



UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE
MESTRADO EM MEDICINA

MARIA FERNANDA HUSSID

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E APNEIA DO SONO EM ADOLESCENTES OBESOS
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SLEEP APNEIA IN OBESE ADOLESCENTS

São Paulo
2016

MARIA FERNANDA HUSSID

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E APNEIA DO SONO EM ADOLESCENTES OBESOS

Dissertação de Mestrado apresentada à
Universidade Nove de Julho para obtenção do
Título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ivani Credidio Trombetta

Hussid, Maria Fernanda.

Disfunção endotelial e apneia do sono em adolescentes obesos. /
Maria Fernanda Hussid. 2016.

78 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Nove de Julho - UNINOVE,
São Paulo, 2016.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Ivani Credidio Trombetta.

I. Dilatação mediada pelo fluxo. 2. Reatividade vascular. 3.
Fatores de risco cardiovascular. 4. Síndrome metabólica. 5.
Apneia obstrutiva do sono.

II. Trombetta, Ivani Credidio. II. Título

CDU 616

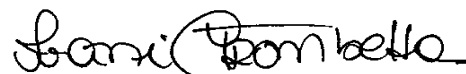
São Paulo, 15 de dezembro de 2016.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluna: **Maria Fernanda Hussid**

Título da Dissertação: **“Disfunção endotelial e apneia do sono em adolescentes obesos.”**

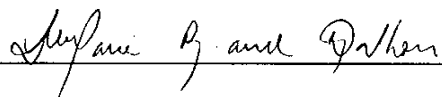
Presidente: Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta



Membro: Profa. Dra. Ana Raimunda Dâmaso



Membro: Profa. Dra. Maria Aparecida Dalboni



Dedico este trabalho aos meus pais Abrahão (*in memoriam*) e Zenaide, aos meus irmãos Rita e Armando, ao meu marido Milton e meus filhos Caio e Marina.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha orientadora, Prof^a Dr^a Ivani Credidio Trombetta, pela paciência e dedicação.

Agradeço à Prof^a Dr^a Fernanda Colombo pela amizade e por me apresentar à vida acadêmica.

Ao meu marido Milton e meus filhos Caio e Marina pelo carinho e apoio de sempre.

Às amigas Silvia, Marisa e Maria Angélica por me escutarem em todas as horas.

Ao amigo mestrando Erasmo, sempre pronto para ajudar.

Aos colegas do laboratório de Avaliação Cardiovascular e Sistema Autonômico da UNINOVE: mestranda Wanda Rafaela, mestranda Leslie, doutorando Felipe.

À mestranda Keyla e mestre Camila pela realização dos exames, parte fundamental do estudo.

À equipe do Laboratório do Sono, principalmente ao Prof. Dr. Vicente e doutorando Ezequiel.

À equipe do departamento de Reabilitação Cardiopulmonar da UNINOVE.

À equipe do departamento de Fisiologia Pulmonar: Alana, Manoel e Prof. Dr. Rodolfo.

À equipe do LIM 17 da FMUSP pela realização dos exames de DXA e à Prof^a Dr^a Rosa Moyses por proporcionar a realização dos mesmos.

Aos alunos Julia, Victor, Sarah, Tainah, Rafael, Tarsila, Larissa, Ana Kelly, Agnes, Ana Letícia, Nicolas e Tamires pelo empenho na Liga de Obesidade no Adolescente.

Aos adolescentes voluntários, sem os quais este estudo não seria possível.

RESUMO

Introdução. O aumento de prevalência da obesidade no mundo tem atingido a infância e adolescência, o que no futuro aumentará a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis como diabetes tipo 2, já que os adolescentes obesos tendem a se tornar adultos obesos. A disfunção endotelial é um marcador precoce de risco cardiovascular.

Objetivo: Verificar se adolescentes obesos, aparentemente saudáveis, apresentam disfunção endotelial e se os fatores de risco cardiovascular e a apneia obstrutiva do sono estão associadas à disfunção endotelial. **Métodos.** Foram estudados 20 adolescentes obesos (AO; +2 Z-Score da OMS; mediana de idade de 14 anos e 100,9±20,3 kg) de 12 a 17 anos, pós púberes, sedentários, que não estavam engajados em tratamento dietético ou medicamentoso, comparados a 10 adolescentes magros (AM; mediana de idade 15 anos, 54,4±5,3 kg) pareados por sexo. Foram avaliados os dados antropométricos, a composição corporal, os fatores de risco da síndrome metabólica (SMet, *International Diabetes Federation*), a capacidade física (VO₂ pico) pelo teste de esforço cardiopulmonar, a função vascular pela dilatação mediada pelo fluxo (DMF), e pela tonometria arterial periférica pelo índice de hiperemia reativa (RHI, EndoPAT®) e a apneia obstrutiva do sono através do índice de apneia-hipopneia (IAH, polissonografia). **Resultados.** O grupo AO apresentou maior circunferência cervical, maior circunferência abdominal (107,9 [100-114,5] vs. 67,5 [66,4-73,7]; p<0,001), além de maior quantidade e proporção de gordura corporal que o grupo AM. Além disso, AO teve maiores níveis de triglicérides, PAS, PAD, LDL-c e menores níveis de HDL-c que AM. No grupo AO, 35% apresentaram SMet, sendo que 1 dos 20 sujeitos do grupo AO não possui análise metabólica. Não houve diferença entre os 2 grupos estudados em relação ao IAH (5,68±3,89 vs. 3,11±3,41; p=0,161), sendo que 86,6% no grupo AO, (foi realizado estudo polissonográfico em 15 sujeitos) e 50% no grupo AM apresentaram SAOS (IAH>1). O grupo AO apresentou uma menor DMF comparado com o grupo AM (6,17±2,72 vs. 9,37±2,20%, p= 0,005), porém não houve diferenças entre os grupos em relação ao VO₂pico e ao RHI. Dos fatores de risco estudados, apenas houve correlação entre porcentagem de DMF e CA (r=-0,506, p=0,008) e DMF e PAS (r=-0,493, p=0,006). **Conclusão.** Grande parte dos adolescentes, independente da obesidade, apresentam SAOS. Adolescentes obesos apresentaram

SMet e disfunção endotelial. O aumento na CA e na PAS parecem estar envolvidos nessa disfunção.

Palavras-chave: Dilatação mediada pelo fluxo, reatividade vascular, fatores de risco cardiovascular, síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono.

