25)</sup>

**Injúria vascular.** A disfunção endotelial e a rigidez arterial são as primeiras manifestações da disfunção vascular na obesidade e precedem o aumento dos níveis pressóricos. Como já comentado previamente, a disfunção endotelial pode ser identificada tanto na HA e aterosclerose como em processos fisiológicos e patológicos.<sup>(9)</sup>

**Injúria renal.** Obesidade aumenta a reabsorção de sódio pelos túbulos renais e desloca a curva de pressão de natriurese para níveis pressóricos aumentados, como resposta ao aumento de plasma sanguíneo, efeitos que podem ter como causa a pressão do tecido adiposo na medula renal. O hiperinsulinismo, a ativação inadequada do SRAA e do SNS também contribuem para o aumento da reabsorção de sódio. O remodelamento vascular renal, caracterizado por inflamação, disfunção endotelial e proliferação do músculo liso vascular, é observado em humanos e animais com HA.<sup>(28)</sup>

O rim regula os níveis glicêmicos reabsorvendo quase toda a glicose filtrada pelos glomérulos (~ 162 g por dia). A reabsorção de glicose funciona via alta capacidade e baixa afinidade do cotransportador de glicose-2 de sódio (SGLT2). Em humanos com DM a expressão de SGLT2 é aumentada levando à reabsorção de glicose, o que leva a níveis elevados de glicose no plasma, toxicidade à glicose e reabsorção de sódio, piorando a retenção deste

---

eletrólito. A insulina é um agonista para esse efeito do SGLT2 em humanos e é importante para a reabsorção pós-prandial de glicose e sódio.<sup>(25,28)</sup>

**Papel do sistema renina-angiotensina-aldosterona.** O SRAA é aceito como um importante regulador do balanço hídrico e eletrolítico e, portanto, da PA. A modulação da resistência à insulina, a ativação do SNS, alterações da imunidade e a homeostase renal de sódio são consequências da ativação inadequada do SRAA na obesidade. Como consequência, SRAA ativado inadequadamente leva a disfunção cardiovascular e renal. Coração, rim, vasos, tecido adiposo, células imunes e cérebro expressam proteínas do SRAA como parte do efeito local deste sistema nos tecidos. A síntese de angiotensina II por SRAA intravascular e intrarrenal pode regular diretamente a rigidez vascular, a função endotelial e renal.<sup>(28)</sup> O SRAA é expresso em vários tecidos, sugerindo que esse sistema pode estar associado à HA e obesidade. Desta forma, a perda de peso corporal leva à diminuição da hiperatividade do SRAA.<sup>(25)</sup>

A obesidade pode apresentar aumento dos níveis de aldosterona plasmática e ainda estimular secreção adrenal de aldosterona, indicando que a aldosterona também pode estar envolvida no desenvolvimento da HA em indivíduos obesos. A disfunção endotelial e a reatividade vascular aumentada do músculo liso auxiliam na modulação do remodelamento vascular pela aldosterona através da diminuição a biodisponibilidade de NO.<sup>(28)</sup>

**Inflamação.** A obesidade induz um estado pró-inflamatório do tecido adiposo, ativando células como os macrófagos, o que leva à hipertrofia de adipócitos e alterações na proporção de células imunes. A dieta com altos teores de gordura induz inflamação e ativação do SRAA do tecido adiposo, sugerindo um papel para a Angiotensina II nesse processo. Em estudos *in vitro* é possível observar que há ativação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e interleucina 1- IL-1) pela Angiotensina II em adipócitos.<sup>(25)</sup>

## 1.2 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) caracteriza-se por diminuição da entrada de ar por obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior durante o sono, causando a interrupção do sono por alterar a ventilação, levando o indivíduo a despertar.<sup>(32)</sup> As alterações encontradas são: limitação ao fluxo de ar, hipoxemia, alterações das trocas gasosas e da qualidade reparadora do sono. Causam alterações cognitivas e comportamentais com frequência em pré-escolares e escolares,<sup>(33)</sup> alterações cognitivas em adolescentes e sonolência diurna em adultos.<sup>(32,34)</sup>



---

A AOS é o mais comum dos distúrbios respiratórios do sono sendo que sua prevalência na infância é de 1 a 4%, tendo um pico na faixa etária de 2 a 8 anos de idade.<sup>(35)</sup> Em crianças obesas essa porcentagem pode saltar para 36%.<sup>(36)</sup> A AOS tem se correlacionado com a obesidade, proporcionando um ambiente inflamatório leve, onde ocorre um aumento de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), TNF- $\alpha$ , IL-6 e interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), com redução concomitante de substâncias anti-inflamatórias como interleucina-10 (IL-10).<sup>(35,36)</sup>

Pacientes com AOS experimentam episódios hipóxicos e despertares recorrentes durante o sono devido atividade aumentada do sistema nervoso simpático. O aumento da glicogenólise e da neoglicogênese hepáticas é consequência de vários mecanismos, tais como mudanças no barorreflexo e a vasoconstrição mediada pela endotelina, liberada pela disfunção endotelial. Esse aumento da atividade simpática estimula a lipólise e o consequente aumento de ácidos graxos livres. O aumento da circulação de ácidos graxos livres inibe a ação da insulina e reduz a captação da glicose, contribuindo para a resistência insulínica. A hipóxia induzida pela AOS pode causar stress oxidativo e consequente produção de espécies reativas de oxigênio. Esses eventos contribuem ainda mais para desestabilizar a homeostase da glicose, prejudicando a função pancreática e a secreção de insulina.<sup>(36)</sup>

Trombetta et al.,<sup>(32)</sup> em um elegante estudo, verificaram que pacientes com SMet e AOS apresentaram níveis pressóricos maiores do que aqueles com SMet sem AOS. Foi observada uma atividade simpática maior e um prejuízo no controle do barorreflexo nestes pacientes com AOS associados a SMet.<sup>(32)</sup>

Como visto, tanto a obesidade como a AOS aumentam o risco de disfunção endotelial. Se ambas estão presentes, pode haver um aumento significativo desse risco.<sup>(32)</sup>

### 1.3 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DA FUNÇÃO VASCULAR

O endotélio é um tecido ativo metabolicamente. Não é um palpável e, portanto, há necessidade de métodos indiretos para obtermos a sua avaliação.<sup>(37)</sup>

Foi Celermajer, Deanfield et al.<sup>(38)</sup> que descreveram um método não invasivo para avaliação da saúde do endotélio. Através de um ultrassom de alta resolução, foi possível a avaliação do diâmetro periférico de uma artéria de condução (no caso a artéria braquial) após um período de isquemia distal dos membros. Tal metodologia foi baseada no premiado estudo de Furchgott et al.<sup>(12)</sup> que identificou a produção de uma substância vasodilatadora dependente

---

do endotélio. Posteriormente, Rubanyi, Vanhoutte et al.<sup>(13)</sup> relacionaram a substância vasodilatadora dependente do endotélio à produção de óxido nítrico pela célula endotelial.<sup>(13)</sup>

Em termos gerais, a DMF descreve a vasodilatação de uma artéria após um aumento do fluxo sanguíneo luminal e da ação da força de cisalhamento na parede interna do vaso. Com aumento do fluxo sanguíneo e conseqüente estresse de cisalhamento na parede do endotélio, há um estímulo para a expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOs) e o aumento de produção de NO.<sup>(37)</sup> O NO age no aumento de fluxo de cálcio intracelular, levando à vasodilatação no endotélio intacto. A DMF pode ser preditiva de eventos cardiovasculares, tanto em indivíduos assintomáticos como naqueles com doença cardiovascular estabelecida. Uma mudança na DMF pode ter um valor prognóstico em humanos, sendo uma importante ferramenta para melhorar nossa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que alteram a função endotelial e vascular.<sup>(14)</sup>

A DMF tornou-se popular em estudos clínicos por desempenhar um papel pronóstico nos eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular estabelecida.<sup>(14)</sup>

#### 1.4 AVALIAÇÃO NÃO INVASIVA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

A atividade do SNA cardíaco pode ser mensurada de forma não invasiva usando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que avalia as variações batimento a batimento no ciclo cardíaco.<sup>(39)</sup> Em 1996, a Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação e Eletrofisiologia (*Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*) publicou um conjunto de padrões para a medição e interpretação fisiológica da VFC, a qual avalia o período cardíaco antes da quantificação da variabilidade. Este processo envolve várias etapas de cálculos que podem ser abordadas com diferentes metodologias.<sup>(40)</sup> Os vários métodos desenvolvidos podem facilmente avaliar as medidas no domínio do tempo. Com esses métodos, tanto a FC ou o intervalo entre complexos normais sucessivos podem ser determinados em qualquer ponto.<sup>(41)</sup> Portanto, a VFC tornou-se o termo convencionalmente aceito para descrever variações da FC instantânea e dos intervalos R-R.<sup>(30)</sup> Ela é um processo fisiológico e esperado, já que é uma forma de resposta aos múltiplos estímulos como respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono, ortostatismo, além de processos patológicos. A VFC relaciona-se à influência do SNA no nódulo sinusal, sendo uma forma não invasiva de avaliação dos fenômenos relacionados ao SNA.<sup>(42)</sup>

---

Como mencionado anteriormente, parte do controle do sistema cardiovascular é realizada pelo SNA e sua atuação depende dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais, receptores ventriculares, sistema respiratório, sistema vasomotor, SRAA e sistema termorregulador. Tal regulação está atrelada à FC e à atividade reflexa barorreceptora, isto é, as variações são definidas como a VFC.<sup>(42)</sup> Como a obesidade leva a ativação simpática, o estudo do SNA tornou-se uma importante ferramenta de avaliação dos mecanismos fisiopatológicos da HA na obesidade.<sup>(16)</sup>

Hon e Lee, em 1965, observaram a relevância clínica da VFC ao perceberem que alterações nos intervalos entre os batimentos precediam o sofrimento fetal, antes mesmo de mudanças na FC. Wolf et al., em 1977, associaram um risco aumentado de mortalidade após infarto do miocárdio na presença de VFC diminuída. Em 1981, Akselrod et al. introduziu a análise espectral da FC para avaliar quantitativamente o controle cardiovascular batimento a batimento, levando a uma melhor compreensão da atividade autonômica. A partir dos anos 80 foi confirmado que a VFC era um forte e independente preditor de mortalidade após um infarto agudo do miocárdio. A VFC fornece informações sobre condições fisiológicas e patológicas e auxilia na estratificação de riscos.<sup>(30)</sup>

A VFC pode ser subdividida em domínios de tempo (assim denominada por expressar os resultados em unidade de tempo) e frequência com várias medidas em cada domínio. Sob condições de repouso, as medidas de VFC no domínio do tempo representam diferenças nos mecanismos de controle batimento a batimento amplamente regulados pela atividade eferente simpática e vagal, bem como pelos movimentos respiratórios. Juntas, as medidas no domínio do tempo e da frequência fornecem uma imagem completa das flutuações e do controle do SNA cardíaco.<sup>(39)</sup> Em adultos, as medidas da VFC no domínio do tempo e da frequência são preditivas de DCV e eventos futuros de DCV (ou seja, infarto do miocárdio e AVC). Na juventude, as alterações da VFC estão associadas à inatividade física, ao baixo condicionamento cardiovascular e à disfunção endotelial.<sup>(39)</sup>

Os índices de VFC são obtidos pela análise dos intervalos entre as ondas R, através do traçado do eletrocardiograma (ECG), captadas por eletrocardiógrafos, conversores analógicos digitais e os cardiófrequencímetros, a partir de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo.<sup>(42)</sup> Análises no domínio da frequência contribuíram para a compreensão do contexto autonômico das flutuações do intervalo R-R no registro da FC.<sup>(41)</sup>

Os intervalos entre complexos QRS são chamados intervalos “normal a normal” (NN). A variável mais simples a ser calculada é o desvio padrão do intervalo NN (SDNN), ou seja, a

---

raiz quadrada da variância, a qual reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de gravação.

As variáveis estatísticas comumente usadas são calculadas a partir de segmentos do período de monitoramento. Algumas destas variáveis necessitam de registros longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática, mas não permitem distinguir se as alterações da VFC ocorreram pelo aumento do tônus simpático ou pela retirada do tônus vagal. Outras variáveis, como a RMSSD (a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms), podem ser obtidas em registros mais curtos. No caso, índices como RMSSD representam a atividade parassimpática e são encontrados a partir da análise de intervalos R-R adjacentes. O RMSSD reflete a magnitude média das mudanças no comprimento dos intervalos R-R entre dois batimentos consecutivos. É considerado um marcador do controle da frequência cardíaca vagal.<sup>(41,42)</sup>

Três componentes espectrais principais são distinguidos nas de gravações de curto prazo de 2 a 5 min: frequência muito baixa (*very low frequency* - VLF), baixa frequência (*low frequency* - LF) e alta frequência (*high frequency* - HF). Eles podem ser representados em valores absolutos de potência ( $\text{ms}^2$ ) e em unidades normalizadas (nu). Para a interpretação dos componentes da VFC sabemos que a HF tem atividade vagal como o principal contribuinte. Referente ao componente LF, alguns estudos sugerem que, quando expressa em unidades normalizadas (nu), é um marcador quantitativo para modulações simpáticas; outros estudos demonstram a LF como refletindo tanto a atividade simpática quanto a vagal. Alguns pesquisadores consideram que a razão LF/HF reflete o equilíbrio simpático/vagal ou reflete modulações simpáticas.<sup>(41,42)</sup>

O efeito da obesidade na variabilidade da PA foi raramente analisado. Os vasos sanguíneos estão predominantemente sob controle simpático, sendo que alterações na resistência vascular ocasiona oscilações da PA.<sup>(43)</sup> Tais oscilações refletem a variabilidade da PA (principalmente potência na banda LF) sendo considerada como um marcador da atividade simpática. No entanto, estudos recentes envolvendo a relação da FC com a PA demonstraram que a banda LF na PA também sofre influência das oscilações da FC.

Javorka et al.<sup>(43)</sup> observaram um aumento da participação da banda HF na variabilidade da PA em indivíduos obesos. Oscilações de alta frequência na variabilidade da PA resultam do efeito mecânico da respiração no retorno venoso e das interações entre FC e PA, indicando um aumento do efeito mecânico da ventilação nas alterações da PA em indivíduos obesos.<sup>(43)</sup>

O aumento da incidência da obesidade pode impactar a tendência de aumento da expectativa de vida. Estratégias mais eficazes de prevenção da obesidade na adolescência, reduzindo suas complicações, entre elas a HA, podem garantir a tendência de crescimento da expectativa de vida e a qualidade de vida das futuras gerações.<sup>(21)</sup> A avaliação dos mecanismos fisiopatológicos da HA é uma importante estratégia de diagnóstico e prevenção.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

O objetivo primário do presente estudo foi analisar os mecanismos autonômicos envolvidos no aumento do nível pressórico arterial de adolescentes obesos, além de fatores de risco associados.

### **2.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO**

Os objetivos secundários deste estudo foram:

- a) Avaliar a composição corporal;
- b) Avaliar os fatores de risco cardiovascular: prevalência de SMet e de AOS; e
- c) Correlacionar as variáveis estudadas: composição corporal, fatores de risco da SMet, variáveis relacionadas com a AOS (IAH, Sat min O<sub>2</sub>), variáveis do controle autonômico obtidas nas análises espectrais no domínio do tempo e da frequência (balanço autonômico e sensibilidade barorreflexa).

### **3 HIPÓTESES**

Quando comparado ao grupo de adolescentes Eutróficos, adolescentes Obesos apresentam:

- a) Disfunção autonômica, com desbalanço simpato-vagal e diminuição da sensibilidade barorreflexa;
- b) Diminuição da VFC;
- c) Valores aumentados da PA.

---

## 4 MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

### 4.1 CASUÍSTICA

O presente estudo tem a característica de ser transversal, com amostra de conveniência. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob o número 973.013. CAAE: 41899215.0.0000.5511 (**Anexo A**). Os responsáveis pelos voluntários foram informados de todos os procedimentos realizados e, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo B**). Os voluntários, por serem menores, também foram informados sobre todos os procedimentos realizados e assinaram o Termo de Assentimento (TA) (**Anexo C**).

### 4.2 AMOSTRA

Foram convidados a participar do estudo, adolescentes de 12 a 17 anos, pós-púberes pela classificação de Tanner (meninas M4 ou menarca e meninos G4) (**Anexos D e E**),<sup>(44,45)</sup> com obesidade, seguidos pela Liga de Medicina do Adolescente da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Também participaram deste estudo adolescentes magros, pareados por sexo e idade.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados para o estudo 25 adolescentes obesos, classificados de acordo com a curva de índice de massa corporal em Z-escore, da Organização Mundial da Saúde-2007<sup>(46,47)</sup> acima de 2 desvios padrões para obesidade, específico para meninos (**Anexo F**) e meninas (**anexo G**), sedentários, que não estavam engajados em tratamento dietético ou medicamentoso especificamente para o tratamento da obesidade, tal como Sibutramina, com ou sem SMet. Também foram arrolados no estudo 14 adolescentes eutróficos. Optou-se por adolescentes pós-púberes para diminuir o risco de viés devido ao estirão da fase púbere, onde há mudanças das proporções corpóreas.<sup>(44,45)</sup> Para o diagnóstico da SMet, utilizamos os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF).<sup>(3)</sup> Foi considerado paciente portador de SMet aquele indivíduo que apresentasse aumento de circunferência abdominal e mais dois parâmetros alterados. Vide **Quadro 1**.



**Quadro 1** – Critérios de classificação da Síndrome Metabólica (IDF).

<b>Idade (anos)</b>	<b>CA (cm)</b>	<b>TG (mg/dL)</b>	<b>HDL-c (mg/dL)</b>	<b>PA* (mmhg)</b>	<b>Glicemia (mg/dL)</b>
10 a < 16	>p90 (NHANES III) Usar corte de adulto se este for menor	≥ 150	< 40	PS 130 PD 85	≥ 100
≥ 16	Meninas ≥ 80 Meninos ≥ 94	≥ 150	< 50 < 40	PS 130 PD 85	≥ 100

Fonte: modificado IDF. CA – Circunferência Abdominal; TG – Triglicérides; HDL-c – lipoproteínas de alta densidade; PA - Pressão Arterial; PS Pressão Sistólica; PD – Pressão Diastólica. \* usaremos as diretrizes da *American Heart Association* – 2017 (curvas em percentis para classificação da pressão arterial) e VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – 2016.<sup>(48,49)</sup>

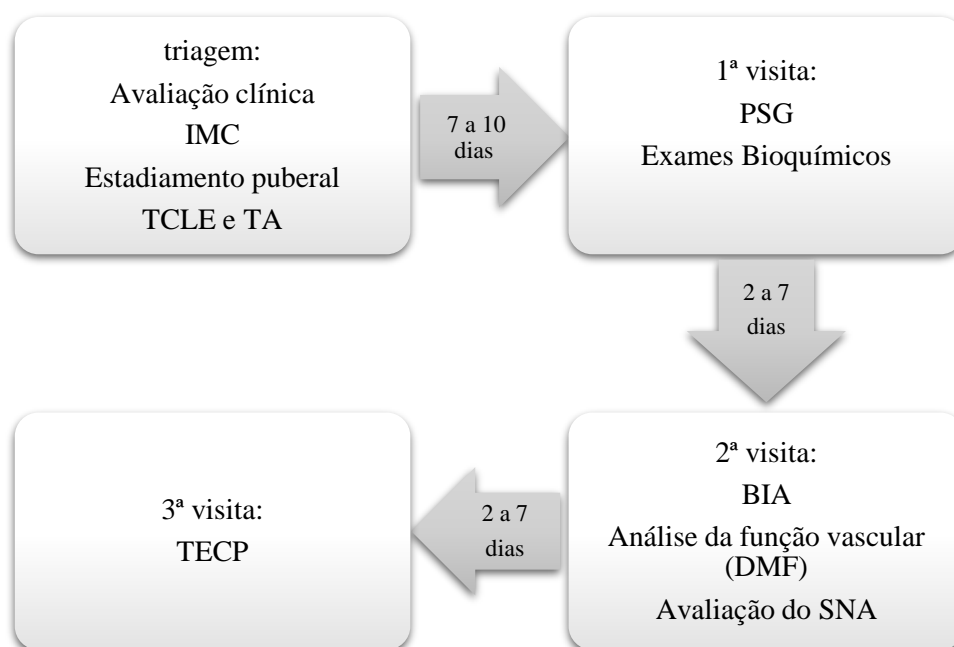
#### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com síndromes genéticas ou alterações neuro-endocrinológicas como hipotireoidismo não controlado e diabetes tipo 1. Foram ainda excluídos pacientes com distúrbio de comportamento alimentar (anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno da alimentação sem outra especificação).<sup>(50)</sup>

#### 4.5 PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL

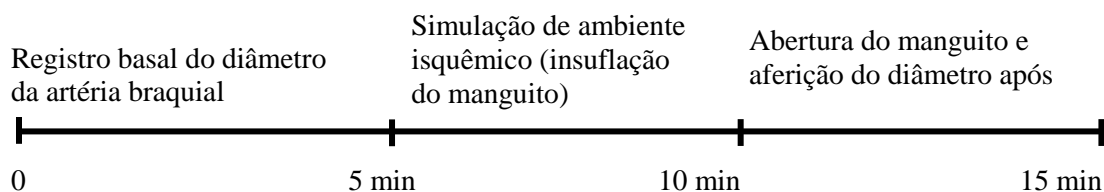
Inicialmente, os voluntários (tanto obesos como magros) foram submetidos a consulta hebiátrica onde foram triados, obtidas medidas de peso, altura e demais medidas antropométricas além da pressão arterial. Durante a consulta, considerada a 1ª visita, foram avaliados aspectos clínicos, além do estadiamento puberal do adolescente segundo as tabelas de Tanner (**Anexos D e E**). Os adolescentes foram avaliados na sua totalidade e, quando necessário, foram encaminhados para acompanhamento nutricional e psicológico para identificação de distúrbio de comportamento alimentar (anorexia nervosa, bulimia nervosa, transtorno da alimentação sem outra especificação). No entanto tais avaliações não fizeram parte do escopo deste estudo. Em seguida foram esclarecidos a finalidade dos exames e, caso responsável e adolescente concordassem, ambos assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento (TA). Foram incluídos 2 grupos: adolescentes obesos e adolescentes eutróficos. A seguir, foram realizados exames laboratoriais para determinação da condição de saúde, teste cardiopulmonar de esforço, pesquisa de composição

corporal, análise de função endotelial, avaliação da variabilidade da FC e da PA e polissonografia noturna. A realização dos exames foi organizada da seguinte forma: na 2ª visita eram colhidos os exames bioquímicos, sendo que naqueles indivíduos submetidos a polissonografia (PSG), tais exames eram colhidos após a realização do exame, após jejum de 8 a 12 hs. Na 3ª visita foram realizadas as avaliações da composição corporal, através da bioimpedância elétrica (BIA); da reatividade vascular através da DMF e hiperemia reativa; e da avaliação indireta do sistema nervoso autônomo através do registro do FC e da PA. Nos indivíduos que realizaram o teste de esforço cardiopulmonar, foi agendada uma 4ª visita. (Figura 2).