ABSTRACT

Introduction. The increased prevalence of obesity worldwide is affecting the childhood and adolescence, which in the future will increase the prevalence of non-transmissible chronic diseases such as type 2 diabetes, since obese adolescents tend to become obese adults. Endothelial dysfunction is an early marker of cardiovascular risk. **Objective:** Determine whether obese adolescents, apparently healthy, have endothelial dysfunction and if cardiovascular risk factors and obstructive sleep apnea are associated with endothelial dysfunction. **Methods.** We studied 20 obese adolescents (OA; + 2 Z-score – WHO Growth standards, median age 14 years, 100.9 ± 20.3 kg) between 12 and 17 years, post pubescent, sedentary, who were not engaged in dietary or drug treatment, compared to 10 lean adolescents (LA, median age 15 years, 54.4 ± 5.3 kg) paired for sex. The metabolic syndrome risk factors (MetS, International Diabetes Federation), vascular function (flow-mediated dilation, FMD, and peripheral arterial tonometry RHI, EndoPAT®) and obstructive sleep apnea using the apnea-hypopnea index (AHI, polysomnography) were evaluated. **Results.** The OA group presented greater cervical circumference, greater abdominal circumference (107.9 [100-114.5] vs. 67.5 [66.4-73.7], $p < 0.001$), as well as a greater amount and proportion of fat than the LA group. In addition, OA had higher triglyceride levels, SBP, DBP, LDL-c and lower levels of HDL-c than LA. In the OA group, 35% presented Mets, and 1 of the 20 subjects in the OA group did not have metabolic analysis. There was no difference between the 2 groups studied in relation to AHI (5.68 ± 3.89 vs. 3.11 ± 3.41 ; $p = 0.161$), and 86.6% in the OA group (Polysomnographic study in 15 subjects) and 50% in the LA group presented OSAS (AHI > 1). The OA group presented lower FMD compared to the LA group (6.17 ± 2.72 vs. $9.37 \pm 2.20\%$, $p = 0.005$), but there were no differences between the groups in relation to VO_2 peak and RHI. Among all the risk factors studied, there was only a correlation between FMD percentage and WC ($r = -0.506$, $p = 0.008$) and FMD percentage and SBP ($r = -0.493$, $p = 0.006$). **Conclusion.** Most adolescents, regardless of obesity, have OSAS. Obese adolescents presented Mets and endothelial dysfunction. The increase in WC and SBP appear to be involved in this dysfunction.

Keywords: Flow-mediated dilation, vascular reactivity, cardiovascular risk factors, metabolic syndrome, obstructive sleep apnea

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -----	18
Figura 2-----	22
Figura 3-----	22
Figura 4-----	26
Figura 5-----	27
Figura 6-----	28
Figura 7-----	29
Figura 8-----	30
Figura 9-----	37
Figura 10 -----	37
Figura 11-----	38
Figura 12-----	38
Figura 13-----	39
Figura 14-----	39
Quadro 1-----	19
Quadro 2-----	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-----	34
Tabela 2-----	35
Tabela 3-----	36
Tabela 4 -----	36

ABREVIATURAS E SIGLAS

PeNSE: Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015

SMet: síndrome metabólica

SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono

IMC: índice de massa corporal

EUA: Estados Unidos da América

IDF: International Diabetes Federation

NCEP: Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol dos Estados Unidos

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

HDL: lipoproteínas de alta densidade

RI: resistência à insulina

NO: óxido nítrico

IRS: Substrato do receptor de insulina

PI 3K: fosfatidilinositol 3-quinase

TLR: Toll-like receptors

Fator nuclear kappa B: NFκB

TNFα: fator de necrose tumoral-α

IL-6: interleucina 6

PCR: proteína C - reativa

IL-1: interleucina 1

EROs: espécies reativas de oxigênio

MCP-1: proteína quimiotática de monócitos -1

IL-10: interleucina10

Ácidos graxos livres: AGL

Célula NK: célula natural killer

SNS: sistema nervoso simpático

PGDF fator de crescimento derivado de plaquetas

TGF- β: fator de transformação de crescimento β

IFN-γ: Interferon γ

MMP metaloproteinase de matriz

eNOS: óxido nítrico sintase endotelial

DMF: dilatação mediada pelo fluxo

CA: circunferência abdominal

CC: circunferência cervical

BIA: bioimpedância elétrica

PA: pressão arterial

DXA Densitometria por emissão de raios x de dupla energia

TSH: hormônio estimulador de tireoide

T4L: tiroxina livre

A1C: hemoglobina glicada

PSG: polissonografia basal noturna

IAH: índice de apneia-hipopneia

TECP: Teste de esforço cardiopulmonar

RHI: índice de hiperemia reativa

PAT: tonometria arterial periférica

DCV doença cardiovascular

EDHF: fator hiperpolarizante derivado do endotélio

H⁺: íons hidrogênio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. OBESIDADE	2
1.1.1. Definição e prevalência.....	3
1.1.2. Fatores de risco e fisiopatologia	5
1.2 MODULAÇÃO AUTONÔMICA DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL	9
1.3 FISIOPATOLOGIA DA PLACA DE ATEROMA	11
1.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL	12
1.4.1. Dilatação mediada pelo fluxo (DMF)	13
1.5 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAOS)	14
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. OBJETIVOS PRIMÁRIOS	16
2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	16
2.3. HIPÓTESE	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1. CASUÍSTICA.....	17
3.2. AMOSTRA.....	17
3.3. PLANEJAMENTO EXPERIMENTAL	17
3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	19
3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
3.6. MÉTODOS E PROCEDIMENTOS	21
3.6.1. Avaliação da composição corporal	21
3.6.2. Exames laboratoriais	24
3.6.3. Polissonografia basal noturna (PSG).....	25
3.6.4. Teste de esforço cardiopulmonar (TECP).....	26
3.6.5. Avaliação da função endotelial	27
3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3.7.1. Cálculo amostral	31
3.7.2. Análise das amostras.....	31
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO	40
6. CONCLUSÃO	44
7. REFERÊNCIAS	45
8. ANEXOS	51

1. INTRODUÇÃO

A obesidade infantil está alcançando proporções alarmantes mundialmente e é um grande e urgente desafio para os tempos atuais. Entre os fatores de risco de doenças crônicas não transmissíveis, a obesidade tem o potencial de negar os vários benefícios de saúde que contribuem para o aumento da expectativa de vida na população mundial. (1). Franks e cols (2) demonstraram que a morte prematura em adultos (morte antes dos 55 anos de idade) poderia estar associada ao aumento do tecido adiposo na infância (2). A obesidade na infância e adolescência tornou-se então um problema de saúde pública.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (1), a prevalência da obesidade na infância e na adolescência vem aumentando principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. De fato, dados nacionais da Pesquisa Nacional de Saúde Escolar (PeNSE) (3) mostram que o excesso de peso de adolescentes de 13 a 15 anos subiu de 23,2% em 2009 para 25,1% em 2015. Esse levantamento constatou que 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 (3).