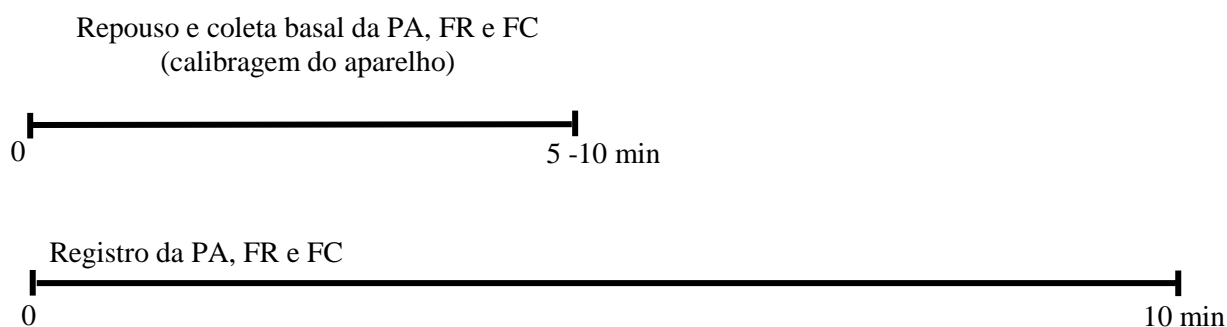


**Figura 2** – Planejamento experimental.

Os adolescentes foram orientados a ficar em jejum de 6 hs, evitar uso de cafeína, álcool e exercício físico de 12 a 24 hs antes da avaliação. Foram avaliados em posição supina, após repouso, em ambiente calmo, a 22°C. Neste momento, foi realizada a bioimpedância (BIA) e em seguida o ambiente era colocado em penumbra para que a avaliação vascular fosse realizada. Após esta avaliação, que em geral durava em torno de 20 a 30 minutos, foi realizada a avaliação indireta do sistema nervoso autônomo. Os adolescentes permaneceram em posição supina, em repouso, na penumbra. Foi realizado registro basal de cerca de 5 minutos para calibragem do aparelho e posteriormente o registro da PA e da FC por 10 minutos, levando cerca de 20 a 30 minutos no total. Vide **Figuras 3 e 4**.

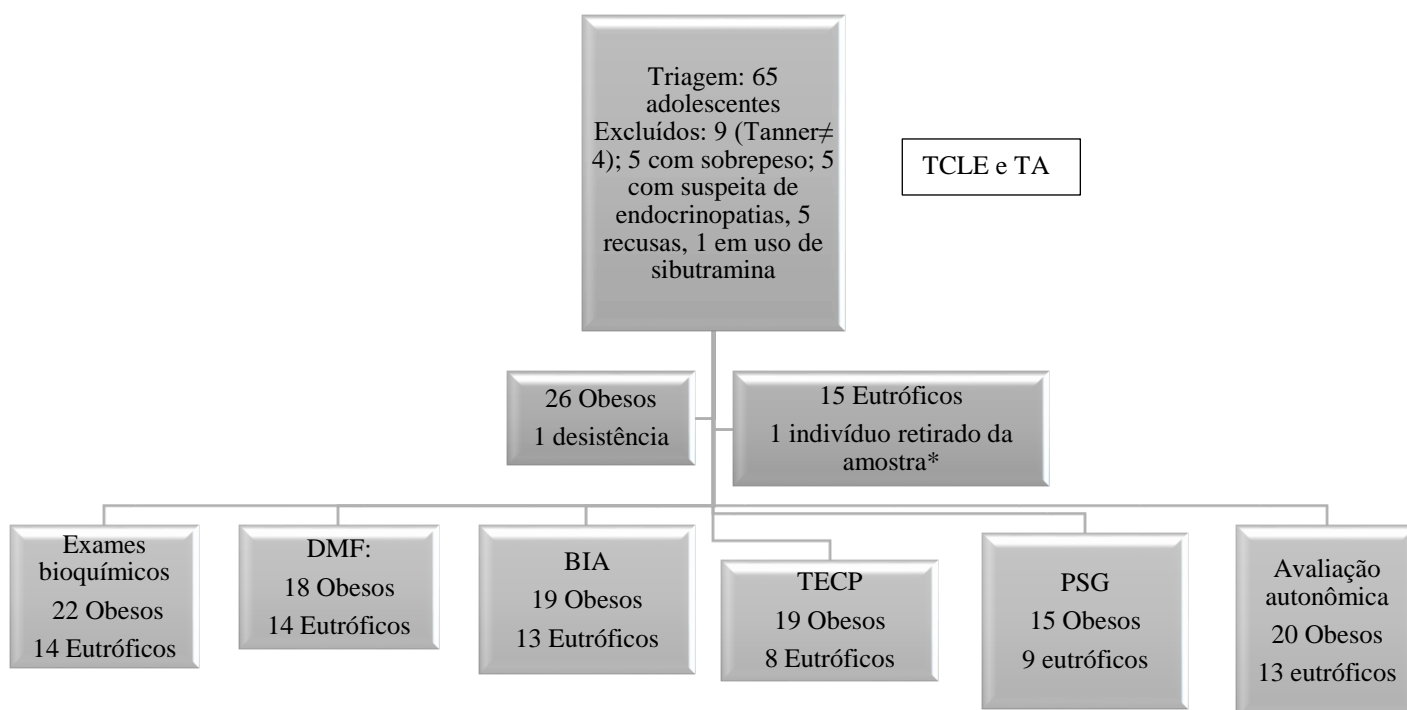


**Figura 3** – Avaliação da função vascular



**Figura 4** – Avaliação indireta autonômica

Foram avaliados 65 adolescentes, excluídos 25 no total (9 não apresentaram Tanner 4 ou 5; 5 adolescentes apresentaram sobrepeso, 5 apresentaram alguma endocrinopatia, 5 se recusaram a participar e 1 estava em uso de Sibutramina). Todos os adolescentes foram avaliados quanto ao estadiamento puberal por um único examinador, bem como o acompanhamento clínico e as análises. O fato de termos escolhido a fase de estadiamento puberal Tanner 4 ou 5 evitou um viés inerente às mudanças corporais proporcionadas durante desenvolvimento puberal. Um adolescente obeso desistiu após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do Termo de Assentimento. Dos 25 obesos avaliados, 3 não fizeram os exames bioquímicos, não foi possível 1 registro da avaliação da DMF e do Finometer® não foi obtido, 1 apresentava artéria braquial bifurcada, o que poderia prejudicar a leitura e 2 registros não estavam adequados para avaliação. Dos eutróficos avaliados, 1 foi excluído pois apresentava HDL-c diminuído, LDL-c, nHDL-c, colesterol total e TG aumentados. Não foi possível a análise de marcadores inflamatórios no atual estudo. O registro do Finometer® de um adolescente não estava adequado para avaliação (**Figura 5**).



**Figura 5** – Fluxograma do estudo (TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; TA = Termo de Assentimento; DMF = dilatação mediada pelo fluxo; BIA = bioimpedância; TECP = teste de esforço cardiopulmonar; PSG = polissonografia). \*1 indivíduo foi retirado da amostra por apresentar dislipidemia importante.

## 4.6 AVALIAÇÕES

### 4.6.1 Avaliação da composição corporal

*Peso.* O peso foi aferido com o auxílio de uma balança digital, marca Cely (Santa Bárbara d’Oeste – SP– Brasil), precisão de 0,1kg. O adolescente foi pesado com o mínimo de roupas possível, sem calçados, com os braços ao longo do corpo, olhos olhando a frente, com o mínimo de movimentos possível (**Figura 6**).

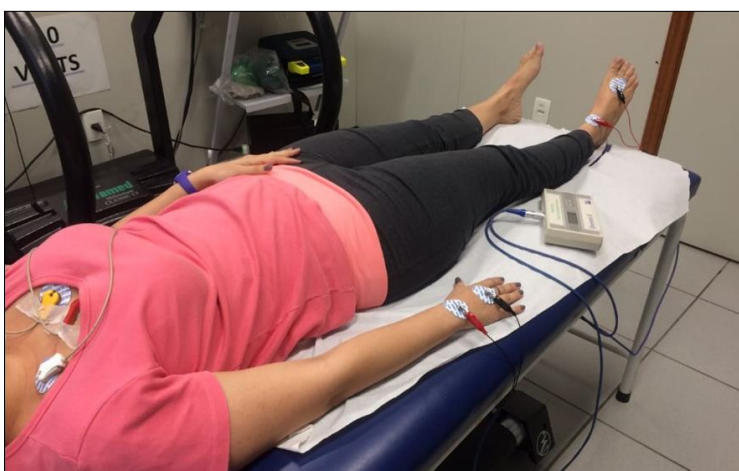
*Altura.* A altura foi mensurada através de estadiômetro separado de parede, escala de 0,1 cm, com o adolescente posicionado na base deste, de forma que ficasse ereto, sem calçados, braços pendentes ao lado do corpo, pés unidos. O cursor foi colocado na região apical do segmento cefálico, com a cabeça orientada no plano de Frankfurt paralelo ao solo, em momento de apneia inspiratória (**Figura 6**).

*Índice de massa corporal (IMC).* Foi obtido o cálculo do índice de massa corporal (IMC), que é o peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado.



**Figura 6** – Avaliação de peso e altura.

*Composição Corporal.* Foi realizada por *Bioimpedância elétrica* tetrapolar (RJL, modelo Quantum II, Clinton Twp, Mi, EUA) (**Figura 7**).



**Figura 7** – Avaliação da bioimpedância elétrica (BIA).

Todas as medidas antropométricas foram realizadas obedecendo as normas para coleta de dados em serviços de saúde, contidas no Manual do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional.<sup>(51)</sup>

*Circunferência abdominal (CA).* A circunferência abdominal foi obtida com o uso de fita métrica inextensível, tendo como referência o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Foram realizadas duas a três medidas consecutivas, registrado o valor que mais se repetiu ou a média dos mais próximos. Para a classificação, foram utilizadas curvas de referência para

circunferência abdominal. Foram consideradas aumentadas aquelas que estavam acima do p90<sup>(52)</sup> (**Figura 8**).



**Figura 8** – Avaliação da circunferência abdominal

*Circunferência cervical (CC)*. Foi obtida pela medida com fita métrica não extensível na altura da cartilagem cricóide ou o ponto médio do pescoço. Foram realizadas duas a três medidas consecutivas, registrado o valor que mais se repetiu ou a média dos mais próximos. A circunferência cervical ou de pescoço surge como um método recente em crianças, adolescentes e adultos para avaliação de sobrepeso e obesidade e pode ser um preditor para fatores de risco como: dislipidemia, intolerância à glicose e apneia do sono. Para a classificação foram utilizadas curvas de referência para circunferência cervical. Foram consideradas aumentadas aquelas acima de +2 desvios-padrão. Nos indivíduos com idade superior a 15 anos, foi considerado valores compatíveis aos adultos: 34,8 cm para meninas e 38,9 cm para meninos<sup>(53)</sup> (**Figura 9**).



**Figura 9** – Avaliação da circunferência cervical

*Pressão arterial (PA).* Foi utilizada a técnica indicada nos protocolos do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Foi solicitado ao paciente que relaxasse, questionando-o se estava com a bexiga cheia e se certificando que não tivesse fumado (caso fosse fumante), ingerido café ou bebida alcóolica 60 a 90 minutos anteriores à consulta. Foi solicitado ao paciente para descruzar as pernas. Utilizou-se manguito adequado (largura da bolsa de borracha de 40% da circunferência do braço e seu comprimento envolvendo ao menos 80%). Para a medida da PA, foi mantido o braço na altura do coração, com o paciente sentado e o braço apoiado na mesa em frente ao paciente, cotovelo levemente fletido e palma da mão voltada para cima. Inicialmente foi verificado a PAS pelo método palpatório do pulso radial, aguardado 1 minuto, insuflado o manguito novamente 20 a 30 mmHg acima da PAS obtida e mensurada a pressão arterial pelo método auscultatório. Caso a pressão obtida se encontrasse nos níveis de pré-hipertensão ou hipertensão, mensurava-se a mesma mais duas vezes para confirmação diagnóstica. Foi utilizado aparelho aneróide.<sup>(54)</sup>

Para a classificação da PA foi utilizada a diretriz da *American Heart Association* – 2017 e VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – 2016.<sup>(48,49)</sup> Para tal classificação utilizam-se tabelas de referência baseadas em idade, sexo e altura, para os indivíduos até 13 anos. Seguir os seguintes passos: localize a idade da criança na primeira coluna da esquerda; em seguida,

encontre a coluna do percentil da altura correspondente ao avaliado no gráfico de altura. É possível utilizar a altura encontrada na tabela, localizando a pressão sistólica e a pressão diastólica. Classifique a PA de acordo com esses percentis encontrados. Se a PA for maior ou igual percentil 90, o adolescente apresenta níveis pressóricos aumentados. Se o valor aferido for maior ou igual ao percentil 95 o adolescente está hipertenso. Veja um exemplo nos parâmetros de classificação da PA para meninas de 10 a 12 anos no **Quadro 2**.

**Quadro 2** – Classificação da PA para meninas de 10 a 12 anos.

Idade (anos)	Percentis da PA	Pressão Arterial Sistólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)							Pressão Arterial Diastólica (mmHg) Percentis da Estatura ou Medida da Estatura (cm)						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
10	Estatura (cm)	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8	129,7	132,2	136,3	141	145,8	150,2	152,8
	P50	96	97	98	99	101	102	103	58	59	59	60	61	61	61
	P90	109	110	111	112	113	115	116	72	73	73	73	73	73	73
	P95	113	114	114	116	117	119	120	75	75	76	76	76	76	76
	P95 + 12 mmHg	125	126	126	128	129	131	132	87	87	88	88	88	88	88
11	Estatura (cm)	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160	135,6	138,3	142,8	147,8	152,8	157,3	160
	P50	98	99	101	102	104	105	106	60	60	60	61	62	63	64
	P90	111	112	113	114	116	118	120	74	74	74	74	74	75	75
	P95	115	116	117	118	120	123	124	76	77	77	77	77	77	77
	P95 + 12 mmHg	127	128	129	130	132	135	136	88	89	89	89	89	89	89
12	Estatura (cm)	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4	142,8	145,5	149,9	154,8	159,6	163,8	166,4
	P50	102	102	104	105	107	108	108	61	61	61	62	64	65	65
	P90	114	115	116	118	120	122	122	75	75	75	75	76	76	76
	P95	118	119	120	122	124	125	126	78	78	78	78	79	79	79
	P95 + 12 mmHg	130	131	132	134	136	137	138	90	90	90	90	91	91	91

Fonte: Adaptado de *Flynn et al.* (Manual de Orientação, Hipertensão arterial na infância e adolescência; SBP).

Alinhando as diretrizes pediátricas com as de adultos, a partir de 13 anos, os níveis de PA de adultos já podem ser adotados. No entanto, faz-se necessário levar em conta o estadiamento puberal e não somente a idade de 13 anos. Vide **Quadro 3**.



**Quadro 3.** Valores para classificação da pressão arterial na adolescência.

CRIANÇAS COM IDADE ≥ 13 ANOS
Normotensão: PA <120/<80 mmHg
PA elevada: PA 120/<80 mmHg a PA 129/<80 mmHg
Hipertensão estágio 1: PA 130/80 ou até 139/89mmHg
Hipertensão estágio 2: PA ≥ 140/90

Fonte: Adaptado de *Flynn et al* (Manual de Orientação, Hipertensão arterial na infância e adolescência; SBP).

#### 4.7 EXAMES LABORATORIAIS

Foram obtidos no período da manhã, com o indivíduo em jejum de 12 horas, sendo cateterizada uma veia antecubital para coleta de sangue venoso para avaliações laboratoriais.

*Hemograma.* Foi realizado por contagem eletrônica automatizada e estudo morfológico em esfregaços corados com corantes panópticos.

Glicemia - Foi dosada pelo método enzimático, automatizado.

*TSH e T4 livre.* Avaliados em equipamento automatizado pelo método de imunoenensaio por quimioluminescência, em 0,5 ml de soro refrigerado entre 2-8°C.

*Triglicérides, Colesterol total e frações.* A dosagem de HDL-colesterol foi realizada pelo método enzimático. LDL colesterol foi calculado conforme “Lipid Research Clinics Program”.<sup>(55)</sup> O não-HDL foi calculado subtraindo-se o HDL-c do colesterol total. As dosagens de triglicérides e colesterol total foram realizadas pelo método colorimétrico-peroxidase.

*Hemoglobina glicada (A1C).* Realizada pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

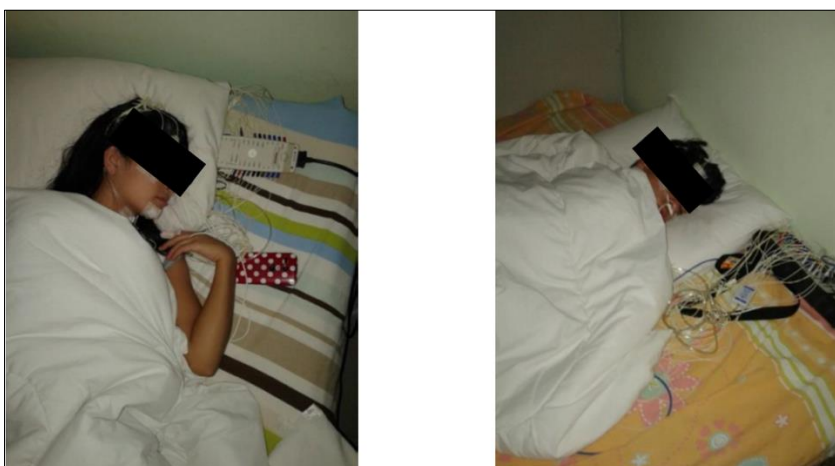
#### 4.8 POLISSONOGRAFIA BASAL NOTURNA (PSG)

O exame de polissonografia noturna completa (monitorização padrão – nível 1) foi realizado utilizando-se um sistema ambulatorial de análise de sono modelo *Embla Somnologica Studio – EMBLA A10*, versão 3.1.2. (*Flaga hf. Medical Devices*, Islândia) composto de 16 canais referentes à eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiografia submentoniano e tibial, eletrocardiograma, incluindo canais para oximetria digital, canal para respiração nasal

(cânula), canal para transdutor de pressão, canais para movimentos respiratórios (cintas torácicas e abdominais do modelo Xtrace) e canal de posição corporal.

Os pacientes foram orientados a ficar de uma maneira mais relaxada possível, tranquilos, adormecendo naturalmente como se estivessem em suas casas. Todos os sinais foram continuamente gravados durante todo o período do exame de cada paciente. Durante toda a noite de estudo, os pacientes foram acompanhados por experiente técnico em polissonografia, o qual permaneceu monitorando o paciente durante toda a noite do exame.

A leitura dos exames para a classificação da AOS (**Quadro 4**) foi efetuada segundo as Diretrizes da *American Academy of Sleep Medicine – AASM* e critérios da Sociedade Brasileira de Sono, manualmente através de um técnico leitor especializado, e os laudos dos exames dados por médico especialista em Medicina do Sono do Laboratório de Sono da UNINOVE.<sup>(56,57)</sup> Vide **Figura 10**.



**Figura 10** – Polissonografia basal noturna. Exame realizado no Laboratório do Sono da UNINOVE.

**Quadro 4** – Classificação da AOS.<sup>(35)</sup>

	<b>Ausência</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
<b>Índice de apneia-hipopneia (IAH)</b>	< 1	≥ 1 – 4,99	≥ 5 – 9,99	≥ 10

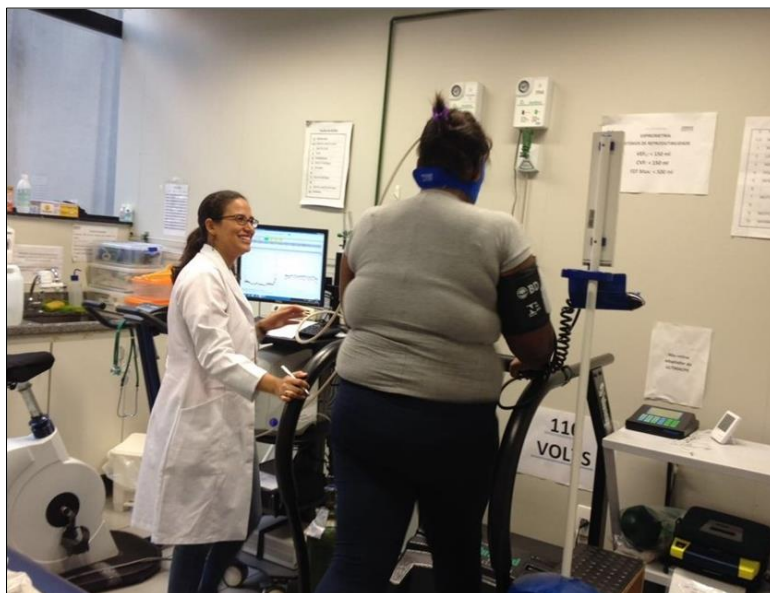
Fonte: modificado Bhushan B, 2015;79(12):2368–73.

#### 4.9 TESTE DO ESFORÇO CARDIOPULMONAR (TECP)

O teste de esforço cardiopulmonar (TECP) foi realizado em uma esteira rolante, conectado a um sistema composto por módulo de análise de gases, acoplado a um módulo de fluxo/analizador de ondas e um microcomputador *BreezeCardiO<sub>2</sub> System* (*Medical Graphics Corporation-MGC, St. Paul, Mo, USA*).

O incremento de carga seguiu protocolo idealizado para a faixa etária em questão para ter a duração entre 8 e 12 minutos. Foram obtidos, respiração por respiração: consumo de oxigênio ( $VO_2$ , ml/min) e produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ , ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente (ml), frequência respiratória (rpm) e equivalentes ventilatórios para  $O_2$  e  $CO_2$ . O traçado eletrocardiográfico e a frequência cardíaca (FC) foram registrados continuamente e a pressão arterial foi medida pelo método auscultatório a cada dois minutos de exercício.

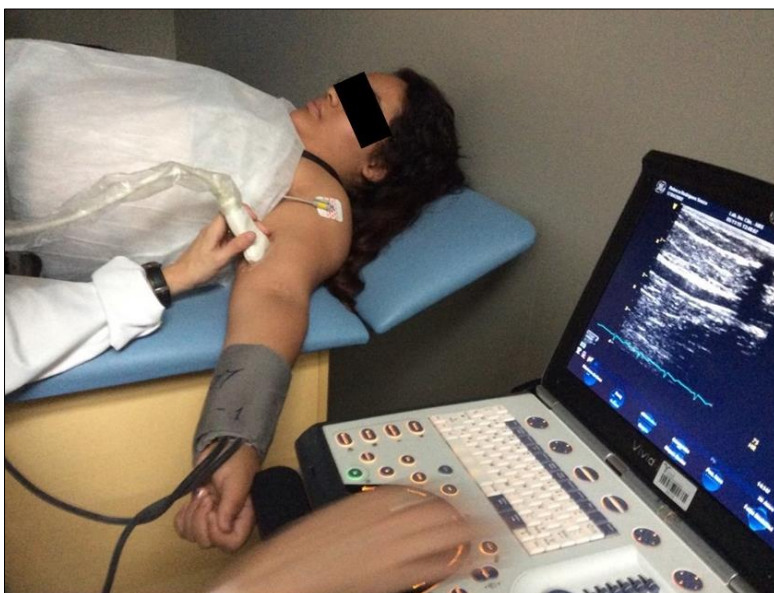
O paciente foi encorajado a alcançar exercício máximo e orientado a interrompê-lo na presença de mal-estar, lipotimias, náuseas, dispneia importante ou fadiga extrema.<sup>(58,59)</sup> Vide **Figura 11**.



**Figura 11** – Teste de esforço cardiopulmonar (TECP). Exame realizado no Laboratório de Teste Cardiopulmonar da UNINOVE.

#### 4.10 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

*Dilatação mediada pelo fluxo e hiperemia reativa (DMF).* A DMF foi realizada com ultrassom vascular de alta resolução (Vivid i, GE Medical Systems, Tirat Carmel, Israel), aferindo-se o diâmetro interno da artéria braquial, obtendo-se seu diâmetro basal. Em seguida, um manguito do esfigmomanômetro, alocado no antebraço, distalmente à artéria braquial, é insuflado à pressão supra-sistólica (cerca de 20 a 30 mmHg) durante 5 minutos. O manguito é esvaziado e é observado o aumento de fluxo e a dilatação do vaso, proporcionada pela força de cisalhamento, desencadeada pelo aumento do fluxo. Foi avaliada a diferença entre o diâmetro basal e o diâmetro após a dilatação, bem como o tempo em que o fenômeno ocorreu. Foi verificado também o tempo decorrido para o máximo aumento de fluxo.<sup>(60,61)</sup> Vide **Figura 12**.



**Figura 12** – Dilatação Medida pelo Fluxo (DMF). Exame realizado no Laboratório de Avaliação Cardiovascular e Sistema Nervoso Autônomo da UNINOVE.

Os adolescentes avaliados encontravam-se em jejum de 4 a 6 hs, tendo evitado exercício físico, cafeína, álcool e drogas estimulante ao realizar o exame, já que são fatores que podem influenciar a dilatação fluxo-mediada. Controlou-se a luz ambiente e a temperatura ambiente durante a realização do exame. Teve-se o cuidado de realização do exame na primeira quinzena do período menstrual, porém algumas meninas haviam acabado de apresentar menarca e, portanto, não apresentavam regularidade menstrual e conhecimento prévio do ciclo.<sup>(62)</sup>

#### 4.11 AVALIAÇÃO INDIRETA DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

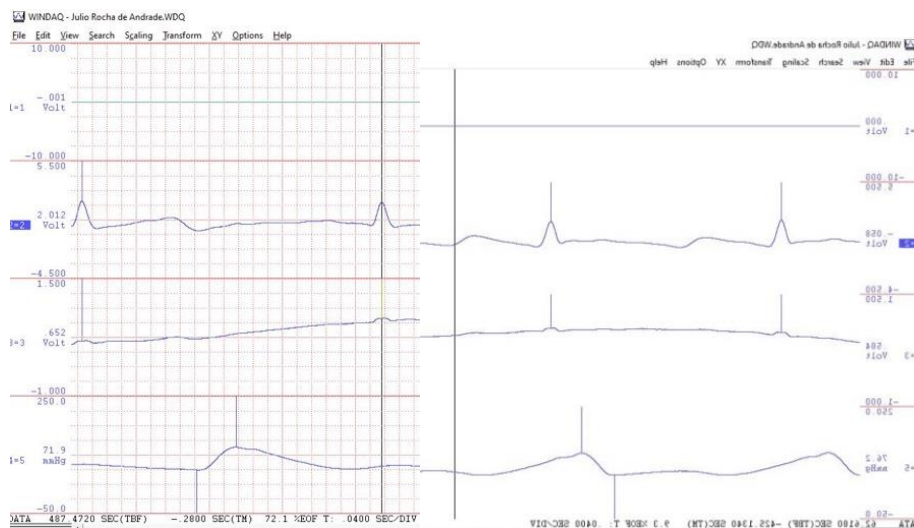
Para realizar a medida indireta dos componentes de controle autonômico CV utilizamos método oscilométrico não invasivo através da monitorização da PA utilizando o sistema *FINOMETER®* (*FINOMETER, FMS, FINAPRES MEDICAL SYSTEM BV. Copyright 2003 FMS. CE0344*) (**Figura 13**).



**Figura 13** – *Finometer* ®

O equipamento utilizado tem como princípio básico a técnica de fotopletismografia digital, gerando curvas de pressão arterial derivadas da pulsação da artéria digital, colocando-se um manguito de pressão circundando a falange média do segundo dedo da mão esquerda conforme descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling Bos.<sup>(63)</sup>

O exame foi realizado nos adolescentes após jejum de no mínimo 6 horas, em posição supina, em temperatura ambiente em torno de 22° C, na penumbra. Foi solicitado ao adolescente para evitar uso de cafeína e a prática de atividade física nas 24 horas que antecederiam o exame. O tempo de registro foi de 10 minutos, posteriormente obtido através da análise realizada pelo software Windaq (DI720, Akron, Estados Unidos) (**Figura 14**).



**Figura 14** – Registros no Windaq.

Antes de colocar os dados em planilha de Excell e transformar em arquivo MS-DOS é realizada uma inspeção visual para identificar e/ou corrigir qualquer marcação incorreta. Em seguida é gerada uma marcação com o intervalo R-R cardíaco (tacograma) e a PAS batimento a batimento (sistograma). Os dados são armazenados em arquivos no MS DOS, utilizados posteriormente na análise espectral. Para a análise da variabilidade do intervalo R-R e da PAS foi utilizado um programa computacional específico, desenvolvido no Brasil (CardioSeries v2.4, Brasil), projetado para analisar a variabilidade cardiovascular nos domínios do tempo e da frequência,<sup>(64)</sup> sendo que na análise no domínio da frequência foi realizada utilizando a Transformada Rápida de Fourier. Para cálculo do barorreflexo foi realizado um cálculo autorregressivo utilizando-se bandas de alta frequência da FC e da PAS.<sup>(65)</sup> Foram utilizados parâmetros para humanos: interpolação 4, 250 Hz, bandas de frequências pré-determinadas: muito baixa frequência (*very low frequency/VLF*) entre 0,00 e 0,04Hz; baixa frequência (*low frequency LF*) entre 0,04 e 0,15 Hz e alta frequência (*high frequency /HF*) entre 0,15 e 0,4 Hz. Os dados foram expressos em valores absolutos e em unidades normalizadas.

**Análise no domínio do tempo.** *Análise da VFC* - computamos o Intervalo R-R - o intervalo batimento a batimento médio dos batimentos cardíacos normais, a variância e a RMSSD - a raiz quadrada das diferenças sucessivas de batimento a batimento refletindo a magnitude média das mudanças no comprimento dos intervalos R-R entre dois batimentos consecutivos que é considerado um marcador do controle da frequência cardíaca vagal. *Análise variabilidade da PAS* - A partir dos sinais da PAS, foram obtidas as seguintes medidas lineares: PAS médio (valor médio da pressão arterial sistólica), DP-PAS (desvio padrão dos valores da pressão arterial sistólica) e a variância.<sup>(30)</sup>

**Análise de domínio de frequência.** Para VFC e variabilidade da PAS foi realizada análise espectral para obter potências espectrais em bandas de muito baixa frequência (VLF), baixa frequência (*LF*), alta frequência (*HF*), após a edição manual dos sinais através da detecção dos eventos sistólicos (pico) do sinal da PAS, batimento a batimento. O registro foi analisado pelo software *Cardioseries*®, que realizou a detecção automática dos eventos sistólicos da onda de pressão, gerando o resultado da análise espectral com as respectivas faixas de interesse. O espectro de potência foi estimado repetidamente, usando a transformação rápida de Fourier (FFT).<sup>(30)</sup> Além das três faixas de frequência de interesse (*HF*, *LF*, *VLF*), foi realizada a razão entre duas delas (*LF/HF*) para se avaliar o balanço autonômico. Esta análise seguiu as recomendações da Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology.<sup>(30)</sup> O componente *LF* da variabilidade da PA foi utilizado como uma representação da modulação simpática do tônus vascular.

- Frequências altas (*HF*) entre 0,4 e 0,15 Hz – Parassimpático;
- Frequências baixas (*LF*) entre 0,15-0,40 Hz – Simpático;
- Frequências muito baixas (*VLF*) menores que 0,04 Hz (não foram utilizadas);
- Balanço autonômico: *LF/HF*.

Os componentes da variabilidade da FC no domínio da frequência foram analisados e apresentados em valores absolutos (ABS), porcentagem (%) e na sua forma normalizada (nu); ou seja:

- *LF* absoluto ( $\text{ms}^2$ );
- *HF* absoluto ( $\text{ms}^2$ );
- $LF \% = 100 * LF / (LF + HF)$ ;
- $HF \% = 100 * HF / (LF + HF)$ ;
- $LF \text{ nu} = \text{potência de } LF / (\text{potência total } \text{ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$ ;
- $HF \text{ nu} = \text{potência de } HF / (\text{potência total } \text{ms}^2 - \text{VLF}) \times 100$ ;
- $LF/HF = \text{relação } LF \text{ ms}^2 / HF \text{ ms}^2$ .

Para cálculo dos índices que estimam o controle barorreflexo da FC foi utilizado um cálculo autorregressivo através da equação:

$\sqrt{LF}$  Intervalo R-R / *LF* PAS.<sup>(65-67)</sup> Vide **Figura 15**.

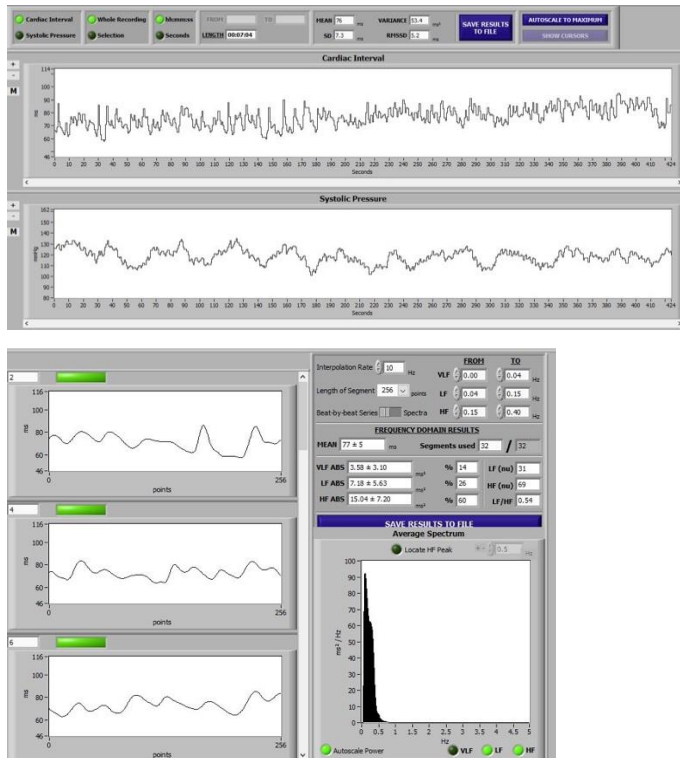


Figura 15 – Registros obtidos pelo Cardioseries®.

## 4.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 4.12.1 Cálculo amostral

Foi realizado o cálculo amostral utilizando o site <http://www.openepi.com>. Utilizou-se uma variável visando o desbalanço autonômico, isto é, a relação entre as bandas de baixa frequência e a alta frequência da análise espectral ( $LF/HF$ ). Levamos em consideração um poder de 80%, com um erro de tipo 1 bicaudal de 0,05 (intervalo de confiança de 95%). Para detectar uma diferença de 0,9 entre os grupos (o ponto final primário) assumindo um desvio padrão de 0,4 seriam necessários 18 participantes em cada grupo. Esta variável foi avaliada em 33 adolescentes voluntários (20 obesos e 13 eutróficos).

O poder amostral foi de 82.45%, utilizando as médias e desvio-padrão dos 2 grupos, para um intervalo de confiança de 95%, bicaudal.

### 4.12.2 Análise das amostras

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS 20 *Statistics* (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Foi testada a normalidade das amostras pelo teste de Kolmogorov –



*Smirnov*. As variáveis que corresponderam a distribuição normal (paramétricas) foram expressas em média e  $\pm$  desvio padrão (DP) e as não paramétricas foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Os dados categóricos foram descritos em valor absoluto e porcentagem da amostra total. Foram comparadas as variáveis paramétricas do grupo “Obesos” com “Eutróficos” através do teste t de *Student* não pareado enquanto as não paramétricas foram comparadas através do teste de *Mann-Whitney*. A análise de variáveis categóricas foi realizada pelo teste qui-quadrado e a correlação de *Pearson* foi utilizada para analisar a correlação entre variáveis da avaliação autonômica com o percentual de gordura (obtida pela bioimpedância), bem como entre fatores de risco da SMet (circunferência abdominal e pressão arterial) e a porcentagem de DMF. As correlações acima de 0,6 foram consideradas fortes; as correlações entre 0,4 e 0,6 foram consideradas moderadas e as correlações inferiores a 0,4 foram consideradas fracas.

## 5 RESULTADOS

Foram avaliados 25 adolescentes Obesos e 14 adolescentes Eutróficos. Todos apresentaram estadiamento puberal semelhante (Tanner 4 ou 5), sendo este parâmetro avaliado pelo mesmo examinador.

As características físicas e antropométricas dos grupos Obesos e Eutróficos são apresentadas na Tabela 1. Ambos os grupos foram similares na altura. Houve diferenças estatísticas no peso, no IMC, nas circunferências cervical e abdominal, com valores maiores no grupo Obesos. Os valores da CC, quando separados por sexo, são maiores do que os cortes para adultos: meninas Obesas  $36,1\text{cm} \pm 3,4$  (corte 36 cm); meninos Obesos  $40,3\text{cm} \pm 2,1$  (corte 40 cm).<sup>(53)</sup>

A composição corporal foi avaliada pela bioimpedância, sendo que o percentual de água corporal e massa magra foram menores e o de massa gorda foi maior no grupo Obesos em comparação com o grupo Eutróficos. Não encontramos diferença no conteúdo mineral ósseo entre os 2 grupos (**Tabela 1**).

**Tabela 1** – Características antropométricas dos grupos de adolescentes Obesos e Eutróficos.

	Obesos (n=25)	Eutróficos (n=14)	P
Sexo (M/F)	12/13	8/6	0,584
Idade (anos)	13,5 [13,0 – 15,8]	14,0 [14 – 15,5]	0,055*
Peso (kg)	100,0 $\pm$ 19,3	55,0 $\pm$ 8,0	<0,001
Altura (m)	1,67 $\pm$ 0,07	1,67 $\pm$ 0,07	0,996
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	35,6 $\pm$ 5,8	19,6 $\pm$ 2,4	<0,001
CC (cm)	38,1 $\pm$ 3,5	32,4 $\pm$ 2,5	<0,001
CA (cm)	105,2 $\pm$ 13,0	70,0 $\pm$ 6,2	<0,001
Água corporal (% -BIA)	44,0 $\pm$ 4,1	59,3 $\pm$ 5,3	<0,001
Massa gorda (% -BIA)	40,8 $\pm$ 6,3	17,0 $\pm$ 10,0	<0,001
Massa magra (% - BIA)	59,3 $\pm$ 6,3	83,0 $\pm$ 10,0	<0,001
CMO (kg - BIA)	2,76 $\pm$ 0,49	2,58 $\pm$ 0,40	0,297

Dados paramétricos apresentados em média $\pm$ DP. Dados não paramétricos apresentados em mediana e intervalo interquartilico. \*Realizado teste não paramétrico Mann-Whitney. IMC = índice de massa corporal; CC= circunferência cervical; CA= circunferência abdominal; BIA= bioimpedância; CMO: conteúdo mineral ósseo.

Na **Tabela 2** estão os dados relativos aos fatores de risco cardiovascular nos grupos Obesos e Eutróficos. O grupo Obesos apresentou níveis mais elevados tanto na PA sistólica como na diastólica, bem como nos níveis de triglicérides, LDL-c, não HDL e colesterol total. Porém não houve diferença na glicemia. O nível do HDL-c foi menor nos Obesos, quando comparado aos Eutróficos. (**Tabela 2**).

**Tabela 2** – Fatores de risco cardiovascular no grupo de adolescentes Obesos e Eutróficos.

	Obesos (n=25)	Eutróficos (n=14)	P
PAS (mmHg)	118,9±10,2	106,4±7,2	<0,001
PAD (mmHg)	70[70-80]	70 [60-72,5]	0,001*
Glicemia (mg/mL)	85,7±5,6	89,1 ±7,8	0,119
Triglicérides (mg/dL)	109,5 [67,75-160,25]	57,0[47,0-87,0]	0,020*
HDL-c (mg/dL)	42,0±8,0	51,3 ±12,1	0,004
LDL-c (mg/dL)	95,0[67,6-120,6]	52[48-74]	0,004*
nHDL-c (mg/dL)	120,0±25,9	83,6±21,9	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	162,0±27,0	135,5±20,2	0,004

Dados paramétricos apresentados como média±DP. Dados não paramétricos representados em mediana e intervalo interquartil. \*Realizado teste não paramétrico Mann-Whitney. PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade.

No grupo Obesos, 36% apresentaram SMet, sendo que 2 dos 25 sujeitos do Obesos não possuem análise metabólica. No grupo Eutróficos não houve nenhum indivíduo que preencheu os critérios de SMet. No grupo Eutróficos, 9 voluntários foram submetidos a polissonografia e 15 no grupo Obesos. A menor média de saturação mínima de oxigênio atingida durante a polissonografia foi obtido no grupo Obesos. Não houve diferença no IAH entre os grupos. Na avaliação da capacidade funcional, 19 adolescentes do grupo Obesos e 9 adolescentes do grupo Eutróficos foram submetidos ao TECP. Adolescentes Obesos apresentaram uma capacidade funcional diminuída, revelando um pior condicionamento aeróbico avaliado pelo VO<sub>2</sub>pico (**Tabela 3**).