A obesidade é uma doença multifatorial. Avanços dos estudos em genética e biologia molecular tem demonstrado a forte influência genética no ganho de peso ou na obesidade. No entanto, o crescimento da prevalência da obesidade somente nas últimas décadas demonstra que seus determinantes estão fortemente ligados às alterações no meio ambiente. De fato, a rápida evolução tecnológica é uma condição inexorável e fortemente ligada ao desequilíbrio entre o gasto e o aporte energético. Nesse sentido, o apelo tecnológico entre os jovens é ainda mais forte e evidente, talvez sendo uma das principais causas do grande aumento da obesidade nessa faixa etária, tornando o tratamento da obesidade ainda mais desafiador entre os jovens.

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 hipertensão e diabetes melitus tipo 2 (4). 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 (5,6).

Nos adultos, outra síndrome frequentemente associada à obesidade e à SMet é a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Todas estas condições, quando sobrepostas, potencializam o risco cardiovascular (7). Alterações vasculares são importantes alterações fisiopatológicas que ocorrem nestas doenças, sendo que a disfunção endotelial é um marcador precoce da aterosclerose (8). No adulto já foi demonstrado que a obesidade (9), os fatores de risco da SMet e a SAOS promovem, de forma independente, alterações no sistema vascular (10,11,12,13). No adulto a obesidade e a SMet e, em especial, quando há sobreposição da AOS, estão fortemente associadas a disfunções autonômicas (14) que aumentam o risco de eventos cardiovasculares e morte (15). Adicionalmente, em adultos jovens saudáveis, o ganho de peso se mostrou associado ao aumento da rigidez arterial central (16).

No entanto, há poucos estudos sobre os prejuízos causados pela obesidade em adolescentes, provavelmente devido ao caráter transitório dessa fase da vida. O diagnóstico e tratamento precoces de alterações que predisponham esses adolescentes obesos ao risco cardiovascular aumentado na fase adulta é conduta urgente de saúde pública. Primeiro, pelo crescente aumento da prevalência da obesidade em todas as faixas etárias, levando ao aumento da SMet na população pediátrica e hebiátrica. Segundo, a frequente associação da co-morbidade SAOS em pacientes obesos e com SMet, condição pouco documentada em adolescentes. E por fim, o fato de que a maioria dos adolescentes e seus responsáveis não têm consciência de que a obesidade nessa fase da vida já traz consequências cardiometabólicas graves.

No presente estudo, pretendemos avaliar a função vascular de adolescentes obesos, pós púberes, verificando se a presença dos fatores de risco cardiovascular e, portanto, da SMet, assim como da SAOS, poderiam estar envolvidos na alteração da reatividade vascular.

1.1. OBESIDADE

1.1.1. Definição e prevalência

A obesidade caracteriza-se pela alteração da composição corporal ocasionada pelo aumento absoluto ou relativo da massa gorda, levando a um aumento do índice de massa corporal (IMC: peso dividido pela altura ao quadrado) (17). Na adolescência é definida como um IMC acima de + 2 Z-escore pelas curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (18) (Anexos 6 e 7).

A obesidade é uma síndrome multifatorial que depende fortemente de fatores genéticos, porém hábitos individuais e condições ambientais parecem ser determinantes de sua manifestação (19). Em relação aos fatores genéticos, estudos sugerem que tais fatores modulam os efeitos da atividade física no peso. Além disso, sabe-se que enquanto filhos nascidos de pais normais têm 8% de probabilidade de serem obesos, quando um dos pais é obeso essa probabilidade aumenta para 40% e se ambos forem obesos há um aumento de 80% na probabilidade de o filho também ser obeso (19).

Em crianças e adolescentes a avaliação individual da composição corporal e das possíveis condições fisiopatológicas associadas são dificultadas pelo crescimento. Na adolescência adiciona-se ao crescimento a turbulência da maturação hormonal, período de transitoriedade das características físicas e funcionais (19). De fato, a adolescência é uma fase especialmente complexa na investigação e intervenção nos hábitos alimentares. Por exemplo, na fase do estirão há um grande aumento do apetite, principalmente no sexo masculino, ligado à maior demanda proteico-calórica (19). Além disso, entre as maiores dificuldades de intervenção reside o fato de que o adolescente tem o pensamento mágico que a qualquer momento poderá mudar sua imagem corporal e que para ele a aquisição de hábitos saudáveis agora para ter um futuro saudável é algo longínquo e remoto. Entre as diferenças individuais, estudos sugerem que há indivíduos que dissipam mais calor enquanto outros não, o que explicaria diferenças de gastos calóricos frente a mesma ingestão (19).

Em relação aos fatores ambientais, as condições socioeconômicas, determinando o tipo e preparo de alimentos mais rápidos, muitas vezes pré-prontos e uso de carboidratos em grande quantidade, podem determinar o excesso de peso na família. Além disso, o alimento pode entrar como a única fonte de prazer, revelando vínculos frágeis e dinâmica

familiar conflituosa. Finalmente, é importante lembrar que em geral o adolescente obeso foi uma criança obesa (19).

A obesidade vem aumentando mundialmente e é considerada um fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis. Segundo a Organização Mundial da Saúde (1), a prevalência da obesidade na infância e adolescência vem aumentando em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. As taxas de prevalência vêm se estabilizando, porém, nos países mais pobres, há um número maior de indivíduos com excesso de peso do que nos países mais ricos, o que nos faz pensar que a obesidade infantil é um desafio e seu controle torna-se urgente (1).