**Tabela 3** – SMet, IAH, saturação mínima de oxigênio e capacidade funcional.

	Obesos (n= 25)	Eutróficos (n= 14)	<i>P</i>
SMet (%)	9/20 (36%)	0/14	<b>&lt;0.001*</b>
Sat min O <sub>2</sub> (%)	85,5[81,25-90,0]	90 [79-95.5]	<b>0,016**</b>
IAH	5,8±4.,2	3,48±3,54	0,209
VO <sub>2</sub> pico (mL/kg/min)	25,02±5,8	32,2±7,8	<b>0,013</b>

Dados paramétricos apresentados como média±DP. Dados não paramétricos representados em mediada e intervalo interquartilico \*Realizado teste do qui-quadrado. \*\*Realizado teste não paramétrico Mann-Whitney. SMet: Síndrome metabólica; IAH: Índice de apneia/hipopneia; Sat min O<sub>2</sub>: saturação mínima de oxigênio obtida durante a realização da polissonografia, VO<sub>2</sub> pico: avalia a capacidade funcional do indivíduo.

A dosagem de hemoglobina glicada para o estudo da presença de risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 (**Tabela 4**) só foi possível no grupo Obesos, os quais apresentaram níveis normais (<5,7%). Não houve diferença entre os 2 grupos na função tireoidiana, sendo ambos com parâmetros normais.

**Tabela 4** – Hemoglobina glicada e função tireoidiana.

	Obesos (n=25)	Eutróficos(n=14)	<i>P</i>
A1C (%)	5,4±0,3	-	-
T4livre (ng/dL)	1,0±0,1	1,0±0,2	0,678
TSH (uIU/mL)	2,3±1,3	2,2±1,7	0,741

Dados paramétricos apresentados como média±DP. A1C: hemoglobina glicada; T4livre: tiroxina livre; TSH: hormônio estimulador da tireoide.

Na **Tabela 5**, estão representados a média da FC, percentual de LF e LF nu, sendo que o grupo Obesos apresenta valores maiores do que o grupo Eutróficos. O Intervalo R-R, HFnu e o balanço simpato-vagal foram menores no grupo Obesos, confirmando um desbalanço autonômico neste grupo, com predomínio do SNS.

**Tabela 5** – Análise espectral da FC e balanço autonômico.

	Obesos (n=25)	Eutróficos (n=14)	<i>P</i>
FC média(bpm)	75,2±10,8	65,5±8,6	<b>0,010</b>
Intervalo R-R (ms)	819 [727-869]	941[810-1032]	<b>0,010*</b>
Variância (ms <sup>2</sup> )	5433 [2374-7820]	4211 [1691-7712]	0,806*
RMSSD	66,7±47,8	71,1±40,3	0,783
<i>LF</i> ABS (ms <sup>2</sup> )	1306 [707-2817]	804 [465-2046]	0,426*
<i>HF</i> ABS (ms <sup>2</sup> )	1024[291-3037]	1100 [609-3453]	0,532*
<i>LF</i> %	42,1±10,0	33,0±9,0	<b>0,013</b>
<i>HF</i> %	37,6±14,7	45,0±10,0	0,122
<i>LF</i> nu	54,0±15,0	42,9±9,9	<b>0,027</b>
<i>HF</i> nu	46,2±15,3	57,0±9,9	<b>0,030</b>
<i>LF/HF</i>	1,6 [0,8-2,6]	0,9 [0,6-1,4]	<b>0,024*</b>

Dados paramétricos apresentados como média±DP. Dados não paramétricos representados em mediana e intervalo interquartilico \* Realizado teste não paramétrico Mann-Whitney. FC= frequência cardíaca; RMSSD = a raiz quadrada das diferenças médias ao quadrado dos intervalos NN sucessivos; *LF* ABS = baixa frequência absoluta; *HF* ABS = alta frequência absoluta; *LF* baixa frequência; *HF*= alta frequência; *LF/HF* = balanço simpato-vagal

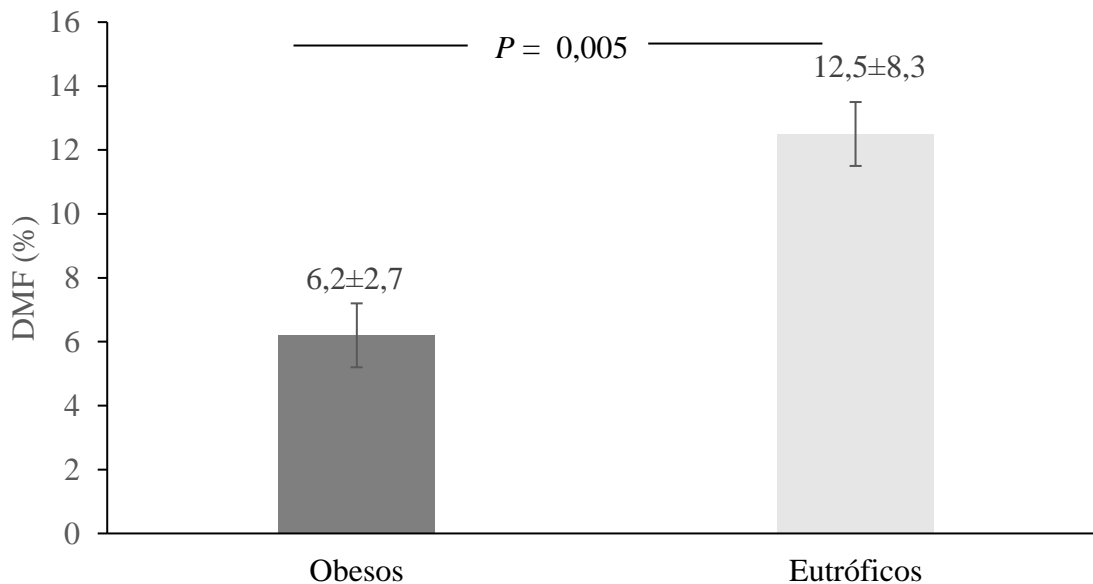
Na **Tabela 6** estão representadas a média da PAS, a variância e a baixa frequência absoluta (*LF*ABS) que se mostram maiores no grupo Obesos, quando comparados ao grupo Eutróficos, comprovando um predomínio do SNS nos Obesos. No entanto, embora a sensibilidade barorreflexa apresente um valor menor nos Obesos, não houve diferença com os Eutróficos.

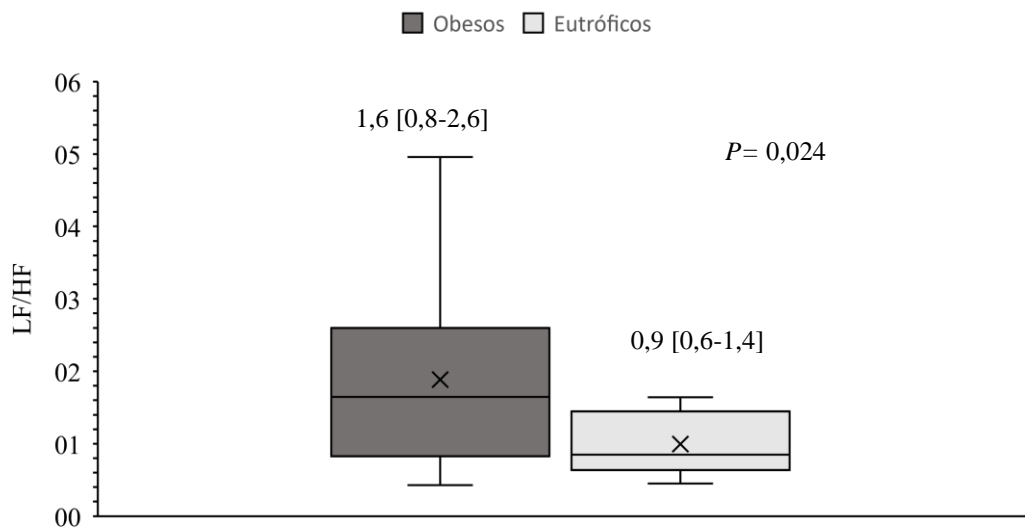
**Tabela 6** – Análise espectral da pressão arterial

	Obesos (n=25)	Eutróficos (n=14)	<i>P</i>
PAS média (mmHg)	129,5±14,1	119,7±11,7	<b>0,047</b>
Variância (mmHg <sup>2</sup> )	55,6 [25,7-86,25]	23,0[15,5-41,3]	<b>0,030*</b>
<i>LF</i> ABS (mmHg <sup>2</sup> )	14,5 [4,4 – 21,4]	6,1 [3,9-6,9]	0,060*
<i>HF</i> ABS (mmHg <sup>2</sup> )	3,9±2,5	2,5±2,5	0,122
<i>LF</i> %	35,4±7,1	37,4±10,6	0,515
<i>HF</i> %	14,9±7,0	15,0±6,7	0,984
$\alpha - LF$	10,8 [8,2-16,9]	12,7[8,9-18,4]	0,418

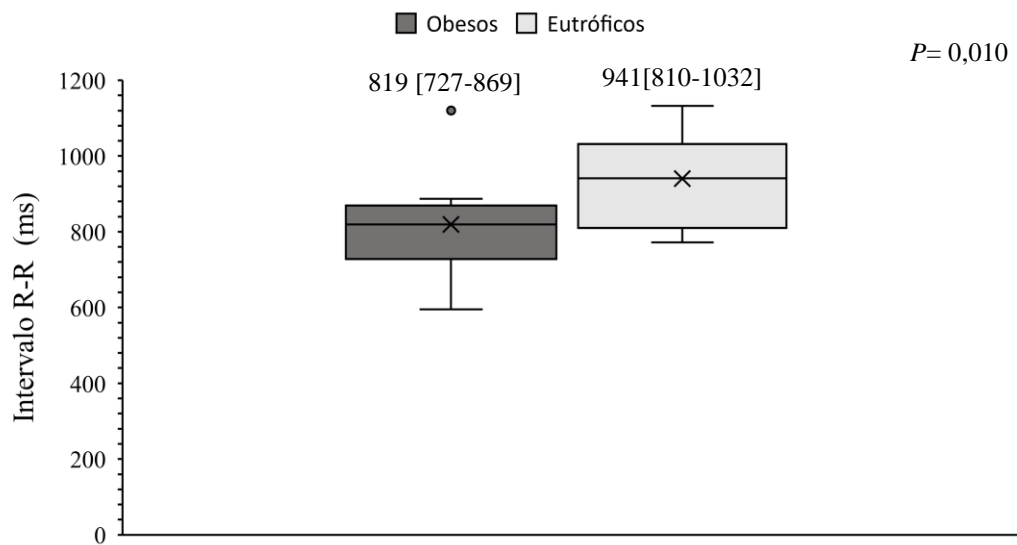
Dados paramétricos apresentados como média±DP. Dados não paramétricos representados em mediana e intervalo interquartilico \* Realizado teste não paramétrico Mann-Whitney. PA= pressão arterial; *LF* ABS = baixa frequência absoluta; *HF* ABS = alta frequência absoluta; *LF* = baixa frequência; *HF*= alta frequência;  $\alpha - LF$ = índice  $\alpha$  (sensibilidade barorreflexa)

A seguir as diferenças entre os grupos da DMF, o balanço simpato-vagal e intervalo R-R, menores no grupo Obesos, foram representadas nas figuras 16, 17 e 18, logo abaixo.

**Figura 16** – Dilatação medida pelo fluxo (DMF%).

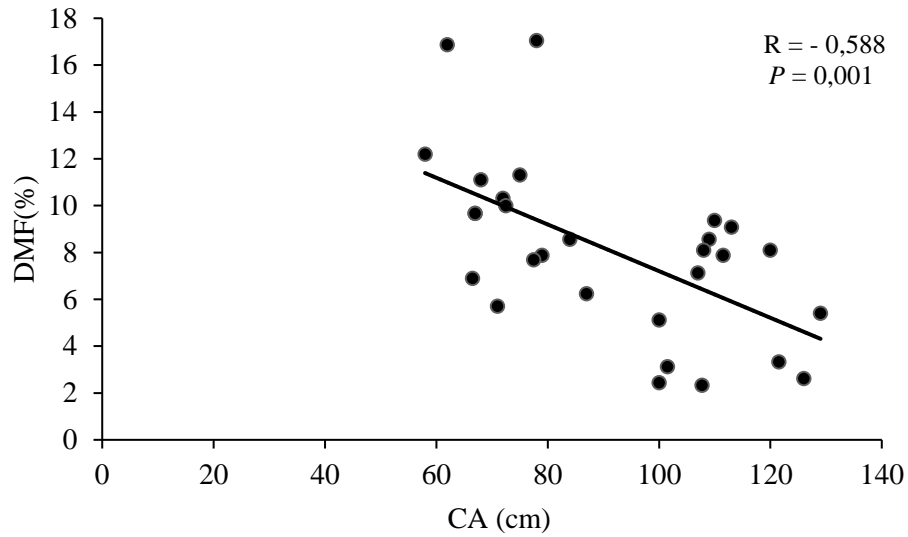


**Figura 17** – Balanço simpato vagal (*LF/HF*).

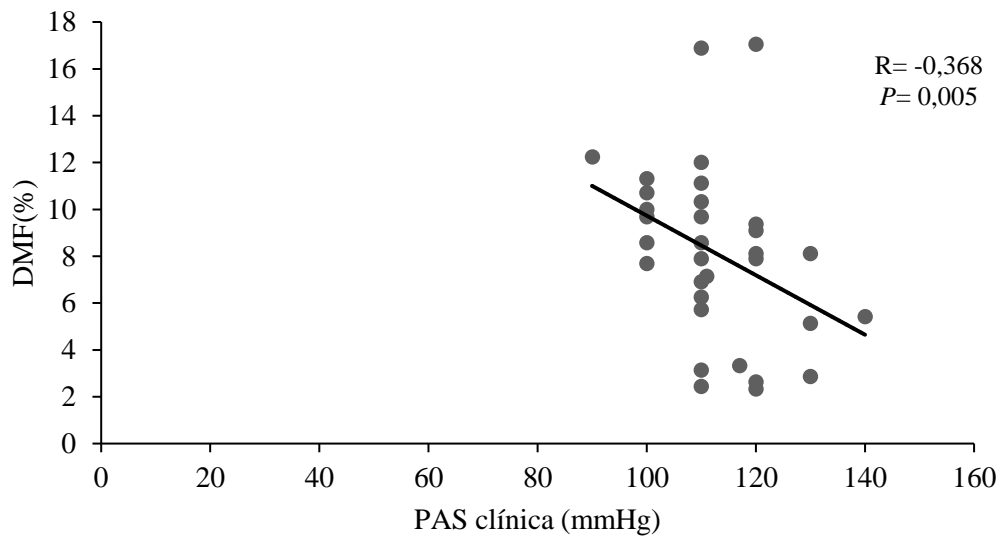


**Figura 18**- Intervalo R-R.

Foram obtidas correlações negativas entre DMF x CA, DMF x PAS clínica, Intervalo R-R x PAS clínica e Intervalo R-R x porcentagem de gordura corporal, que foram representadas nas **Figuras 19, 20, 21 e 22**.

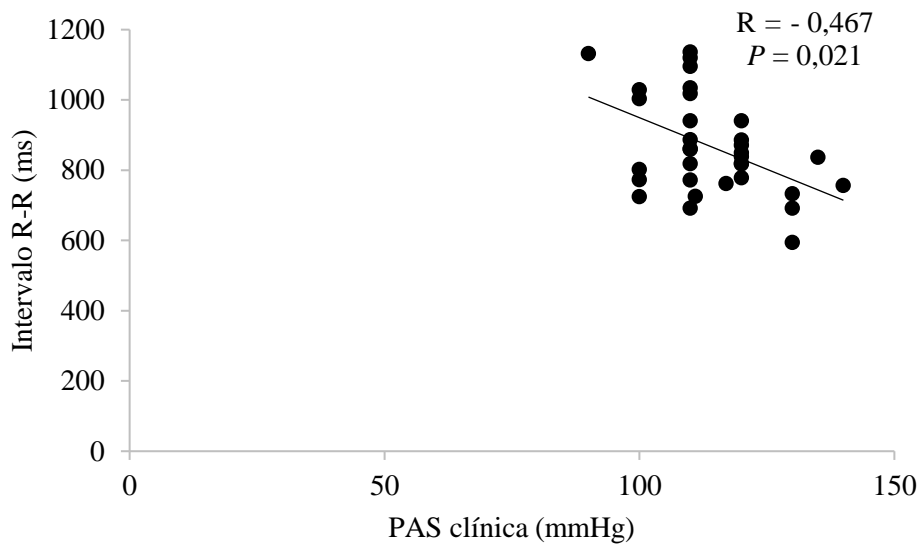


**Figura 19** - Correlação Dilatação mediada pelo fluxo (DMF %) com circunferência abdominal (cm).

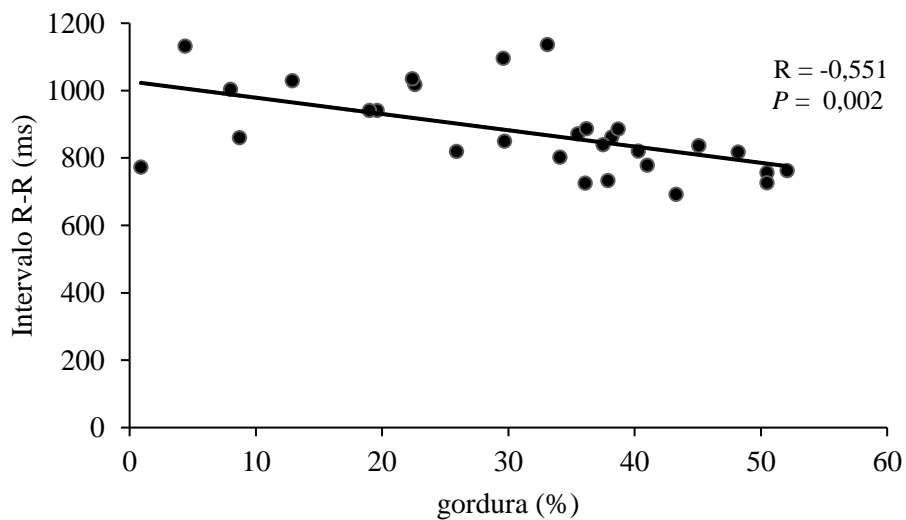


**Figura 20** - Correlação Dilatação mediada pelo fluxo (DMF %) com PAS clínica (mmHg).



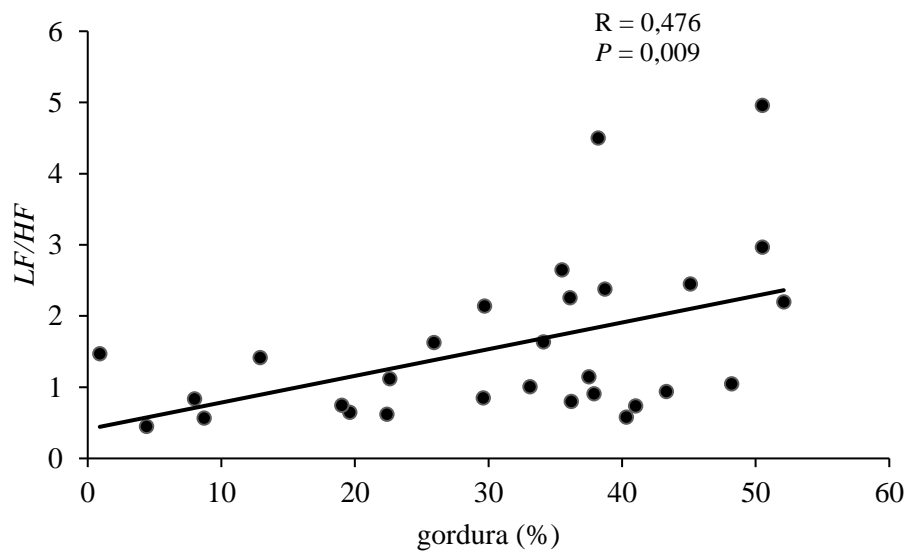


**Figura 21** - Correlação do intervalo R-R (ms) com PAS clínica (mmHg).

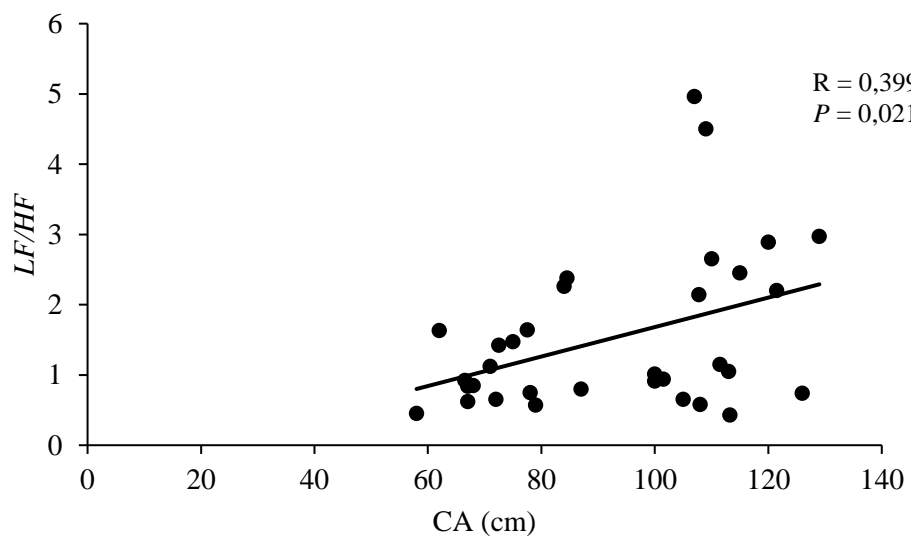


**Figura 22**- Correlação entre intervalo R-R (ms) e porcentagem de gordura corporal (BIA).

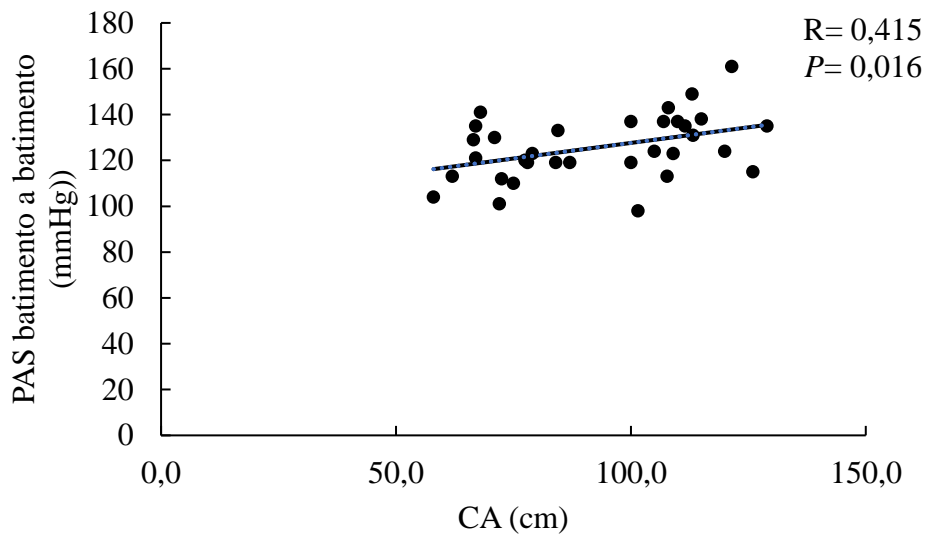
As correlações que seguem abaixo foram positivas entre balanço simpato-vagal x porcentagem de gordura corporal, balanço simpato-vagal x CA, CA x PAS (batimento a batimento) e porcentagem de gordura corporal x PAS (batimento a batimento). Seguem as **Figuras 23, 24, 25, 26**.