No Brasil, dados da última PeNSE (3) confirmam esta tendência. Na PeNSE (3) foi realizada a avaliação do estado nutricional dos escolares de 13 a 17 anos, utilizando-se o índice de massa corporal - IMC para a idade. Foram considerados com excesso de peso (sobrepeso mais obesidade) aqueles indivíduos com Z score acima de +1 Z score. Identificou-se 23,7% da população masculina nessa faixa etária com excesso de peso, sendo 8,3% com obesidade. Na população feminina foi encontrado 23,8% com excesso de peso, sendo obesas 7,3% da população com excesso de peso (3).

O excesso de peso corresponde a 23, 7% desta população, ou seja, cerca de 3 milhões de escolares. No Sudeste esta proporção corresponde a 24,8%, dentre os quais 8,3% são obesos (3).

Ainda segundo a PeNSE (3), adolescentes de 13 a 15 anos com excesso de peso em 2009 eram 23,2%. Em 2015 eram 25,1%. Em relação às escolas públicas e privadas, há uma prevalência maior de excesso de peso nas escolas privadas em relação às públicas (28,4% e 23%, respectivamente), sendo que o mesmo ocorre com a obesidade (9,3% e 7,6%, respectivamente) (3).

Na PeNSE (3) há também um estudo sobre horas de inatividade: o hábito de assistir mais de duas horas de televisão, nos dias da semana, foi referido por aproximadamente 60% dos escolares do 9º ano, sendo mais comum entre as meninas (61,3%) do que entre os meninos (58,1%). É relativamente mais frequente entre os alunos de escolas públicas (61,2%), comparando-os aos da rede privada (51,5%). O maior percentual desse indicador é a Região Sudeste (62,7%). A Região Norte apresentou o menor percentual (56,6%). Se levarmos em conta o hábito de ficar sentado em um dia de semana comum não só assistindo televisão, mas usando computador, jogando videogame

ou fazendo outras atividades semelhantes, 56,1% informaram ficar mais de três horas nesta condição. Sobre os alimentos mais ingeridos por escolares de 13 a 17 anos, foi identificado um maior consumo de alimentos processados (31,3%) e guloseimas (41,6%), nos dias que antecederam à pesquisa. Entende-se por guloseimas balas, chocolates, sorvetes, entre outros (3). Esses dados corroboram a influência de fatores ambientais na etiologia da obesidade.

Assim como no Brasil e no restante do mundo, a obesidade na infância e adolescência é muito prevalente nos EUA, onde um terço da população infantil encontra-se acima do peso, proporcionando um aumento precoce de dislipidemia, resistência insulínica e hipertensão nessa população (20). Além de estudos em patologia que identificaram estrias gordurosas e placas fibrosas nos vasos de crianças, o *Bogalusa Heart Study* e o *Cardiovascular Risk in Young Finns Study* sugerem que a obesidade na infância aumenta o risco cardiovascular no indivíduo quando adulto (20).

Adicionalmente, a obesidade infantil pode evoluir para a obesidade na vida adulta, levando consigo os fatores de risco para as doenças crônicas não transmissíveis como a doença cardiovascular e diabetes tipo 2 (4).

1.1.2. Fatores de risco e fisiopatologia

Com a epidemia global de obesidade, uma síndrome composta de fatores de risco para a doença cardiovascular também tem aumentado e teve várias denominações. A mais aceita é Síndrome Metabólica (SMet) e tem sua origem há 250 anos com a descrição de Síndrome da Adiposidade Visceral. A *International Diabetes Federation* (IDF) (5) adotou a circunferência abdominal como a principal condição para o diagnóstico de Síndrome Metabólica (6).

No Brasil, estudos realizados por Dâmaso e cols (21,22) demonstraram uma prevalência de SMet de 25 (21) a 30% (22) em adolescentes pós púberes. Os autores postulam que a gordura abdominal é considerada o principal determinante do risco metabólico, demonstrando que o acúmulo de gordura abdominal pode mediar a associação entre obesidade e riscos cardiovasculares (21). Em um dos estudos desenvolvidos pelos

autores mencionados, a circunferência abdominal foi um preditor da SMet, sendo que há um risco aumentado de SMet em 11% para cada aumento de 1 cm na circunferência abdominal (21).

Reaven foi um dos primeiros a definir a SMet constando das seguintes alterações: hiperglicemia, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixa concentração de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), hipertensão. Sua patogênese relacionou-se ao mecanismo da resistência à insulina, tendo como fatores de risco para seu desencadeamento sedentarismo, dieta e fatores genéticos (7). Em 1998, a *American Diabetes Association* propôs que SMet seria composta de intolerância à glicose, obesidade central, dislipidemia (incluindo aumento dos triglicérides, diminuição da concentração de HDL-c e aumento da concentração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), hipertensão, aumento de fatores pro-trombóticos e anti-fibrinolíticos e risco de doença aterosclerótica. Em 1999, a Organização Mundial de Saúde codificou componentes específicos e limiares da SMet e, em 2003, o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol dos Estados Unidos (NCEP) redefiniu o SMet na tentativa de simplificar a aplicação clínica de seus critérios e melhorar seu reconhecimento (7).

O termo resistência à insulina (RI) sinaliza uma incapacidade de promover uma homeostase da glicose. A insulina é o hormônio anabólico mais potente no corpo, exercendo vários efeitos sobre o metabolismo lipídico e proteico, agindo no transporte de íons e aminoácidos, no ciclo, proliferação e diferenciação celular e na síntese de óxido nítrico (NO). Há evidências de que a RI pode afetar certos aspectos da ação da insulina em maior extensão do que outros (23). É importante distinguir a influência da RI da hiperinsulinemia compensatória que invariavelmente acompanha a RI. Para tal, estudos elucidaram duas vias principais de sinalização da insulina. Uma via envolve a fosforilação dos substratos do receptor de insulina (IRS) 1 e 2, ativando fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3K). É uma via necessária para mediar efeitos metabólicos da insulina e contribui para a ação mitogênica da mesma. A segunda via estimula Shc-Ras-MAP/ Erk -Map kinase, que ativa os efeitos nucleares e mitogênicos, mas não interfere na ação metabólica da insulina. Estudos comprovaram que em indivíduos obesos, com ou sem diabetes mellitus tipo 2, a via PI 3-quinase está francamente inibida, enquanto a via Map kinase está normalmente estimulada (23).

Analisando os conceitos relatados acima, pode-se então definir a RI como a redução dos efeitos metabólicos – mas não dos efeitos mitogênicos - da insulina. Reforçando, a RI leva a uma diminuição da ativação do substrato do receptor de insulina (IRS) 1 e consequentemente à diminuição da via da PI3K nos tecidos sensíveis à insulina. (6) A via PI3K é vista como uma peça chave da resposta de sinalização de insulina, exercendo ações metabólicas em tecidos insulino-sensíveis. A maior parte das vias de sinalização estimuladas pelo receptor de insulina são compartilhadas por outros receptores de tirosina-quinases e em particular, o receptor de fator de crescimento semelhante a insulina (IGF1), cuja rede de sinalização é quase indistinguível da insulina (24).

A RI depende não só da presença do tecido adiposo visceral, mas também de fatores genéticos. Indivíduos com pequeno incremento de tecido adiposo podem desenvolver resistência insulínica, fato que corrobora a hipótese de que a perda da capacidade de armazenamento do excesso calórico é mais importante na patogênese da síndrome da gordura visceral do que o grau de obesidade (entende-se que a capacidade do tecido adiposo em estocar calorias na forma de triglicérides é finita) (24). Existe ainda a hipótese de que a resistência à insulina é um mecanismo adaptativo para controlar o ganho de peso (25).

O tecido adiposo visceral e o subcutâneo diferem tanto no tamanho de seus respectivos adipócitos, bem como na resposta aos efeitos antilipolíticos da insulina e efeitos lipolíticos das catecolaminas. Sabe-se que a ação antilipolítica da insulina é menor no tecido adiposo visceral e o efeito das catecolaminas é maior, logo, pode-se dizer que é um tecido mais patogênico. O excesso de nutrientes associado à diminuição do gasto calórico ultrapassa a capacidade de armazenamento de glicogênio e triglicérides pelo fígado, músculo e tecido adiposo visceral, levando a efeitos deletérios. Como exemplo, os ácidos graxos livres ligam-se aos *Toll-like receptors* (TLR) de adipócitos e macrófagos e, através do substrato de receptor da insulina 1 (IRS1) deprime a sinalização do receptor da insulina. Ao ativar a via pró-inflamatória, há estímulo à transcrição do fator nuclear kappa B (NFkB), com liberação de citocinas inflamatórias como: tumor de necrose tumoral α (TNF α) e interleucina 6 (IL-6). Tais citocinas contribuem para diminuir a sinalização do receptor da insulina (6). A IL-6 é um potente fator de diferenciação de leucócitos e está associada a RI. Ela é produzida tanto por células imunológicas como pelo tecido adiposo e aumenta a síntese de proteína C reativa (PCR) no fígado (11).

A expansão do tecido adiposo branco secundariamente ao aumento da ingestão calórica leva a necrose/apoptose dos adipócitos liberando gotas de gordura nos tecidos adjacentes, as quais, por serem tóxicas estimulam o recrutamento de macrófagos (6). A perda da sensibilidade à insulina associados a disfunção secretora e apoptose são denominadas de lipotoxicidade (24). Os macrófagos acabam por assumir um fenótipo pró-inflamatório, expressando citocinas como TNF α , IL-6 e interleucina 1 (IL-1) e agravando a RI. A presença do estresse oxidativo e o aumento de citocinas inflamatórias como o TNF α e IL-6 diminuem a expressão da adiponectina, hormônio produzido pelos adipócitos e que possui efeitos anti-inflamatórios, aumenta o transporte de ácidos graxos e aumenta a absorção de ácidos graxos e glicose pelo músculo, além de diminuir a produção da glicose hepática. Portanto, a diminuição da adiponectina contribui para a RI e prejudica a homeostase da glicose (6). Outro mecanismo envolvido é a ativação do NADPH oxidase pelo acúmulo de lípidos no adipócito, o que aumenta a produção das espécies reativas de oxigênio (EROs) e consequentemente aumenta a produção de TNF α , IL-6 e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), com diminuição da adiponectina (26). A interleucina 10 (IL-10), também é encontrada no tecido adiposo, tem ação protetora à RI e, como a adiponectina, apresenta sua expressão diminuída (25).

O TNF α , IL-1 β e IL-6 diminuem a ação da insulina e a captação de glicose no tecido periférico. Embora haja aumento da IL-6 circulante, o aumento de IL-1 β e do TNF α são mais observados no próprio tecido adiposo, onde têm a capacidade de modular a lipólise e a diferenciação dos adipócitos, limitando o armazenamento de gordura no tecido adiposo e redistribuindo esta gordura para outros tecidos (25).

A manifestação da RI difere nos diversos tecidos: na adiposidade visceral estimula a lipólise, com aumento os ácidos graxos livres (AGL) na circulação, exacerbando o ciclo hiperlipidemia – inflamação – RI. No fígado estimula glicogenólise e neoglicogênese, além de levar a síntese de fatores de crescimento que estimulam a hiperplasia de células β . Juntamente com o aumento de AGL e da hiperglicemia contribuem para o hiperinsulinismo. No músculo esquelético há aumento do conteúdo de AGL e triglicérides. Nas células β pancreáticas ocorre uma diminuição da inibição da secreção de glucagon, aumentando a produção de glicose hepática, além de uma redução da secreção de insulina estimulada pela glicose. No endotélio vascular há uma vasoconstrição com consequente hipertensão (a via que estimula a produção de NO e consequente vasodilatação está inibida). No rim

há um aumento de retenção de sódio e um aumento da circulação do sistema renina – angiotensina – aldosterona, ambos contribuintes para a hipertensão (6). No fígado, a esteatose hepática não alcoólica pode acompanhar a obesidade visceral, evoluindo de uma simples esteatose até a cirrose hepática. Há um aumento da expressão gênica inflamatória no fígado com o aumento da adiposidade, surgindo um processo semelhante ao que ocorre no tecido adiposo, Isto é, o acúmulo de lípidos de hepatócitos (esteatose) pode induzir uma resposta inflamatória subaguda no fígado. O NF- κ B é ativado no hepatócito e as citocinas IL-6, TNF- α e IL-1 β são produzidas no fígado esteatótico. As citocinas pró-inflamatórias levam ao desenvolvimento da RI e ativam as células de Kupffer, os macrófagos hepáticos residentes. Ao contrário do tecido adiposo, o fígado é densamente povoado com células de Kupffer, que respondem por mais de 5% das células totais. Não há aumento do número de células de Kupffer mas há uma mudança no seu estado de ativação. Outras células imunes como linfócitos T e B, células NK e células dendríticas, além de células endoteliais encontradas no sinusoide hepático, também contribuem para a inflamação (26).