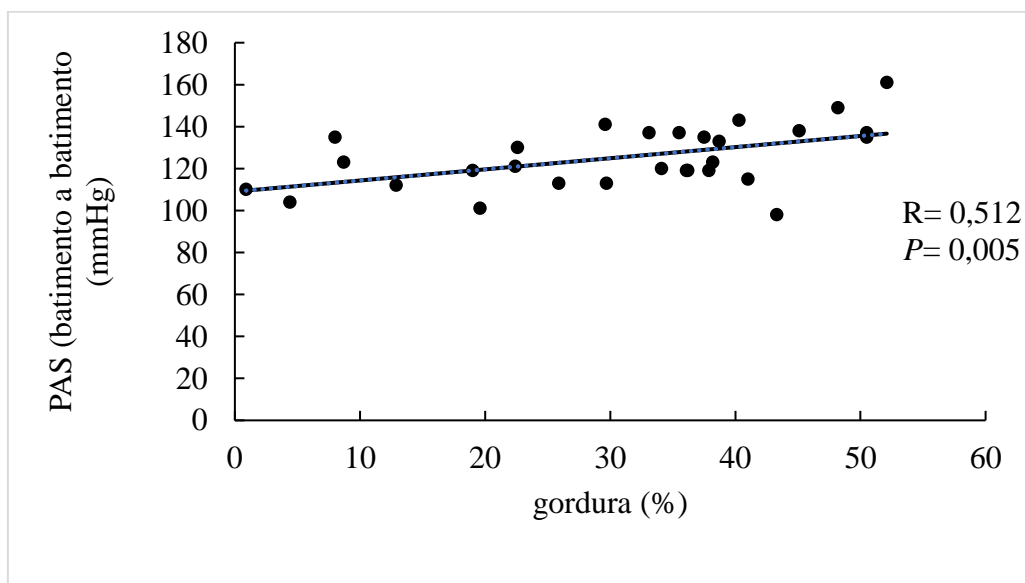
**Figura 23** - Correlação entre balanço simpato-vagal e porcentagem de gordura corporal (BIA-%)



**Figura 24** - Correlação entre balanço simpato-vagal ( $LF/HF$ ) e circunferência abdominal (CA - cm).



**Figura 25** - Correlação entre circunferência abdominal (CA - cm) e PAS (batimento a batimento mmHg).



**Figura 26** - Correlação entre porcentagem de gordura (BIA) e PAS batimento a batimento (mmHg).

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo investigamos a proporcional participação do controle autonômico no aumento da PA em adolescentes obesos. Nosso principal achado foi que adolescentes obesos apresentam desbalanço simpato-vagal, com aumento do tônus simpático e prejuízo da variabilidade da FC e da PAS batimento a batimento.

Como foi dito anteriormente, a obesidade vem atingindo níveis alarmantes na infância e na adolescência.<sup>(19)</sup> Juntamente com a obesidade fica mais evidente a presença de outros fatores de risco para SMet e HA. Obesidade, SMet e HA compartilham mecanismos fisiopatológicos semelhantes, dentre eles o aumento do tônus simpato-vagal.<sup>(6,7)</sup> O desequilíbrio dos principais componentes do SNA (sistema nervoso parassimpático e simpático) contribui para o início e progressão de várias complicações cardiovasculares da obesidade.<sup>(43)</sup>

A avaliação tanto da VFC e da PAS batimento a batimento nos fornece importantes informações tanto sobre as oscilações do ramo parassimpático (VFC) como do SNS (controle dos vasos sanguíneos), e portanto, do controle do SNA sobre a circulação.<sup>(43)</sup> A metodologia utilizada neste estudo ganhou importância pela sua facilidade de obtenção e de sua relevância no entendimento do contexto autonômico das flutuações do intervalo R-R no registro da FC.<sup>(41)</sup>

Ao avaliarmos a modulação simpática e parassimpática destes adolescentes comprovamos a precoce presença do desbalanço simpato-vagal em adolescentes obesos, revelando que nestes indivíduos o balanço simpato-vagal obtido pela relação  $LF/HF$  chega a quase o dobro da encontrada em adolescentes eutróficos ( $1,9 \pm 1,3$  x  $1,0 \pm 0,4$ ). Tal índice demonstra um expressivo aumento da modulação simpática cardíaca, que pode ser observada em valores aumentados da  $LF$  normalizada ( $LFnu$ ). Outras variáveis que corroboram com o aumento do tônus simpático nestes indivíduos são o aumento da FC média e menores valores de intervalo R-R. Tais elementos, ao serem analisados, comprovam uma VFC diminuída, indicando um risco CV aumentado nestes indivíduos.<sup>(41,68)</sup>

Adicionalmente, o intervalo R-R correlacionou-se negativamente com a PAS clínica, indicando uma disfunção autonômica no controle da PA, sendo mais um fator que provavelmente colaborou para o aumento da PA nestes adolescentes. Os resultados aqui encontrados foram semelhantes ao estudo de Farah et al., apesar dos autores terem avaliado somente adolescentes do sexo masculino.<sup>(68)</sup>

No estudo acima citado, 1152 adolescentes do sexo masculino com idade média de  $16,6 \pm 1,2$  anos foram avaliados. Adolescentes com valores maiores de CA apresentaram uma maior modulação simpática e menor modulação parassimpática, quando comparados àqueles

---

que apresentavam sobrepeso somente. Tais dados se associaram ao aumento de adiposidade visceral, aumento de níveis pressóricos e menor atividade física, concluindo que, mesmo em adolescentes, a diminuição da VFC está associada a fatores de risco cardiovascular.<sup>(68)</sup> Interessantemente, os autores mostraram uma VFC significativamente mais baixa à medida que aumentava o conjunto de fatores de risco para síndrome metabólica de maneira dose-dependente, isto é, cada fator de risco somado diminuía a VFC. Adicionalmente, os autores estabeleceram valores de referência das medidas da VFC em uma coorte de meninos.<sup>(68)</sup>

No presente estudo, na avaliação da PAS batimento a batimento, encontramos diferenças entre os 2 grupos nos níveis pressóricos, os quais foram mais elevados nos Obesos. No entanto, não encontramos diferenças no *LF* absoluto e na sensibilidade barorreflexa, aqui representada pelo índice  $\alpha - LF$ . Provavelmente, o aumento pressórico encontrado no grupo Obesos se deve, em grande parte à disfunção endotelial.<sup>(39)</sup>

De fato, em trabalho prévio no qual estudamos a disfunção endotelial através da DMF em adolescentes obesos, a PAS clínica correlacionou-se inversamente com a porcentagem de DMF.<sup>(15)</sup> No presente estudo, tal correlação inversa entre DMF e PAS clínica foi mantida, confirmando a presença de disfunção endotelial como possível relação causal do aumento pressórico nos adolescentes obesos. Outro fator que pode ter colaborado com o fato de não encontrarmos diferenças entre os dois grupos na sensibilidade barorreflexa é que, embora os adolescentes apresentassem uma PAS elevada, ainda não eram considerados hipertensos na sua maioria.

Ao analisarmos ambos os grupos, obtivemos importantes diferenças nos valores de médias de peso, sendo que o grupo Obesos apresentou quase o dobro do peso médio dos Eutróficos ( $100,0 \pm 19,3$  x  $55,0 \pm 8,0$ ). Tal fato é confirmado pelo percentual de gordura obtido pela BIA, onde os valores encontrados nos Obesos foram mais do que o dobro dos eutróficos.

A forte correlação encontrada da massa gorda tanto com o intervalo R-R como com o balanço simpato-vagal indica um aumento do tônus simpático nestes indivíduos. As diferenças entre os grupos nas variáveis CA e CC confirmam a magnitude deste achado. A DMF manteve uma forte correlação com a CA referendando dados do estudo anterior.<sup>(15)</sup>

A CA também se correlacionou com a PAS batimento a batimento, bem como com o balanço simpato-vagal pela relação *LF/HF*, isto é, à medida que aumenta a CA, ocorre uma piora no balanço simpato-vagal e um aumento na PAS. Adicionalmente, a PAS batimento a batimento também se correlacionou fortemente ao percentual de massa gorda (BIA), demonstrando o papel da obesidade no aumento dos níveis pressóricos.

---

Tais alterações e correlações encontradas nos obesos corroboram os achados de Freitas et al. que, ao estudarem um grupo de crianças e adolescentes obesos normotensos, verificaram que a obesidade, por si só, foi responsável por prejudicar a modulação autonômica cardíaca de crianças e adolescentes obesos independentemente dos valores pressóricos de repouso.<sup>(69)</sup>

Interessantemente, o atual estudo confirmou que a obesidade visceral, aqui representada pelo aumento da CA, pode ser considerada um preditor para desbalanço autonômico. O aumento da atividade simpática está associada ao aumento da obesidade visceral, muito mais do que o aumento do IMC.<sup>(4,5)</sup> Como consequência, estabelece-se um círculo vicioso onde a obesidade visceral aumenta a atividade simpática e o risco de HA, com diminuição da atividade  $\beta$ -adrenérgica, fechando-o com a manutenção da obesidade.<sup>(8)</sup>

Com os dados analisados em nosso estudo, confirmamos que a VFC em obesos está inversamente correlacionada ao IMC. Na maioria dos estudos, verificou-se que o balanço simpato-vagal (*LF/HF*) aumentou em indivíduos obesos em jejum, sugerindo uma predominância da atividade do SNS, associada a atividade parassimpática reduzida, quando comparados com indivíduos magros. A diminuição da VFC em indivíduos obesos pode indicar redução da responsividade dos receptores ou alterações pós-receptor envolvendo o nó sinusal cardíaco.<sup>(25,28)</sup>

Foi encontrado um valor diminuído da *HF* normalizada (*nu*) na FC no grupo Obesos. Tal variável está relacionada à modulação parassimpática cardíaca, no domínio da frequência. A diminuição nos valores encontrados na *HFnu* pode contribuir com o aumento dos valores da FC de repouso e com a diminuição no intervalo R-R, juntamente com o aumento da atividade simpática, já sinalizada anteriormente. Desta forma, ambos favorecem o desbalanço simpato-vagal nestes indivíduos.

No entanto, não encontramos diferenças entre Obesos e Eutróficos no RMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos R-R normais adjacentes, em um intervalo de tempo). Esta variável caracteriza a presença de tônus parassimpático no domínio do tempo, refletindo a magnitude média das mudanças no comprimento dos intervalos R-R entre dois batimentos consecutivos, sendo considerado um marcador do controle da FC vagal.<sup>(41)</sup> Talvez a explicação seja fisiológica, já que há um real aumento do tônus parassimpático na adolescência, garantindo uma FC de repouso menor nos adolescentes quando comparada à FC de uma criança. Com o envelhecimento, há uma diminuição natural da modulação parassimpática e aumento da modulação simpática.<sup>(70)</sup>

---

Os 2 grupos foram semelhantes no conteúdo mineral ósseo, mas foram diferentes na porcentagem de água corporal e massa magra, com percentual menor nos obesos, revelando a gravidade do quadro da obesidade neste grupo.

Outros dados relevantes foram o aumento de triglicérides, LDL-c e diminuição de HDL-c nos obesos, alterações encontradas na dislipidemia e condição inerente à SMet. Adicionalmente, outro dado relevante encontrado neste estudo foi o fato de que identificamos a presença de 36% de indivíduos Obesos com SMet, compatível com dados brasileiros, onde a prevalência de SMet na adolescência é de 33%.<sup>(71,72)</sup>

O achado da  $VO_2$  pico diminuído nos adolescentes Obesos demonstra a deficiência de condicionamento aeróbico, caracterizando um traço do comportamento comum no obeso: sedentarismo e muitas horas de uso de tela. No último PenSe,<sup>(2)</sup> realizado em 2015, 60% dos escolares do nono ano do ensino fundamental 1 apresentavam o hábito de assistir mais de duas horas de televisão/ dia de semana. Quando questionados sobre uso de tela englobando uso de televisão, computador, vídeo game ou fazendo outras atividades sentados, 56,1% informaram ficar mais de três horas/dia sentados.<sup>(2)</sup> O valor de HDL-c diminuído encontrado nos Obesos pode ter provável relação com o sedentarismo evidenciado neste grupo.

O aumento da circunferência cervical (CC) no grupo Obesos foi um importante achado, com valores comparáveis a adultos obesos. Ao separarmos meninos e meninas, encontramos médias maiores do que o ponto de corte da CC para adultos.<sup>(53)</sup> Tal dado pode explicar a saturação mínima de oxigênio na polissonografia, a qual foi menor nos Obesos, dado já caracterizado no estudo anterior.<sup>(15)</sup> No entanto, no estudo anterior não foram encontradas diferenças nos índices de apneia-hipopneia pois outros fatores colaboram com a AOS no adolescente, tais como rinite alérgica e hipertrofia de adenoamígdala.<sup>(73)</sup>

Respondendo às hipóteses formuladas, adolescentes obesos apresentam desbalanço simpato-vagal e diminuição da VFC, mas nosso grupo estudado não apresentou diminuição da sensibilidade barorreflexa, tampouco diferença estatística no *LF* absoluto relativo à PAS batimento a batimento, sugerindo um provável componente vascular predominante no aumento da PA nestes indivíduos. Talvez estejamos frente a um fenômeno ainda inicial, sendo a gordura visceral o gatilho do desbalanço autonômico e da diminuição da VFC, mas sem desequilíbrio suficiente para interferir na sensibilidade barorreflexa.

Interessantemente, estudos revelam que o barorreflexo pode ter influências genéticas, indicando que sua diminuição pode proporcionar um maior risco de HA. Honzíková e Závodná concluíram que a FC média diminui durante a maturação do SNA, sendo que ela influencia o

---

cálculo do barorreflexo. Logo, ao calcularmos a sensibilidade barorreflexa em crianças e adolescentes, ela deveria ser considerada.

Adicionalmente, um barorreflexo baixo e obesidade, são fatores de risco parcialmente independentes para HA em jovens.<sup>(74)</sup> Ryder et al. acreditam que a função do SNA cardíaco está significativamente associada à pré-hipertensão/hipertensão e à PAS elevada entre os jovens. Eles sugerem que o aumento do tônus simpático ou a diminuição da atividade parassimpática em repouso criam um cenário deletério que leva à HA na juventude, associado não só à adiposidade mas também à outros fatores fisiopatológicos, como o SNA cardíaco.<sup>(39)</sup>

No presente estudo, confirmamos que adolescentes obesos apresentam disfunção endotelial, comprovada pela menor DMF. Adicionalmente, houve uma forte correlação entre aumento percentual de gordura e diminuição da VFC, bem como aumento da obesidade visceral (aumento da CA) e desbalanço simpato-vagal. O tecido adiposo visceral regula o processo inflamatório liberando citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6, que tem um papel relevante na aterosclerose, RI e SMet.<sup>(75)</sup> Tal processo inflamatório crônico em baixo grau, presente na SMet, está associado ao aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática. A atividade do nervo vago parece ter um papel na regulação da inflamação através de um mecanismo fisiológico denominado “reflexo inflamatório”,<sup>(76)</sup> o qual relaciona a ativação parassimpática com a resposta do sistema imunológico. Resumidamente, a estimulação vagal reduziria a resposta inflamatória da seguinte forma: citocinas inflamatórias produzidas nos tecidos periféricos alertariam o SNC seja diretamente, seja por estimulação aferente vagal. Após a integração de sinais no SNC, ocorreria um estímulo parassimpático por via eferente, mediado principalmente pelo nervo vago, liberando acetilcolina. Tal estímulo colinérgico reduziria a produção de citocinas e, conseqüentemente a resposta inflamatória no sistema retículo-endotelial (linfonodos, fígado, coração, baço e trato gastrointestinal).<sup>(77)</sup>

Baseado nos fatos acima mencionados, podemos encadear em processo fisiopatológico do presente estudo: aumento da obesidade visceral, aumento da atividade simpática, diminuição da atividade parassimpática e conseqüente diminuição do reflexo inflamatório, com aumento da inflamação crônica e liberação das citocinas pro-inflamatórias, aumento da resistência à insulina, disfunção endotelial, aumento dos níveis pressóricos, SMet. Tais achados comprovam a necessidade urgente de ações para conter o aumento da obesidade nesta faixa etária. Só desta forma será possível uma diminuição de DCV em idades futuras.<sup>(19)</sup>



## **7 CONCLUSÃO**

Adolescentes Obesos apresentam aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática, tanto no vaso como no coração. O desbalanço simpato-vagal parece ser um importante mecanismo envolvido no aumento dos níveis pressóricos de adolescentes obesos, porém, nessa fase precoce da obesidade, ainda não há diminuição da sensibilidade barorreflexa. O aumento de gordura corporal parece ser o gatilho para a disfunção autonômica em adolescentes obesos.

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the commission on ending childhood obesity: implementation plan: executive summary**. Geneva: WHO, 2017.
2. INSITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa nacional de saúde do escolar: 2015**. Rio de Janeiro: IBGE, 2016. 132 p.
3. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents**. Brussels: International Diabetes Federation, 2007.
4. LOPES, H. F., *et al.* Visceral adiposity syndrome. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 8, n. 1, p. 1–8, Jul. 2016.
5. HALL, J. E., *et al.* Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. **Circulation Research**, Baltimore, v. 116, n. 6, p. 991–1006, Mar. 2015.
6. SERAVALLE, G.; GRASSI, G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, Auckland, v. 23, n. 3, p. 175-179, Sept. 2016.
7. WOLK, R.; SHAMSUZZAMAN, A. S. M.; SOMERS, V. K. Obesity, sleep apnea, and hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 42, n. 6, p. 1067–1074, Dec. 2003.
8. GUARINO D., *et al.* The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 8, n. 665, p. [1-16], Sept. 2017.
9. FÉLÉTOU, M.; VANHOUTTE, P. M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 291, n. 3, p. H985-1002, Sept. 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632549>. Acesso em: 01 Jun. 2020.
10. CELERMAJER, D. S., *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **The Lancet**, London, v. 340, n. 8828, p. 1111-1115, Nov. 1992.
11. THIJSEN, D. H., *et al.* The impact of baseline diameter on flow-mediated dilation differs in young and older humans. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 295, n. 4, p. H1594–1598, Oct. 2008.
12. FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, London, New York, v. 288, n. 5789, p. 373–376, Nov. 1980.
13. RUBANYI, G. M.; ROMERO, J. C.; VANHOUTTE, P. M. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. **The American Journal of Physiology**, Washington, v. 250, n. 6 Pt 2, p. 1145–1149, Jun. 1986.

- 
14. THIJSEN, D. H. J., *et al.* Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 300, n. 1, p. H2-12, Jan. 2011.
15. HUSSID, M. F., *et al.* Visceral obesity and high systolic blood pressure as the substrate of endothelial dysfunction in obese adolescents. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, (no prelo). 2020.
16. DIBONA, G. F. Sympathetic nervous system and hypertension. **Hypertension**, Dallas, v. 61, n. 3, p. 556–560, Jan. 2013.
17. GRASSI, G.; MARK, A.; ESLER, M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. **Circulation Research**, Dallas, v. 116, n. 6, p. 976–990, Mar. 2015.
18. HALL, J. E., *et al.* Hypertension: physiology and pathophysiology. **Comprehensive Physiology**, Bethesda, v. 2, n. 4, p. 2393–2442, Oct. 2012.
19. ABARCA-GÓMEZ, L., *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, London, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, Dec. 2017,
20. CHORIN, E., *et al.* Trends in adolescents obesity and the association between BMI and blood pressure: a cross-sectional study in 714,922 healthy teenagers. **American Journal of Hypertension**, New York, v. 28, n. 9, p. 1157–1163, Sept. 2015.
21. BLOCH, K. V., *et al.* ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, Supl 1, p. 1s-12s. 2016.
22. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications**. Geneva: WHO, 1999.
23. GAMI, A. S., *et al.* Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 49, n. 4, p. 403–414, Jan. 2007.
24. REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, New York, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, Dec. 1988.
25. VANĚČKOVÁ, I., *et al.* Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. **The Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 223, n. 3, p. R63–78, Dec. 2014.
26. SUMMERHILL, V. I., *et al.* The atherogenic role of circulating modified lipids in atherosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 14, p. 3561, Jul. 2019.
27. LOW WANG, C. C.; GOALSTONE, M. L.; DRAZNIN, B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. **Diabetes**, New York, v. 53, n. 11, p. 2735–2740, Nov. 2004.

- 
28. DEMARCO, V. G.; AROOR, A. R.; SOWERS, J. R. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. **Nature Reviews. Endocrinology**, London, v. 10, n. 6, p. 364–376, Jun. 2014. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2014.44>. Acesso em: 03 Jun. 2020.
29. URBINA, E. M., *et al.* Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. **Hypertension**, Dallas, v. 54, n. 5, p. 919–950, Nov. 2009.
30. MAREK MALIK, J., *et al.* Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381. 1996.
31. FREEDMAN, D. S., *et al.* Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, Springfield, v. 108, n. 3, p. 712–718, Sept. 2001.
32. MUZUMDAR, H.; ARENS, R. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, Amsterdam, New York, v. 188, n. 3, p. 370–382, Sept. 2013.
33. HANNON, T. S., *et al.* Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 160, n. 5, p. 732–735, May. 2012.
34. JOHNSON, E. O.; ROTH, T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. **Sleep**, New York, v. 29, n. 9, p. 1135–1142, Sept. 2006.
35. GILELES-HILLEL, A., *et al.* Inflammatory markers and obstructive sleep apnea in obese children: the NANOS study. **Mediators of Inflammation**, Oxford, v. 2014, p. 605280, Jun. 2014.
36. BHUSHAN, B. *et al.* Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, Limerick, v. 79, n. 12, p. 2368–2373, Dec. 2015.
37. COSTA-HONG, V.; KATAYAMA, K.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Métodos de investigação da função endotelial em humanos. In: LUZ, P. L., *et al.* (eds.). **Endotélio e doenças cardiovasculares biologia vascular e síndromes clínicas**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016. p. 229–240.
38. CELERMAJER, D. S., *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. **The Lancet**, London, v. 340, n. 8828, p. 1111–1115, Nov. 1992.
39. RYDER, J. R., *et al.* Impaired cardiac autonomic nervous system function is associated with pediatric hypertension independent of adiposity. **Pediatric Research**, Basel, v. 79, n. 1-1, p. 49–54, Jan. 2016.

- 
40. MICHAEL, S.; GRAHAM, K. S.; OAM, G. M. D. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 8, p. 301. May. 2017.
41. TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, Waltham, v. 93, n. 5, p. 1043–1065, Mar. 1996. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.93.5.1043>. Acesso em: 14 Jan. 2020.
42. VANDERLEI, L. C. M, *et al.* Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São José do Rio Preto, v. 24, n. 2, p. 205–217, Maio. 2009.
43. JAVORKA, M., *et al.* Heart rate and blood pressure control in obesity – how to detect early dysregulation? **Clinical Physiology and Functional Imaging**, Scandinavia, v. 36, n. 5, p. 337–345, Feb. 2015.
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Orientações para o atendimento à saúde da adolescente**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.
45. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Orientações para o atendimento à saúde do adolescente**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Growth reference 5-19 years: BMI-for-age Boys (5-19 years)**. Geneva: WHO, 2007. Disponível em: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/). Acesso em: 03 Jun. 2020.
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **BMI-for-age Girls**. Geneva: WHO, 2007. Disponível em: [https://www.who.int/growthref/cht\\_bmifa\\_girls\\_z\\_5\\_19years.pdf?ua=1](https://www.who.int/growthref/cht_bmifa_girls_z_5_19years.pdf?ua=1). Acesso em: 03 Jun. 2020.
48. FLYNN, J. T.; FALKNER, B. E. New clinical practice guideline for the management of high blood pressure in children and adolescents. **Hypertension**, Dallas, v. 70, n. 4, p. 683–686, Oct. 2017.
49. MALACHIAS, M. V. B., *et al.* 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: chapter 3 - clinical and complementary assessment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 107, n. 3 Suppl 3, p. 18–24, Aug. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20160154>. Acesso em: 01 Jun. 2020.
50. SENA, T. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. **Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis**, Florianópolis, v. 11, n. 2, p. 96-117, Jul-Dez. 2014.
51. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Marco de referência da vigilância alimentar e nutricional na atenção básica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015.

- 
52. FERNÁNDEZ J. R., *et al.* Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 145, n. 4, p. 439-444, Oct. 2004.
53. COUTINHO, C. A., *et al.* Measurement of neck circumference and its correlation with body composition in a sample of students in São Paulo, Brazil. **Hormone Research in Pædiatrics**, Basel, v. 82, n. 3, p. 179–186, Aug. 2014.
54. MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE; DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Hipertensão arterial sistêmica: cadernos da atenção básica nº 15. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.
55. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. reduction in incidence of coronary heart disease. **JAMA**, Chicago, v. 251, n. 3, p. 351–364, Jan. 1984.
56. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep**, New York, v. 22, n. 5, p. 667–689, Aug. 1999.
57. BERRY, R. B., *et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events: deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, Darien, v. 8, n. 5, p. 597-619, 2012.
58. NEDER, J. A.; NERY, L. E. Teste de exercício cardiopulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 28, Supl 3, p. 166–206, Out. 2002.
59. NEDER, J. A., *et al.* Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 14, n. 6, p. 304-313, Dec. 1999.
60. BRUYNDONCKX, L., *et al.* Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 168, n. 4, p. 3183–3190, Oct. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.236>. Acesso em: 05 Jun. 2020.
61. BRUYNDONCKX, L., *et al.* Assessment of endothelial dysfunction in childhood obesity and clinical use. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, London, v. 2013, p. 1–19, Apr. 2013.
62. THIJSSSEN, D. H. J., *et al.* Reply to “Letter to the editor: ‘assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline’”. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, Rockville, v. 300, n. 2, p. H713–H713, Feb. 2011. Disponível em: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.01158.2010>. Acesso em: 05 Jun. 2020.
63. BOS, W. J., *et al.* Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurement. **Circulation**, Dallas, v. 94, n. 8, p. 1870-1875, Oct. 1996.

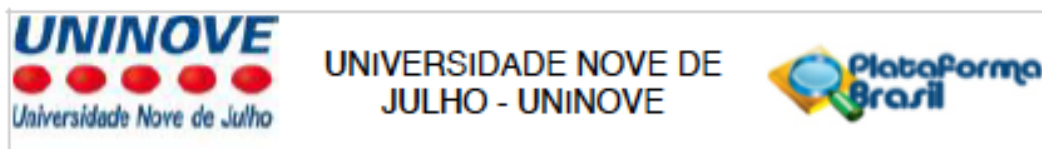
- 
64. DIAS, D. P. M. **CardioSeries Software**. Ribeirão Preto, 2020. Disponível em: <http://www.danielpenteado.com/cardioseries>. Acesso em: 05 Jun. 2020.
65. LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; RACZAK, G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, Malden, v. 13, n. 2, p. 191–207, Apr. 2008.
66. PARATI, G.; DIRIENZO, M.; MANCIA, G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. **Journal of Hypertension**, London, v. 18, n. 1, p. 7–19, Jan. 2000.
67. MAESTRI, R., *et al.* Assessing baroreflex sensitivity in post-myocardial infarction patients: comparison of spectral and phenylephrine techniques. **Journal of the American College of Cardiology**, Washington, v. 31, n. 2, p. 344–351, Feb. 1998. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00499-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00499-3). Acesso em: 06 Jun. 2020.
68. FARAH, B. Q., *et al.* Heart rate variability and cardiovascular risk factors in adolescent boys. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 165, n. 5, p. 945–950, Nov. 2014.
69. FREITAS, I. M. G., *et al.* Disfunção autonômica cardíaca em crianças e adolescentes obesos normotensos. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 244–249, Jun. 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822014000200244&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822014000200244&lng=en&tlng=en). Acesso em: 13 Jan. 2020.
70. LENARD, Z., *et al.* Maturation of cardiovagal autonomic function from childhood to young adult age. **Circulation**, Waltham, v. 110, n. 16, p. 2307–2312, Oct. 2004.
71. MASQUIO, D. C. L., *et al.* The role of multicomponent therapy in the metabolic syndrome, inflammation and cardiovascular risk in obese adolescents. **The British Journal of Nutrition**, Wallingford, v. 113, n. 12, p. 1920–1930, Jun. 2015.
72. KUSCHNIR, M. C. C., *et al.* ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, Supl 1, p. 1–13. 2016.
73. REDLINE, S., *et al.* Risk factors for sleep-disordered breathing in children associations with obesity, race, and respiratory problems African Americans appears to be independent of the effects of obesity or respiratory problems. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 159, n. 5 Pt 1, p. 1527-1532, May. 1999.
74. HONZÍKOVÁ, N., ZÁVODNÁ, E. Baroreflex sensitivity in children and adolescents: physiology, hypertension, obesity, diabetes mellitus. **Physiological Research**, Praha, v. 65, n. 6, p. 879–889, Dec. 2016.
75. MOREIRA, P. F. P., *et al.* Postprandial interleukin-6 response in elderly with abdominal obesity and metabolic syndrome. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Paris, v. 17, n. 3, p. 206–210, Mar. 2013.
76. CONSOLIM-COLOMBO, F. M., *et al.* Galantamine alleviates inflammation and insulin resistance in patients with metabolic syndrome in a randomized trial. **Journal of Clinical Investigation Insight**, Michigan, v. 2, n. 14, p. e93340, Jul. 2017.

77. RODRIGUES, B., *et al.* Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. **Mediators of Inflammation**, Oxford, v. 2014, p. 702473. 2014.



## 9 ANEXOS

**ANEXO A** – Parecer consubstanciado e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho – UNINOVE.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Inflamação, Desbalanço Autonômico e Distúrbio Endotelial em Adolescentes Obesos: Efeito da Dieta Hipocalórica e Treinamento Físico

**Pesquisador:** Ivani Credidio Trombetta

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 41899215.0.0000.5511

**Instituição Proponente:** ASSOCIACAO EDUCACIONAL NOVE DE JULHO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 973.013

**Data da Relatoria:** 04/03/2015

#### Apresentação do Projeto:

A obesidade é doença multifatorial, cuja incidência tem aumentado na população adolescente do nosso país. Não é conhecido se, em estágio precoce, a obesidade ocasiona o aparecimento de alterações metabólicas e inflamatórias ocasionando alterações autonômicas e endoteliais, se sobrepondo a distúrbios respiratórios do sono.

#### Objetivo da Pesquisa:

verificar as alterações causadas pelo seu sobrepeso/ obesidade na sua saúde, avaliando sua qualidade de sono, pressão arterial e capacidade física além de realizar exames de sangue. O adolescente receberá orientações quanto à dieta e atividade física a serem seguidas.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

No geral, risco mínimo. • Polissonografia: risco mínimo. O adolescente poderá dormir mal devido aos fios e por estar fora de casa. • Metabolismo de repouso: risco mínimo. O adolescente poderá sentir desconforto por respirar numa máscara. • Teste de exercício cardio-pulmonar: risco moderado. Por ser um teste máximo, o adolescente estará sujeito aos riscos que ocorrem quando é submetido a um esforço (sua pressão pode aumentar e podem ocorrer arritmias), porém, quando qualquer alteração que envolva um risco maior, o teste será interrompido. • Eletrocardiografia e controle de

**Endereço:** VERGUEIRO nº 235/249

**Bairro:** LIBERDADE

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**CEP:** 01.504-001

**Telefone:** (11)3385-9197

**E-mail:** comitodeetica@uninove.br



UNIVERSIDADE NOVE DE  
JULHO - UNINOVE



Continuação do Parecer: 973.013

batimentos cardíacos por frequencímetro: risco mínimo. Adesivos poderão irritar a pele. • Monitoramento da pressão arterial: risco mínimo. Desconforto no aperto do dedo causado pelo manguito. • Coleta de sangue: risco mínimo. O adolescente poderá apresentar um hematoma no antebraço no local onde foi coletado o sangue. • Teste de função endotelial: risco mínimo. Desconforto no aperto do braço causado pelo manguito • Dieta hipocalórica: risco mínimo. Desconforto de reduzir porções e restringir opções. • Treinamento físico: risco mínimo. Durante o exercício, mesmo em uma intensidade baixa, pode haver o risco de tonturas e palpitações, porém todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais especializados para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.

Para o adolescente: A dieta hipocalórica levará a um emagrecimento. O treinamento físico melhorará sua condição física. As duas condutas trazem benefícios à saúde, pois podem ajudar a diminuir a pressão arterial, o colesterol, a obesidade, etc, melhorando a qualidade de sua vida. <sup>4</sup> Para os pesquisadores: Melhor compreensão dos riscos da obesidade na adolescência.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa ampla e multiprofissional com envolvimento de várias ações em produção de conhecimento e benefícios acadêmicos e sociais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O Termo de Consentimento apresenta-se adequado após modificações.

**Recomendações:**

Solicitar a utilização do carimbo junto a assinatura do termo de compromisso do responsável pela Instituição

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pesquisa com metodologia bem delineada e de impacto social, pois tem-se observado um aumento da prevalência do sobrepeso e obesidade na sociedade e sobretudo na adolescência.

Não há lista de Inadequações.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249

Bairro: LIBERDADE

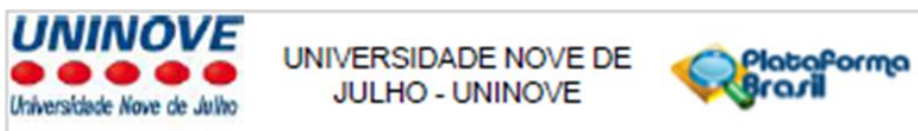
UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 01.504-001

Telefone: (11)3385-9197

E-mail: comiteteetica@uninove.br



Continuação do Parecer: 673/013

batimentos cardíacos por frequencímetro: risco mínimo. Adesivos poderão irritar a pele. \* Monitoramento da pressão arterial: risco mínimo. Desconforto no aperto do dedo causado pelo manguito. \* Coleta de sangue: risco mínimo. O adolescente poderá apresentar um hematoma no antebraço no local onde foi coletado o sangue. \* Teste de função endotelial: risco mínimo. Desconforto no aperto do braço causado pelo manguito. \* Dieta hipocalórica: risco mínimo. Desconforto de reduzir porções e restringir opções. \* Treinamento físico: risco mínimo. Durante o exercício, mesmo em uma intensidade baixa, pode haver o risco de tonturas e palpitações, porém todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais especializados para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.

Para o adolescente: A dieta hipocalórica levará a um emagrecimento. O treinamento físico melhorará sua condição física. As duas condutas trazem benefícios à saúde, pois podem ajudar a diminuir a pressão arterial, o colesterol, a obesidade, etc, melhorando a qualidade de sua vida. \* Para os pesquisadores: Melhor compreensão dos riscos da obesidade na adolescência.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa ampla e multiprofissional com envolvimento de várias ações em produção de conhecimento e benefícios acadêmicos e sociais.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O Termo de Consentimento apresenta-se adequado após modificações.

**Recomendações:**

Solicitar a utilização do carimbo junto a assinatura do termo de compromisso do responsável pela instituição

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pesquisa com metodologia bem delineada e de impacto social, pois tem-se observado um aumento da prevalência do sobrepeso e obesidade na sociedade e sobretudo na adolescência.

Não há lista de inadequações.

**Situação do Parecer:**

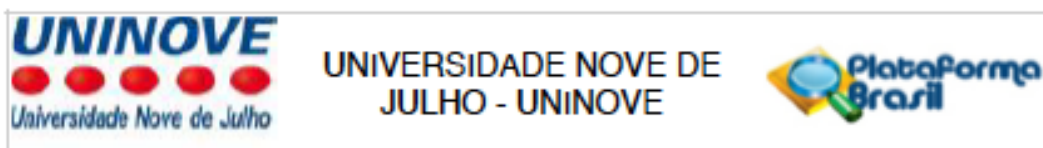
Aprovado

**Necessita Aprovação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Endereço: VERGUEIRO nº 235249  
 Bairro: LIBERDADE CEP: 01.504-001  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3385-0197 E-mail: comitedeticos@uninove.br



Continuação do Parecer: 973.013

SAO PAULO, 04 de Março de 2015

---

Assinado por:  
Stella Regina Zamuner  
(Coordenador)

Endereço: VERGUEIRO nº 235/249  
Bairro: LIBERDADE CEP: 01.504-001  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)3385-9197 E-mail: comitedeetica@uninove.br

---

**ANEXO B** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

**TCLE - Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica:**

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**1. Título do Trabalho Experimental:** Inflamação, Desbalanço Autonômico e Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos: Efeito da Dieta Hipocalórica e Treinamento Físico

**2. Objetivo:** verificar as alterações causadas pelo seu sobrepeso/ obesidade na sua saúde, avaliando sua qualidade de sono, pressão arterial e capacidade física além de realizar exames de sangue. O adolescente receberá orientações quanto à dieta e atividade física a serem seguidas.

**3. Justificativa:** a obesidade pode causar alterações na sua qualidade de vida presente e futura podendo causar doenças como hipertensão arterial, diabetes e infarto. Pode também prejudicar a qualidade do sono, afetando seu desempenho escolar. O controle alimentar com perda de peso e exercício física são os principais tratamentos da obesidade, podendo melhorar a sua qualidade de vida.

**4. Procedimentos da Fase Experimental:** as avaliações serão realizadas no início e após 4 meses de período de dieta e treinamento físico. São elas:

- *Coleta de sangue:* será colocada uma agulha própria para coleta de sangue de uma veia do braço por um enfermeiro habilitado, para realizar o hemograma, medir os triglicérides, o colesterol total e frações, além da glicemia, insulina e demais marcadores relativos a obesidade. Esse sangue ficará em guardado em freezer para futuras análises.
- *Polissonografia:* o adolescente passará uma noite no ambulatório de sono da Universidade Nove de Julho (campus Vergueiro), para realizar a polissonografia. Esse exame serve para avaliar o seu padrão de sono e ver se adolescente apresenta algum distúrbio do sono, como a “apneia obstrutiva do sono”. Nesse exame serão colocados eletrodos (adesivos) no seu

---

peito e cabeça. Esse aparelho permite que sejam observados aspectos respiratórios, detecção de movimentos do corpo durante a noite, além da atividade cerebral.

- *Metabolismo de repouso:* o adolescente permanecerá deitado e deverá respirar numa máscara por 20 a 30 minutos. Esse exame é utilizado para saber como seu corpo gasta energia, mesmo sem realizar atividade física.
- *Eletrocardiografia:* serão colocados eletrodos no peito para controlar os batimentos do coração.
- *Teste de exercício cardiopulmonar:* O adolescente respirará através de um bucal conectado a um aparelho (não respirará pelo nariz) e realizará uma sessão de exercício na bicicleta/esteira cuja carga iniciará baixa e irá aumentando até o máximo que o adolescente aguentar, de 8-12 minutos. Essa avaliação serve para medir a sua capacidade física e ver como seu organismo (principalmente o seu coração e pulmão) responde ao esforço. Esse exame será realizado por pessoas especializadas e sob a supervisão de um médico.
- *Monitoramento da frequência cardíaca por frequencímetro:* será colocado um cinto transmissor na altura do tórax, que transmitirá os batimentos cardíacos para um detector que estará no pulso. Esses sinais serão registrados.
- *Avaliação da pressão arterial:* será colocado um medidor de pressão no dedo médio da mão para se medir continuamente a pressão arterial.
- *Teste de função endotelial:* Será colocado um aparelho (semelhante ao que mede a pressão arterial) no seu braço esquerdo, que será inflado duas vezes por 5 minutos cada vez. Um outro aparelho menor será colocado nos dedos indicadores, para a medida da reação dos seus vasos sanguíneos.
- *Espirometria:* o adolescente será orientado a respirar em um bocal o máximo que puder, para que possa avaliar a função pulmonar.
- *Teste de caminhada de seis minutos:* realizará uma caminhada controlada por tempo (6 minutos) em um corredor plano de 30 metros, este teste tem a finalidade de avaliar a capacidade de exercício em uma atividade de rotina que é caminhar.
- *Dieta hipocalórica:* O adolescente será orientado por nutricionista a realizar dieta hipocalórica individualizada e passará em consultas quinzenais para controle de peso. A dieta terá duração de 4 meses.
- *Treinamento físico:* terá duração de 4 meses e será realizado três vezes por semana. O exercício será feito em bicicleta ou esteira ou caminhada por até 40 minutos e mais 10 minutos de exercícios para fortalecimento de alguns músculos. O treinamento será realizado

---

em casa ou no centro de treinamento físico na Universidade Nove de Julho (campus Vergueiro).