A SMet tem sido associada ao aumento da rigidez e ao estreitamento de artérias. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo correlacionam-se com dano nestes vasos colaborando para o desenvolvimento de rigidez e estreitamento arterial. Kim e cols, comprovaram num estudo de coorte que o estresse oxidativo está relacionado a rigidez arterial, independente de outros riscos cardiovasculares. Portanto, parece haver um sinergismo entre SMet e inflamação na parede da artéria (11). Foi demonstrado em adolescentes que a espessura da camada média da íntima da carótida foi positivamente correlacionada com fatores da SMet como diminuição de HDL-c, aumento de TG e aumento da circunferência abdominal (21).

1.2 MODULAÇÃO AUTONÔMICA DO TECIDO ADIPOSE VISCERAL

Alterações na modulação autonômica podem estar na gênese da obesidade. Além disso, está bem demonstrado na literatura que a obesidade aumenta o tônus simpático, o que está fortemente associado ao comprometimento cardiovascular.

Evidências têm sido acumuladas de que a obesidade se relaciona diretamente com os níveis de atividade nervosa simpática muscular, pressão arterial e resistência vascular periférica, e inversamente com os níveis de fluxo sanguíneo muscular (9, 27). Parte destas alterações hemodinâmicas parece ser mediada por alterações autonômicas.

O sistema nervoso central é um modulador da ingestão alimentar através de hormônios e vias reguladas por neuropeptídeos. Estudos mostraram a relação entre sistema nervoso autônomo, ingestão alimentar e tecido adiposo (28). A distribuição de gordura corporal é um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial e doença cardiovascular, mais do que a obesidade generalizada em si. O sistema nervoso simpático parece relacionar-se com diferentes componentes da síndrome da adiposidade visceral. Heno e cols (6) encontraram marcadores de atividade simpática em pacientes obesos com e sem hipertensão arterial, através da análise espectral. Adicionalmente, há um aumento de atividade simpática em indivíduos com gordura visceral, sugerindo que a distribuição de gordura é um fator mais relevante do que a gordura total, quando se trata de risco cardiovascular (6).

Outro fator que colabora com o aumento da atividade simpática é a leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos e um importante produto da obesidade abdominal. Ela induz aumento da atividade simpática tanto na gordura branca como na gordura marrom, bem como nos rins, suprarrenais, tecido ósseo, fígado, entre outros (29). Estudos em animais demonstraram um aumento de atividade simpática no tecido adiposo branco através de um mecanismo chamado reflexo adiposo aferente, o qual induziria estímulos através de uma via neural, com consequente aumento da atividade simpática nos rins e na pressão arterial (29). Além de relacionar-se com a hipertensão secundária à obesidade, a leptina também se relaciona com o aumento da termogênese. A termogênese é regulada pelo sistema nervoso simpático (SNS) e o gasto energético acompanha as mudanças na dieta (6). O desequilíbrio energético ocasionado pela exposição ao frio e ao tipo de dieta, ambos regulados pelo SNS, nos sugere uma relação entre atividade simpática e deposição de gordura corporal, mesmo em indivíduos saudáveis (6). Vários estudos relacionam atividade simpática com tecido adiposo branco central bem como importância da inervação desse tecido pelo SNS (6).

Os efeitos da inervação parassimpática do tecido adiposo são parcialmente elucidados. Há evidências que o sistema parassimpático está associado a adipogênese

(síntese de triglicerídeos), enquanto que o sistema simpático está associado à lipólise (quebra de triglicerídeos) no tecido gorduroso branco (6).

A modulação do SNS do tecido visceral está relacionada a diferentes receptores adrenérgicos e o equilíbrio entre tais receptores pode ser um regulador do número de adipócitos. Um desequilíbrio simpático / parassimpático bem como um desequilíbrio de receptores adrenérgicos estariam relacionados com o armazenamento do tecido adiposo visceral e à sensibilidade à insulina. Tais evidências sugerem a importância da atividade simpática na regulação do tecido adiposo branco e seu papel na síndrome da adiposidade visceral (6).

1.3 FISIOPATOLOGIA DA PLACA DE ATEROMA

Em contato com uma dieta gordurosa, o endotélio expressa moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1, E ou P-selectinas). Tais moléculas de adesão ligam-se aos leucócitos. O aumento da adiposidade facilita a liberação da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) pelos adipócitos, levando à migração de monócitos para o espaço subendotelial e sua diferenciação em macrófagos. Além da liberação de citocinas e proteases, os macrófagos apresentam antígenos e ativam as células T (26). Juntamente com as citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF α , IL-6, IL-1 β e resistina, as quimiocinas recrutam monócitos e estimulam sua diferenciação em macrófagos. A inflamação acompanha o acúmulo de lipídeos na parede arterial, inclusive a regulação de moléculas de adesão celular (P- e E-selectina, ICAM-1 e VCAM-1), as quais são reconhecidas pelas células imunológicas circulantes. Tais células aderem ao vaso através das moléculas de adesão e migram para o espaço subendotelial, contribuindo para a resposta inflamatória local (26).

Dentro da íntima, os macrófagos expressam receptores que capturam o LDL modificado, favorecendo o acúmulo de ésteres de colesterol no citoplasma, transformando os macrófagos em células espumosas. As células espumosas são consideradas o princípio da placa de ateroma. Concomitante, os macrófagos se multiplicam e liberam fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF) e citocinas como fator de transformação de crescimento β (TGF- β), substâncias que amplificam e sustentam os sinais pró-inflamatórios (30).

O aglomerado de células espumosas é rico em fator tecidual pró-trombótico. O PDGF e o TGF- β aumentam a taxa de produção de colágeno, o que contribui para a formação de um tampão fibroso (26). No entanto o interferon γ (IFN- γ) interrompe a síntese de colágeno na musculatura lisa e os macrófagos secretam metaloproteinase de matriz (MMP) que degradam o colágeno e tornam a cápsula fibrosa fraca e propensa à ruptura. Mantém-se um equilíbrio entre a síntese de colágeno e a degradação. Se as forças pró-inflamatórias predominarem, a cápsula fibrosa pode se tornar fina e eventualmente romper, com a liberação de lípidos pró-trombóticos no lúmen. Isso pode anunciar o início de um evento isquêmico agudo (26).