- *Dilatação mediada pelo fluxo e hiperemia reativa (DMF)*. Será realizado através de um exame de ultrassom, no braço do adolescente e será usado um manguito do aparelho de pressão para comprimir esse mesmo braço. Será realizado em ambiente calmo, em temperatura agradável e pouca luz.
- *Densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA)*. O adolescente será colocado numa maca e um aparelho parecido com o de raio X (radiação muito baixa, como a do sol) passará acima do corpo para medir a quantidade de gordura.

**5.Desconforto ou Riscos Esperados:** No geral, risco mínimo.

- *Polissonografia*: risco mínimo. O adolescente poderá dormir mal devido aos fios e por estar fora de casa.
- *Metabolismo de repouso*: risco mínimo. O adolescente poderá sentir desconforto por respirar numa máscara.
- *Teste de exercício cardio-pulmonar*: risco moderado. Por ser um teste máximo, o adolescente estará sujeito aos riscos que ocorrem quando é submetido a um esforço (sua pressão pode aumentar e podem ocorrer arritmias), porém, quando qualquer alteração que envolva um risco maior, o teste será interrompido.
- *Eletrocardiografia e controle de batimentos cardíacos por frequencímetro*: risco mínimo. Adesivos poderão irritar a pele.
- *Monitoramento da pressão arterial*: risco mínimo. Desconforto no aperto do dedo causado pelo manguito.
- *Coleta de sangue*: risco mínimo. O adolescente poderá apresentar um hematoma no antebraço no local onde foi coletado o sangue.
- *Teste de função endotelial*: risco mínimo. Desconforto no aperto do braço causado pelo manguito
- *Dieta hipocalórica*: risco mínimo. Desconforto de reduzir porções e restringir opções.
- *Treinamento físico*: risco mínimo. Durante o exercício, mesmo em uma intensidade baixa, pode haver o risco de tonturas e palpitações, porém todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais especializados para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.

- *Dilatação mediada pelo fluxo e hiperemia reativa (DMF)*. O adolescente poderá sentir desconforto em relação ao manguito do aparelho de pressão que apertará o antebraço do adolescente, como se fosse para medir a pressão. Ele sentirá um formigamento na mão e poderá sentir um certo desconforto nessa hora, inclusive quando o manguito for esvaziado.
- *Densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA)*. O adolescente pode sentir algum desconforto devido ao ar condicionado da sala. A irradiação é muito baixa.

**6. Métodos Alternativos Existentes:** Não há.

**7. Retirada do Consentimento:** O adolescente terá total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

**8. Garantia do Sigilo:** O adolescente terá total direito à confidencialidade, sigilo e privacidade, bem como acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

**10. Local da Pesquisa:** A pesquisa será desenvolvida na Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – campus Vergueiro.

**11. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)** é um colegiado interdisciplinar e independente, com “munus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões ético (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos.

**Endereço do Comitê de Ética da Uninove:** Rua. Vergueiro nº 235/249 – 3º subsolo - Liberdade – São Paulo – SP CEP. 01504-001 Fone: 3385-9197  
**comitedeetica@uninove.br**

**12. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato:**

**PESQUISADORAS:** Dra. Ivani Credidio Trombetta/ Dra. Maria Fernanda Hussid



- Prof<sup>a</sup> Dra. Ivani Credidio Trombetta

**CARGO/FUNÇÃO:** Prof<sup>a</sup>/ Docente do programa de Pós Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE); e Prof<sup>a</sup> Educação Física da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício InCor - HC FMUSP

Contato: tel: (11) 3385-9241/3385-9156

- **Aluna:** Maria Fernanda Hussid

**CARGO/FUNÇÃO:** Médica pediatra e de adolescentes, Docente de Semiologia Pediátrica do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho

Contato: tel: (11) 3385-9241/3385-9156

**13.** Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios.

#### **14. Consentimento Pós-Informação:**

Eu, \_\_\_\_\_, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que participação do adolescente do qual sou responsável é voluntária, e que o adolescente poderá sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmo que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

São Paulo, de de 20\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do Representante Legal**

\_\_\_\_\_  
**Assinatura do Pesquisador Responsável**

---

**ANEXO C** – Termo de assentimento.

**TA - Termo de Assentimento:**

Nome do Voluntário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**Título do Trabalho Experimental:** Inflamação, Desbalanço Autonômico e Disfunção Endotelial em Adolescentes Obesos: Efeito da Dieta Hipocalórica e Treinamento Físico.

O objetivo do trabalho é verificar as alterações causadas pelo seu sobrepeso/ obesidade na sua saúde, avaliando sua qualidade de sono, pressão arterial e capacidade física além de realizar exames de sangue. A obesidade pode causar alterações na sua qualidade de vida presente e futura podendo causar doenças como hipertensão arterial, diabetes e infarto. Pode também prejudicar a qualidade do sono, afetando seu desempenho escolar. Você receberá orientações quanto à dieta e atividade física a serem seguidas. O controle alimentar com perda de peso e exercício físico são os principais tratamentos da obesidade, podendo melhorar a sua qualidade de vida. As avaliações serão realizadas no início e após 4 meses de período de dieta e treinamento físico

Serão realizados:

- *Exames de sangue:* será colocada uma agulha própria para coleta de sangue de uma veia do braço por um enfermeiro habilitado, para realizar vários exames. Você poderá apresentar um hematoma no antebraço no local onde foi coletado o sangue.
- *Polissonografia:* você passará uma noite no ambulatório de sono da Universidade Nove de Julho (campus Vergueiro), para realizar a polissonografia. Esse exame serve para avaliar o seu padrão de sono e ver se você apresenta algum distúrbio do sono, como a “apneia obstrutiva do sono”. Nesse exame serão colocados eletrodos (adesivos) no seu peito e cabeça. Você poderá dormir mal devido aos fios e por estar fora de casa.
- *Metabolismo de repouso:* Você permanecerá deitado e deverá respirar numa máscara por 20 a 30 minutos. Esse exame é utilizado para saber como seu corpo gasta energia, mesmo sem realizar atividade física. Você poderá sentir desconforto por respirar numa máscara.

- 
- *Eletrocardiografia*: serão colocados eletrodos no peito para controlar os batimentos do coração. . Adesivos poderão irritar a pele.
  - *Teste de exercício cardiopulmonar*: Você respirará através de um bucal conectado a um aparelho (não respirará pelo nariz) e realizará uma sessão de exercício na bicicleta/esteira cuja carga iniciará baixa e irá aumentando até o máximo que o adolescente aguentar, de 8-12 minutos. Essa avaliação serve para medir a sua capacidade física e ver como seu organismo (principalmente o seu coração e pulmão) responde ao esforço. Por ser um teste máximo, você estará sujeito aos riscos que ocorrem quando é submetido a um esforço (sua pressão pode aumentar e podem ocorrer palpitações). Esse exame será realizado por pessoas especializadas e sob a supervisão de um médico. Se houver qualquer alteração que envolva um risco maior, o teste será interrompido.
  - *Monitoramento da frequência cardíaca por frequencímetro*: será colocado um cinto transmissor na altura do tórax, que transmitirá os batimentos cardíacos para um detector que estará no pulso. Esses sinais serão registrados.
  - *Avaliação da pressão arterial*: será colocado um medidor de pressão no dedo médio da mão para se medir continuamente a pressão arterial. Você poderá ter um desconforto no aperto do dedo causado pelo aparelho.
  - *Teste de função endotelial*: Será colocado um aparelho (semelhante ao que mede a pressão arterial) no seu braço esquerdo, que será inflado duas vezes por 5 minutos cada vez. Outro aparelho menor será colocado nos dedos indicadores, para a medida da reação dos seus vasos sanguíneos. Você poderá ter desconforto no aperto do braço causado pelo aparelho.
  - *Dieta hipocalórica*: Você será orientado por uma nutricionista a realizar dieta hipocalórica individualizada e passará em consultas quinzenais para controle de peso. A dieta terá duração de 4 meses. Talvez você fique desconfortado em ter que reduzir porções e restringir opções.
  - *Treinamento físico*: terá duração de 4 meses e será realizado três vezes por semana. O exercício será feito em bicicleta ou esteira ou caminhada por até 40 minutos e mais 10 minutos de exercícios para fortalecimento de alguns músculos. O treinamento será realizado em casa ou no centro de treinamento físico na Universidade Nove de Julho (campus Vergueiro). Durante o exercício, mesmo em uma intensidade baixa, pode haver o risco de tonturas e palpitações, porém todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais especializados para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.

- 
- *Dilatação mediada pelo fluxo e hiperemia reativa (DMF)*. Será realizado através de um exame de ultrassom, no seu braço. Será usado um manguito do aparelho de pressão para comprimir esse mesmo braço. Será realizado em ambiente calmo, em temperatura agradável e pouca luz. Você poderá sentir desconforto em relação ao manguito do aparelho de pressão pois ele apertará o seu antebraço, como se fosse para medir a pressão, mantendo-se assim por 5 minutos. Você sentirá um formigamento na mão e poderá sentir um certo desconforto nessa hora, inclusive quando o manguito for esvaziado.
  - *Densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA)*. Você será colocado numa maca e um aparelho parecido com o de raio X (radiação muito baixa, como a do sol) passará acima do seu corpo para medir a quantidade de gordura. Você pode sentir algum desconforto devido ao ar condicionado da sala. A irradiação é muito baixa.

**Local da Pesquisa:** A pesquisa será desenvolvida na Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – campus Vergueiro.

**Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato:**

PESQUISADORAS: Dra. Ivani Credidio Trombetta/ Dra. Maria Fernanda Hussid

- Prof<sup>a</sup> Dra. Ivani Credidio Trombetta

CARGO/FUNÇÃO: Prof<sup>a</sup>/ Docente do programa de Pós Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE); e Prof<sup>a</sup> Educação Física da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício InCor - HC FMUSP

Contato: tel: (11) 3385-9241/3385-9156

- Aluna: Dra. Maria Fernanda Hussid

CARGO/FUNÇÃO: Médica pediatra e de adolescentes, Docente de Semiologia Pediátrica do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho

Contato: tel: (11) 3385-9241/3385-9156

São Paulo, de de 20\_\_\_\_\_.

---

Assinatura do participante

---

Assinatura do Pesquisador Responsável

## ANEXO D – Pranchas de estadiamento puberal - meninas (Tanner).

### Estágios de desenvolvimento das mamas



**Estágio 1**  
Mamas infantis (M1)



**Estágio 2**  
O broto mamário forma-se com uma pequena saliência com elevação da mama e da papila e ocorre o aumento do diâmetro areolar. Melhor visualizar lateralmente. (M2)



**Estágio 3**  
Maior aumento da areola e da papila sem separação do contorno da mama. (M3)



**Estágio 4**  
Aumento continuado e projeção da areola e da papila formando uma segunda saliência acima do nível da mama. (M4)



**Estágio 5**  
Mama com aspecto adulto, com retração da areola para o contorno da mama e projeção da papila. (M5)

### Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



**Estágio 1**  
Ausência de pelos, ou pelagem natural. (P1)



**Estágio 2**  
Pelos iniciam-se com uma pelagem fina, longa, um pouco mais escura, na linha central da região pubiana. (P2)



**Estágio 3**  
Pelos em maior quantidade, mais escuros e mais espessos, e discretamente encaracolados, com distribuição em toda a região pubiana. (P3)



**Estágio 4**  
Pelos do tipo adulto, encaracolados, mais distribuídos, e ainda em pouca quantidade. (P4)



**Estágio 5**  
Pelos tipo adulto, com maior distribuição na região pubiana, e na raiz da coxa. (P5)

## ANEXO E – Pranchas de estadiamento puberal – meninos (Tanner).

### Estágios de desenvolvimento da genitália



#### Estágio 1

Genitália pré-puberal ou infantil,



#### Estágio 2

Aparece um afinamento e hipervascularização da bolsa escrotal, e aumento do volume testicular sem aumento do tamanho do pênis. (G2)



#### Estágio 3

Ocorre aumento da bolsa escrotal e do volume testicular, com aumento do comprimento do pênis. (G3)



#### Estágio 4

Maior aumento e hiperpigmentação da bolsa escrotal, maior volume testicular com aumento do pênis em comprimento e diâmetro, e desenvolvimento da glândula. (G4)



#### Estágio 5

Genitália adulta em tamanho e forma e volume testicular. (G5)

### Estágios de desenvolvimento dos pelos pubianos



#### Estágio 1

Pelagem pré-puberal ou infantil, nenhum pelo pubiano. (P1)



#### Estágio 2

Ocorre o início do crescimento de alguns pelos finos, longos, escuros e lisos na linha medial ou na base do pênis. (P2)



#### Estágio 3

Aparecimento de maior quantidade de pelos, mais escuros e mais espessos, e discretamente encaracolados, com distribuição em toda a região pubiana. (P3)



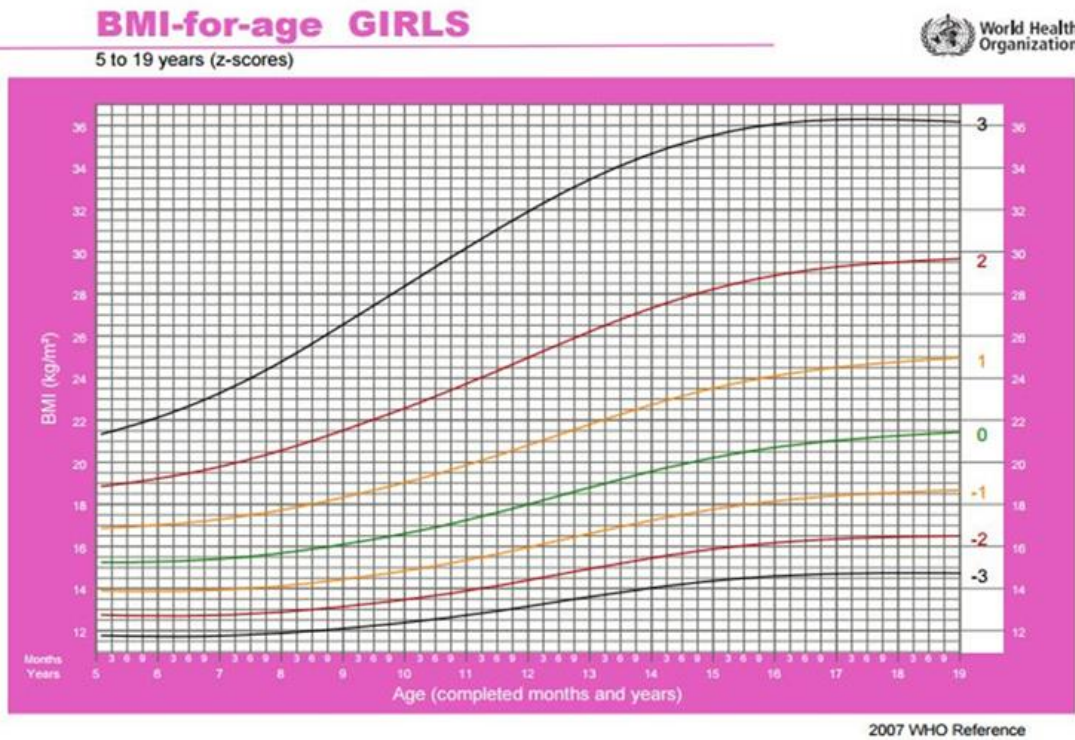
#### Estágio 4

Pelos escuros, espessos, encaracolados, do tipo adulto, mas ainda em menor quantidade na sua distribuição na região pubiana. (P4)



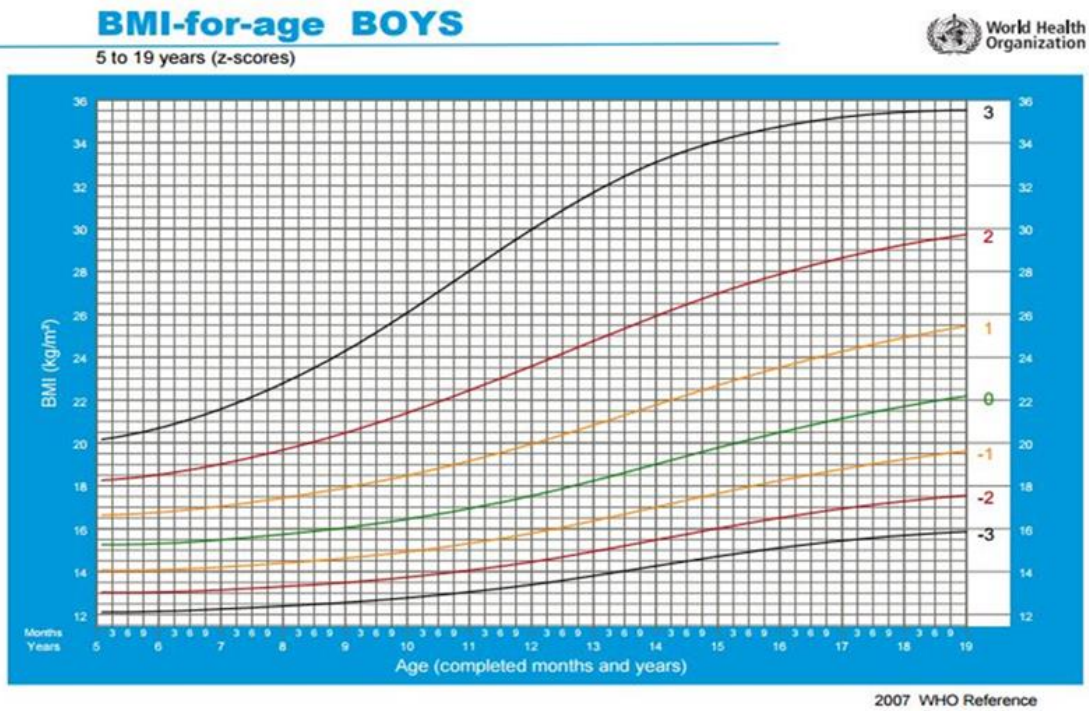
#### Estágio 5

Pelos do tipo adulto, em maior quantidade, cobrindo toda a região pubiana, e estendendo-se até a superfície interna das coxas. (P5)

**ANEXO F – Curva de índice de massa corporal (meninas).**



## ANEXO G – Curva de índice de massa corporal (meninos).



## ANEXO H –

### 1 Artigo submetido e aceito durante o período de doutoramento

Fwd: Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2019-0541.R1

----- Forwarded message -----

From: **Carlos Rochitte** <[onbehalf@manuscriptcentral.com](mailto:onbehalf@manuscriptcentral.com)>

Date: Fri, Dec 27, 2019 at 7:16 AM

Subject: Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Decision on Manuscript ID/Decisão sobre ID do Manuscrito ABC-2019-0541.R1

To: <[ivani.trombetta@gmail.com](mailto:ivani.trombetta@gmail.com)>, <[ivani.trombetta@uni9.pro.br](mailto:ivani.trombetta@uni9.pro.br)>

Dear Dr. Trombetta:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Visceral obesity and high systolic blood pressure as the substrate of endothelial dysfunction in obese adolescents" in its current form for publication in the Arquivos Brasileiros de Cardiologia. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the bottom of this letter.

Send the following forms below completed and signed to [revista@cardiol.br](mailto:revista@cardiol.br) and inform the Manuscript ID:

Transfer of Author's Copyright: <https://bit.ly/2KB8kSq>

Statement of Potential Conflict of Interest: <https://bit.ly/2rPnb54>

Author Contribution: <https://bit.ly/2rSKo5z>

Statement of Informed Consent and Statement of Human and Animal Rights: <https://bit.ly/2IOhH3X>

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Arquivos Brasileiros de Cardiologia, we look forward to your continued contributions to the journal.

Sincerely,

Dr. Carlos Rochitte

Editor-in-Chief

[rochitte@cardiol.br](mailto:rochitte@cardiol.br)

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Hussid MF, Cepeda FX, Jordão CP, Lopes-Vicente WRP, Virmondés L, Katayama KY, FrancoOliveira LV, Oliveira EF, Colombo FC, Trombetta IC. Visceral obesity and high systolic blood pressure as the substrate of endothelial dysfunction in obese adolescents. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2020 (no prelo).

### Abstract

**Background.** The prevalence of obesity also affects adolescence, which can lead to the untimely metabolic syndrome (MetS) and endothelial dysfunction, an early marker of cardiovascular risk. Albeit obesity is strongly associated with obstructive sleep apnea (OSA), it is not clear the role of OSA in endothelial function in adolescents with obesity. **Objective.** To investigate whether obesity during adolescence: 1) leads to MetS and/or OSA; and 2) causes endothelial dysfunction. In addition, we studied the possible association among MetS risk

factors or apnea hypopnea index (AHI) with endothelial dysfunction. **Methods.** We studied 20 sedentary adolescents with obesity (OA; 14.2±1.6y, 100.9±20.3 kg), and 10 eutrophic adolescents (EA, 15.2±1.2y, 54.4±5.3 kg) paired for sex. We assessed MetS risk factors (International Diabetes Federation criteria), vascular function (Flow-Mediated Dilation, FMD), functional capacity (VO<sub>2</sub>peak) and the presence of OSA (apnea-hypopnea index, AHI>1event/h, by polysomnography). **Results.** OA presented *higher waist* (WC), body fat, triglycerides, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), LDL-c and lower HDL-c and VO<sub>2</sub>peak than the EA. MetS was presented in the 35% of OA, whereas OSA was present in 86.6% of OA and 50% of EA. There was no difference between groups in the AHI. The OA had lower FMD than EA (6.17±2.72 vs. 9.37±2.20%,  $P=0.005$ ). There was an association between FMD and WC ( $R=-0.506$ ,  $P=0.008$ ) and SBP ( $R=-0.493$ ,  $P=0.006$ ). **Conclusion.** In adolescents, obesity increased MetS and caused endothelial dysfunction. Increased WC and SBP could be involved in this alteration. OSA was observed in most adolescents, regardless of obesity.

**Keywords:** flow-mediated dilation; vascular reactivity; cardiovascular risk factors; metabolic syndrome; obstructive sleep apnea.

2 Artigo publicado durante o período de doutoramento.

## Artigo Original



### Os Percentis e Pontos de Corte da Circunferência Abdominal para Obesidade em uma Ampla Amostra de Estudantes de 6 a 10 Anos de Idade do Estado de São Paulo, Brasil

*Waist Circumference Percentiles and Cut-Off Values for Obesity in a Large Sample of Students from 6 To 10 Years Old of The São Paulo State, Brazil*

José Luiz F. Santos,<sup>1</sup> Valentin P. Valério,<sup>2</sup> Rafael N. Fernandes,<sup>3</sup> Ligia Duarte,<sup>1</sup> Antonio C. Assumpção,<sup>1</sup> Jayme Guerreiro,<sup>1</sup> Antonio L. Sickler,<sup>1</sup> Álvaro A. R. Lemos,<sup>1</sup> Jayro C. Coulart Filho,<sup>1</sup> Luiz Antonio Machado Cesar,<sup>2(B)</sup> Ibraim Masciarelli Pinto,<sup>3</sup> Carlos Magalhães,<sup>4</sup> Maria Fernanda Hussid,<sup>4(B)</sup> Cleber Camacho,<sup>4</sup> Alvaro Avezum,<sup>1</sup> Carine T. Sangaleti,<sup>5(B)</sup> Fernanda Marciano Consolim-Colombo<sup>6</sup>

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto do Coração (InCor) – Cardiopneumologia,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Cardiologia,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade Nove de Julho,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade Estadual do Centro-Oeste - Enfermagem,<sup>5</sup> Guarapuava, PR – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,<sup>6</sup> São Paulo, SP – Brasil

#### Resumo

**Fundamento:** A prevalência da obesidade vem aumentando sistematicamente na população, inclusive nas crianças e adolescentes, ao redor do mundo.

**Objetivos:** Descrever curvas percentilicas de referência para a circunferência abdominal (CA) nas crianças brasileiras e fornecer pontos de corte da CA para identificar crianças com risco de obesidade.

**Métodos:** Um estudo multicêntrico, prospectivo, transversal foi realizado em crianças com idades entre 6 e 10 anos, matriculadas no ensino fundamental de escolas públicas e particulares de 13 cidades do estado de São Paulo. A estatura, o peso e a CA foram medidos em duplicata em 22.000 crianças (11.199 meninos). Para estabelecer o melhor ponto de corte da CA para o diagnóstico da obesidade, foram calculadas curvas ROC com crianças classificadas como com peso normal e obesas, de acordo com as curvas do IMC, estratificadas por gênero e idade, e o índice Youden foi utilizado como a eficácia potencial máxima desse biomarcador. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

**Resultados:** Os valores da CA aumentaram com a idade, tanto nos meninos quanto nas meninas. A prevalência de obesidade em cada grupo variou de 17% (6 anos de idade) a 21,6% (9 anos de idade), dentre os meninos, e de 14,1% (7 anos de idade) a 17,3% (9 anos de idade), dentre as meninas. As análises ROC mostraram o percentil 75 como ponto de corte para o risco de obesidade, e o diagnóstico de obesidade está classificado no percentil 85 ou acima.

**Conclusão:** Curvas de referência da CA específicas para idade e sexo em crianças brasileiras e pontos de corte para o risco de obesidade podem ser usados em triagem nacional e estudos intervencionais para reduzir a carga da obesidade no Brasil. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):530-537)

**Palavras-chave:** Criança; Circunferência Abdominal/fisiologia; Obesidade; Estudantes; Parâmetros; Antropometria.

#### Abstract

**Background:** The prevalence of obesity has systematically been increased in the population, including children and adolescents, around the world.

**Objectives:** To describe reference percentile curves for waist circumference (WC) in Brazilian children and provide cut-off values of WC to identify children at risk for obesity.

**Methods:** A multicenter, prospective, cross-sectional study was performed with children aged from 6 to 10 years old, enrolled in public and private elementary schools from 13 cities of the São Paulo State. Height, weight, and WC were measured in duplicate in 22,000 children (11,199 boys). To establish the WC best cut-off value for obesity diagnosis, ROC curves with children classified as normal weight and obese were calculated, according to BMI curves, stratified by gender and age, and the Youden Index was utilized as the maximum potential effectiveness of this biomarker. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** WC values increased with age in both boys and girls. The prevalence of obesity in each age group varied from 17% (6 years old) to 21.6% (9 years old) among boys, and from 14.1% (7 years old) to 17.3% (9 years old) among girls. ROC analyses have shown the 75<sup>th</sup> percentile as a cut-off for obesity risk, and the diagnosis of obesity is classified on the 85<sup>th</sup> percentile or more.

**Conclusion:** Age and gender specific reference curves of WC for Brazilian children and cut-off values for obesity risk may be used for national screening and interventional studies to reduce the obesity burden in Brazil. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(3):530-537)

## 3 Artigo publicado durante o período de doutoramento



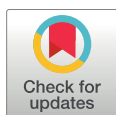
## RESEARCH ARTICLE

# Identifying the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire

Felipe X. Cepeda<sup>1,2</sup>, Leslie Virmondos<sup>2</sup>, Sara Rodrigues<sup>1</sup>, Akothirene C. B. Dutra-Marques<sup>1</sup>, Edgar Toschi-Dias<sup>1,3</sup>, Fernanda C. Ferreira-Camargo<sup>2</sup>, Maria Fernanda Hussid<sup>2</sup>, Maria Urbana PB Rondon<sup>4</sup>, Maria Janieire N. N. Alves<sup>1</sup>, Ivani C. Trombetta<sup>2\*</sup>

**1** Heart Institute (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, **2** Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, Brazil, **3** Universidade Ibirapuera, São Paulo, Brazil, **4** School of Physical Education and Sports, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

\* [ivani.trombetta@gmail.com](mailto:ivani.trombetta@gmail.com)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Cepeda FX, Virmondos L, Rodrigues S, Dutra-Marques ACB, Toschi-Dias E, Ferreira-Camargo FC, et al. (2019) Identifying the risk of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome patients: Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire. PLoS ONE 14(5): e0217058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217058>

**Editor:** Stephan Doering, Medical University of Vienna, AUSTRIA

**Received:** November 8, 2018

**Accepted:** May 4, 2019

**Published:** May 21, 2019

**Copyright:** © 2019 Cepeda et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The work was performed at the Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil and supported by Fundação Zerbini and by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP #2011/17533-6). FXC was supported by FAPESP (#2015/03274-0 and #2016/16831-7 to FXC) and

## Abstract

### Background

Obstructive sleep apnea (OSA) is a risk factor frequently present in patients with metabolic syndrome (MetS). Additionally, moderate and severe OSA are highly prevalent in patients with cardiac disease, as they increase the risk for cardiovascular events by 80%. The gold standard diagnostic method for OSA is overnight polysomnography (PSG), which remains unaffordable for the overall population. The aim of the present study was to evaluate whether the Berlin Questionnaire (BQ) is a useful tool for assessing the risk of OSA in patients with MetS.

### Methods

97 patients, previously untreated and recently diagnosed with MetS (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, ATP-III) underwent a PSG. OSA was characterized by the apnea-hypopnea index (AHI). BQ was administered before PSG and we evaluated sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy.

### Results

Of the 97 patients with MetS, 81 patients had OSA, with 47 (48.5%) presenting moderate and severe OSA. For all MetS with OSA (AHI  $\geq 5$  events/hour), the BQ showed good sensitivity (0.65, 95% CI 0.54 to 0.76) and fair specificity (0.38, 95% CI 0.15–0.65) with a positive predictive value of 0.84, a negative predictive value of 0.18 and an 84% accuracy. Similarly, for moderate-to-severe OSA (AHI  $\geq 15$  events/hour) we found good sensitivity (0.73, 95% CI 0.58–0.85) and fair specificity (0.40, 95% CI 0.27–0.55). Interestingly, for severe OSA (AHI  $\geq 30$  events/hour), there was a very good sensitivity (0.91, 95% CI 0.72–0.99) and moderate specificity (0.42, 95% CI 0.31–0.54).

## 4 Artigo publicado durante o período de doutoramento.

Study Protocol Clinical Trial

Medicine®

OPEN

**Photobiomodulation by low-level laser therapy in patients with obstructive sleep apnea****Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant)**

Fernanda Cristina Ferreira de Camargo, BS<sup>a</sup>, José Roberto DeMoura, MS<sup>a,b</sup>, Felipe Xerez Cepeda, PhD<sup>a</sup>, Marília de Almeida Correia, PhD<sup>a</sup>, Reginaldo Ceolin Nascimento, BS<sup>a</sup>, Lucas Fortes-Queiroz, BS<sup>a</sup>, Fabiana Gonçalves Ferreira, BS<sup>a</sup>, Renata Kelly da Palma, PhD<sup>a</sup>, Maria Fernanda Hussid, MD, MS<sup>a</sup>, Maria Cristina Chavantes, MD, PhD<sup>a</sup>, Ivani Credidio Trombetta, PhD<sup>a,\*</sup>

**Abstract**

Obstructive sleep apnea (OSA) increases morbidity and mortality and it is associated with an increased cardiovascular risk. The gold standard treatment for OSA is positive airway pressure therapy (CPAP). However, it is an expensive treatment and several patients do not adapt to CPAP.

**Goal:** The researchers will verify the effects of low-level laser therapy (LLLT) on OSA, when applied to the soft palate and on the tongue base.

**Methods:** The researchers will select individuals of both sexes aged 30 to 60 years old who are sedentary and that present a high risk of OSA by the Berlin questionnaire. The evaluations pre and post interventions will be polysomnography; anthropometric and body composition measurements (Bioimpedance); metabolic syndrome risk factors (International Diabetes Federation); physical capacity (VO<sub>2</sub> peak at the cardiopulmonary exercise test, CPET); endothelial function (flow-mediated dilatation, FMD); autonomic control (heart rate variability and sympathovagal balance). Those diagnosed with moderate and severe OSA (apnea/hypopnea index, AHI ≥15 events/h) will be invited to participate in the study and they will be randomized into 2 groups: LLLT treatment or placebo (C). The LLLT group will receive applications at 8 points on the soft palate and on the base of the tongue for 8 seconds for each point. The applications of LLLT will occur twice a week, with a minimum interval of 2 days between the applications for 2 months, when using a Therapy Plus NS 13678 Laser. The C group will have similar applications, but with the device turned off.

**Expected Results:** In the individuals with OSA, photobiomodulation through LLLT will decrease the AHI. Additionally, when LLLT is applied in the oral cavity, a highly vascularized region, this may cause improvements in the vascular function and in the autonomic and hemodynamic control.

**Ethics and Dissemination:** This protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Nove de Julho University, São Paulo, Brazil, on the date of March 11, 2019 (CAAE: 08025618.2.0000.5511 - Acceptance Number: 3.191.077). This trial has been registered with the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC TRIAL RBR-42v648). This study is not yet recruiting. Issue date: November 4, 2019.

**Abbreviations:** AHI = apnea-hypopnea index, ANOVA = analysis of variance, BQ = Berlin Questionnaire, CPAP = positive airway pressure therapy, ESS = Epworth Sleepiness Scale, h = hour, ICF = informed consent form, J = Joule, LASER = light amplification by stimulated emission of radiation, LLLT = low-level laser therapy, mm = millimeter, mW = Milliwatt, nm = nanometer, OSA = obstructive sleep apnea, PLA = placebo, PSG = polysomnography, SAH = systolic arterial hypertension, SPIRIT = Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials.

**Keywords:** biophotonics, index of apnea-hypopnea, laser therapy, metabolic syndrome, sleep-disordered breathing, snoring, sympathovagal balance

The primary sponsor of this research is the Universidade Nove de Julho, UNINOVE, Brazil. The sources of financial or material support were courtesy of the Universidade Nove de Julho, UNINOVE, Brazil.

The authors declare there are no competing interests to declare.

<sup>a</sup> Graduate Program in Medicine, University Nove de Julho, <sup>b</sup> School of Physical Education, Military Police of São Paulo State, São Paulo, Brazil.

\* Correspondence: Ivani Credidio Trombetta, Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho, UNINOVE, R. Vergueiro, 235/2-49, CEP 01504-001 São Paulo, Brazil (e-mail: ivanitrombetta@gmail.com).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

How to cite this article: Camargo FC, DeMoura JR, Cepeda FX, Correia M, Nascimento RC, Fortes-Queiroz L, Ferreira FG, Palma RK, Hussid MF, Chavantes MC, Trombetta IC. Photobiomodulation by low-level laser therapy in patients with obstructive sleep apnea: study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine* 2020;99:12(e19547).

## 5 Resumo de pôster publicado durante período de doutoramento

( $p < 0.001$ ). The ratio of daily SMU to internet use(IU) and mean weekly SMU were found to be higher in girls (SMU/IU: 0.810,27, weekly SMU:5.871,91days) than in boys (SMU/IU: 0.660,33, weekly SMU: 5.392,30) ( $p < 0.001$ ). Adolescents using social media only shared images (36.9%) or followed others (2.7%) or both (60.4%). The mean PACS-R, SM-PACS, EAT-26 scores were 10.18,10.52, 6.559,43 and 14.759,51, respectively and all scores were lower in males (8.469,82, 5.419,02 and 13.749,39, respectively) than in females (12.0110,98, 7.799,76 and 15.89,53, respectively) ( $p < 0.001$ ). There were positive correlations between daily SMU and PACS-R, SM-PACS and EAT-26 scores ( $r$ : 0.17,  $p < 0.01$ ,  $r$ : 0.19  $p < 0.01$ , and  $r$ :0.10,  $p < 0.01$ ; respectively). PACS-R and SM-PACS scores were strongly correlated ( $r$ :0.80,  $p < 0.01$ ) in all participants. EAT-26 scores were positively correlated with PACS (in girls  $r$ : 0.38  $p < 0.01$ , in boys  $r$ : 0.39  $p < 0.01$ ) and SM-PACS (in girls  $r$ : 0.33  $p < 0.01$  and in boys  $r$ : 0.39  $p < 0.01$ ) in both sexes. Also, EAT-26 scores were positively correlated with PACS-R and SM-PACS in each group of early, middle and late adolescents ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** This study suggests that social media use constitutes to the majority of internet time in all adolescents but yet girls and middle-late adolescents spent more time with social media. The higher the social media used, comparison of physical appearance both in daily life and on social media increases and this pattern is correlated with disordered eating attitudes in both sexes, being more prominent in girls. An important finding of this study is that the physical appearance comparison between self and others on social media may constitute risks for disordered eating behaviours as much as comparisons in daily life in adolescents.

**Sources of Support:** none

116.

### REFEEDING HYPOPHOSPHATEMIA RISK IN ADOLESCENT INPATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA DURING NUTRITIONAL REHABILITATION

Melis Pehlivanurk-Kizilkan, M.D., Sinem Akgül, M.D. PhD,  
Orhan Demnan, M.D., Nuray Kanbur, M.D.  
Hacettepe University Medical School

**Purpose:** In patients with anorexia nervosa (AN), refeeding hypophosphatemia is the most common electrolyte imbalance during nutritional rehabilitation and an essential marker predicting the risk of refeeding syndrome. Clinical approaches regarding refeeding protocols vary largely and their effect on refeeding hypophosphatemia has been an intriguing research area. This study evaluated the prevalence of refeeding hypophosphatemia and associated risk factors in adolescent inpatients with AN in Turkey.

**Methods:** Between January 2010 and July 2019 we retrospectively evaluated the 64 hospitalizations of 58 patients (mean age:  $14.84 \pm 1.58$  years) in Hacettepe University Children's Hospital Adolescent Inpatient Unit for refeeding hypophosphatemia and associated risk factors. Hospitalization criteria were based on the guidelines published by the Society for Adolescent Health and Medicine. Among these hospitalizations 43 (67.2%) were AN restrictive type (ANRT), 15 (23.4%) were AN binge-purging type (ANBP) and 6 (9.4%) were atypical AN (AAN) according to DSM-5 criteria. If the patient was consuming a calorie less than 750 kkal/day, then 750 kkal divided into 3 meals was started on the first day of admission. If the patient was consuming greater than 750 kkal, then 250 kkal was added to the consumption and depending on the calories divided into 3 main meals and 1-3 snacks. A liquid nutrition supplement was offered for food not eaten. Supplements not

consumed orally were administered via nasogastric tube. Patients were followed closely for refeeding syndrome and electrolytes were obtained daily for at least the first 5 days. Patients did not receive prophylactic phosphate and supplementation was administered only when phosphate levels begin to decline.

**Results:** Oral phosphorus supplementation was given to 24 (37.5%) patients due to refeeding hypophosphatemia (75.0% ANRT, 20.8% ANBP, and 4.2% AAN;  $p = 0.456$ ). Among these patients 19 (79.2%) had mild (phosphorus level  $\geq 2.5$  ve  $< 3$  mg/dL) and 5 (20.8%) had moderate (phosphorus level  $\geq 1$  ve  $< 2.5$  mg/dL) hypophosphatemia. None had severe hypophosphatemia (serum phosphorus  $< 1$  mg/dL). The hypophosphatemia group was significantly older ( $p = 0.01$ ) with lower BMI z score at admission ( $p = 0.001$ ), higher percentage of weight loss ( $p = 0.002$ ), and longer duration of illness ( $p = 0.001$ ). Similarly, patients with moderate hypophosphatemia had significantly higher age ( $p = 0.015$ ), lower BMI ( $p = 0.015$ ) and BMI z score ( $p = 0.000$ ) at admission, longer duration of illness ( $p = 0.000$ ) and higher percentage of weight loss ( $p = 0.002$ ) when compared to both the mild hypophosphatemia and normal phosphorus level group. There were no difference between the groups regarding nasogastric tube feeding ( $p = 0.150$ ), enteral feeding solution usage ( $p = 0.058$ ) and the presence of compensatory behaviors ( $p = 0.428$ ). Similarly, no difference was observed when groups were compared according to calorie intake at admission ( $p = 0.443$ ), calorie intake at discharge ( $p = 0.602$ ) and weight gain rate during hospitalization ( $p = 0.096$ ).

**Conclusions:** This study demonstrated that age, duration of illness, and degree of malnutrition are the significant contributors to refeeding hypophosphatemia. Regulating refeeding protocols specific to the patient's needs, close monitoring of serum phosphorus levels and appropriate management of hypophosphatemia is essential, especially in patients with severe malnutrition.

**Sources of Support:** The study received no financial support.

117.

### ALLERGIC RHINITIS AND ADENOTONSILLAR HYPERTROPHY AS RISK FACTORS FOR SLEEP APNEA IN ADOLESCENTS

Maria Fernanda Hussid, Ms, MD, Laura Ferracioli Lopes,  
Ivoni Credidio Trombetta, PhD

Universidade Nove de Julho - UNINOVE.

**Purpose:** Purpose. Obesity has been considered the main risk factor for the development of Obstructive Sleep Apnea (OSA). However, other risk factors for OSA are allergic rhinitis (AR) and adenotonsillar hypertrophy (ATH), which are common in adolescence. This research tested the hypothesis that in adolescents AR and ATH predispose to OSA, regardless of the obesity.

**Methods:** Methods. Cross-sectional study; adolescents aged 12 to 17 years, divided into obese adolescents (OA;  $n = 15$ ; 7 female and 8 male; 13 [13-16] years;  $35.6 \pm 5.8$  kg / m<sup>2</sup>) and eutrophic adolescents (EA;  $n = 10$ ; 5 female and 5 male;  $15.2 \pm 1.2$  years;  $19.9 \pm 1.9$  kg / m<sup>2</sup>). Anthropometric data were obtained, overnight polysomnography (identified presence of OSA by apnea-hypopnea index - AHI: > 1 event / hour); clinical evaluation for the identification of AR and ATH.

**Results:** Results. The groups were similar in height and age. OA presented: higher abdominal circumference, cervical circumference and body mass index than EA group. There were no differences between 2 groups in AHI (OA:  $5.6 \pm 3.8$ ; EA:  $3.11 \pm 3.4$  events / hour;  $p = 0.12$ ) and regarding the presence of OSA (OA: 13/15 - 86.6%;