1.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Frente ao aumento da obesidade, com consequente aumento do risco cardiovascular, bem como achados de estrias gordurosas em idades tão precoces quanto os 3 anos de idade, as quais evoluem para placas ateromatosas na adolescência (31), torna-se necessário que se proponha diagnóstico e mudança de estilo de vida precoces para crianças e adolescentes obesos. Sabe-se hoje em dia que o marcador precoce da aterosclerose é a disfunção endotelial (8). A disfunção endotelial pode ser identificada tanto na hipertensão e aterosclerose como em processos fisiológicos e patológicos, entre eles: sepse, trauma, baixo peso ao nascer, mulheres pós menopausa, síndrome da apneia obstrutiva do sono, vasculites, inflamação, resistência à insulina e obesidade, entre outros (8).

Nas células endoteliais, a insulina estimula a expressão e a atividade da NO sintase endotelial (eNOS), resultando em aumento da produção de NO através da via PI3K. 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 ao LDL oxidado, ao tabagismo e a outros agentes nocivos (23). 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

contrátil das células da musculatura lisa vascular. A hiperinsulinemia compensatória encontrada na RI leva a 3 importantes ações: 1) incapacidade de manter a atividade eNOS e produção de NO; 2) incapacidade de manter a musculatura vascular lisa quiescente e de neutralizar o 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 PI 3-quinase e da sinalização mantida através da via MAP-quinase (23).

1.4.1. Dilatação mediada pelo fluxo (DMF)

O endotélio é um tecido ativo metabolicamente. Não é um palpável e, portanto, há necessidade de métodos indiretos para obtermos a sua avaliação (32). Foi Celermajer, Deanfield e cols (33) 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 e col (34) que identificou a produção de uma substância vasodilatadora dependente do endotélio. Posteriormente, Rubanyi, Vanhoutte e cols (35) relacionaram a substância vasodilatadora dependente do endotélio à produção de óxido nítrico pela célula endotelial (35).

Em termos gerais, a dilatação mediada pelo fluxo (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 consequente 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. 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 (36).

1.5 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAOS)

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) 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 (37). 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 (38), alterações cognitivas em adolescentes (39) e sonolência diurna em adultos (37).

A SAOS 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 (40). Em crianças obesas essa porcentagem pode saltar para 36% (41). A SAOS tem se correlacionado com a obesidade, proporcionando um ambiente inflamatório leve, onde ocorre um aumento de marcadores inflamatórios como a PCR, TNF- α , IL-6 e interferon γ (INF- γ) (41), com redução concomitante de substâncias anti-inflamatórias como interleucina-10 (IL-10) (40).

Pacientes com SAOS experimentam episódios hipóxicos e despertares recorrentes durante o sono devido atividade aumentada do sistema nervoso simpático (41). O aumento da glicogenólise e da neoglicogênese hepáticas é consequência de vários mecanismos, tais como mudanças no barorreflexo e a vasoconstrição mediada pela endotelina que foi liberada pela disfunção endotelial (41). 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 (41). A hipóxia induzida pela SAOS 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. (41). Trombetta e cols (14), em um elegante estudo, verificaram que pacientes com SMet e SAOS apresentaram níveis pressóricos maiores do que aqueles com SMet sem SAOS. Foi observado uma atividade simpática

maior e um prejuízo no controle do barorreflexo nestes pacientes com SAOS associados a SMet (14).

Como visto, tanto a obesidade como a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) aumentam o risco de disfunção endotelial. Se ambas estão presentes, pode haver um aumento significativo desse risco (42).

No presente estudo, pretendemos avaliar a função vascular de adolescentes obesos, pós púberes, verificando se a presença dos fatores de risco cardiovascular, assim como da síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), poderiam estar envolvidos na alteração da reatividade vascular.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRIMÁRIOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar se em estágio precoce a obesidade ocasiona o aparecimento de alterações metabólicas e disfunção endotelial, comparando com seus pares eutróficos, além de verificar sua relação com distúrbios respiratórios do sono.

2.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Na presente pesquisa, estudamos em adolescentes obesos, comparados com adolescentes eutróficos, os fatores de risco da SMet:

1. Composição corporal;
2. Disfunção endotelial;
3. Os distúrbios respiratórios do sono e a presença da SAOS;
4. As possíveis associações entre as variáveis estudadas.

2.3. HIPÓTESE

A obesidade, em estágio precoce, ocasiona o aparecimento de alterações metabólicas e disfunção endotelial nos adolescentes. Essas alterações podem estar associadas aos distúrbios respiratórios do sono.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. 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 1). Os responsáveis pelos voluntários foram informados de todos os procedimentos realizados e, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2). Os voluntários, por serem menores, também foram informados sobre todos os procedimentos realizados e assinaram o Termo de Assentimento (anexo 3).

3.2. 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 4 e 5), (43, 44) com obesidade, seguidos pela Liga de Obesidade no Adolescente da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Também participaram deste estudo adolescentes magros, pareados por sexo e idade.

3.3. 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 foram avaliados aspectos clínicos, além do estadiamento puberal do adolescente segundo as tabelas de Tanner (anexos 4 e 5). Foi realizado recordatório alimentar, bem como avaliação de aspectos psicológicos do adolescente. Optou-se por adolescentes pós-púberes para diminuir o risco

de viés devido ao estirão da fase púber, onde há mudanças das proporções corpóreas (45). Em seguida foram esclarecidos a finalidade dos exames e, caso responsável e adolescente concordassem, ambos assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento. Foram incluídos 2 grupos: adolescentes obesos e adolescentes magros. A seguir, foram solicitados exames laboratoriais para determinação da condição de saúde, teste cardiopulmonar de esforço, pesquisa de composição corporal, análise de função endotelial e polissonografia noturna (Figura 1).



Figura 1. Fluxograma do estudo.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados para o estudo 20 adolescentes obesos, classificados de acordo com a curva de índice de massa corporal em Z-escore, da Organização Mundial da Saúde-2007 (18) acima de 2 desvios padrões para obesidade, específico para meninos e meninas (anexos 6 e 7, respectivamente), 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 10 adolescentes magros. Para o diagnóstico da SMet, utilizamos os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF) (5). Vide quadro 1.

CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE SMet EM ADOLESCENTES

Idade	CA (cm)	TG (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	PA (mmHg)	Glicemia (mg/dL)
10-<16anos	>p90 (NHANESIII) ²¹ Usar cortes de adulto se este for menor	≥ 150	< 40	PS 130 PD 85 *	≥ 100
≥ 16anos Critérios de adulto	Mulheres ≥ 80 cm Homens ≥ 94 cm	≥ 150	< 50 < 40	PS 130 PD 85	≥ 100

*Pressão Arterial - usaremos as diretrizes da American Heart Association – 2008 (curvas em percentis para classificação da pressão arterial).

The IDF consensus definition of Metabolic Syndrome in children and adolescents. 2007

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

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com síndromes genéticas ou alterações neuroendocrinológicas 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) (46).

3.6. MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

3.6.1. Avaliação da composição corporal

Peso. O peso foi aferido com o auxílio de uma balança digital, marca Welmy (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 2)

Altura.: A altura foi mensurada através de estadiômetro separado de parede, escala de 0,1 cm, com o adolescente posicionado na base do mesmo, 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 2)

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 2. Medidas de peso e estatura.

Bioimpedância elétrica. Foi realizada por um aparelho específico, bipolar (RJL, modelo Quantum II, Clinton Twp, Mi, EUA). (Figura 2)

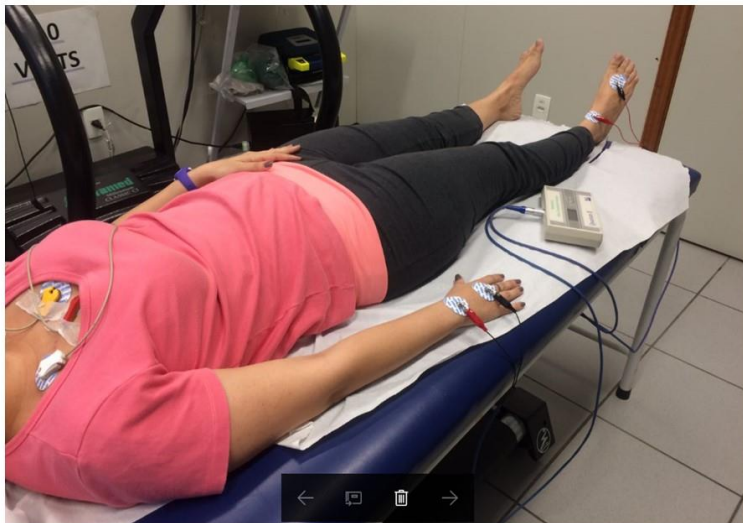


Figura 3. Medidas da bioimpedância elétrica (BIA).

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 (47).

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 (48).

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 (49).

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 o mesmo 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 pressão sistólica pelo método palpatório do pulso radial, aguardado 1 minuto, insuflado o manguito novamente 20 a 30 mmHg acima da pressão sistólica 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 (50).

Para a classificação da pressão arterial foi utilizada a diretriz da American Heart Association – 2008 e V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão – 2007 (51, 52).

Densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DXA). As medidas de composição corporal e densidade mineral óssea (aBMD) da coluna lombar (L1-L4), quadril total, corpo inteiro, sem cabeça, foram analisados utilizando equipamento de absorciometria por dupla emissão de raios X- DXA - (Hologic QDR4500; Discovery model, Hologic Inc. Bedford, MA, USA). Foram avaliados adolescentes com peso máximo de 100 kg, devido a limitações técnicas do aparelho.

3.6.2. 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 imunoensaio 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” (53). O não-HDL foi calculado subtraindo-se o HDL 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).

3.6.3. 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 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. (54,55).

Quadro 2. Classificação da SAOS (41)

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

Vide figura 4.



Figura 4. Polissonografia basal noturna. Exame realizado no Laboratório do Sono da UNINOVE.

3.6.4. Teste de 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 BreezeCardiO₂ 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 (VO₂, ml/min) e produção de dióxido de carbono (VCO₂, ml/min), ventilação minuto (VE, L/min), volume corrente (ml), frequência respiratória (rpm) e equivalentes ventilatórios para O₂ e CO₂. 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. Vide figura 5 (56, 57).



Figura 5. Teste de esforço cardiopulmonar (TECP). Exame realizado no Laboratório de Teste Cardiopulmonar da UNINOVE.

3.6.5. 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 (58). Vide figura 6.



Figura 6. Dilatação Medida pelo Fluxo (DMF). Exame realizado no Laboratório de Avaliação Cardiovascular e Sistema Autonômico 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 (36).

Tonometria arterial periférica. A função endotelial foi avaliada pelo índice de hiperemia reativa (RHI) através do EndoPAT2000® (Endo-PAT2000; Itamar Medical, Caesarea, Israel), com o paciente em decúbito dorsal e as mãos elevadas (por meio de uma pequena plataforma) para que os dedos fiquem livres. A tonometria arterial periférica (PAT) é uma técnica não invasiva, observador independente, que captura batimento a batimento por pletismografia a amplitude da onda de pulso digital (AOP), que corresponde às medidas da variação de volume digital. Manguitos ligados a um pletismográfico biossensor (sondas de dedo) foram colocados em ambos os dedos indicadores, ligados aos EndoPAT2000® através de um tubo flexível. Um manguito de pressão arterial normal foi colocado ao redor

do braço direito. Após 5 min para medição de sinal PAT basal, o manguito de pressão arterial foi inflado de 20 a 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica de cada paciente (pressão supra-sistólica), obstruindo o fluxo sanguíneo no antebraço (confirmado pela observação de um sinal em linha reta em tempo real PAT em relação ao sinal pulsátil PAT, visto no braço de controle), mantido insuflado também por 5 min. Após a liberação da circulação (liberada a obstrução pelo manguito), o sinal de fluxo do PAT foi medido durante um período adicional de 5 min (recuperação). O preparo para o teste é o mesmo que o utilizado pela dilatação fluxo mediada. A onda de pulso digital é avaliada antes e durante a manobra de hiperemia reativa, por pletismografia, sendo que os sinais são lidos pelo software do aparelho durante os 5 minutos após a liberação do fluxo. O RHI é o resultado da razão entre as médias da onda de pulso digital entre os valores pós e pré-oclusão. O braço contralateral é controle do efeito sistêmico da hiperemia reativa. Esse método avalia a função endotelial microvascular. Estudos mostram que a dilatação mediada pelo fluxo e o método realizado pelo EndoPAT® são complementares e não concorrentes (32). Vide figura 7.

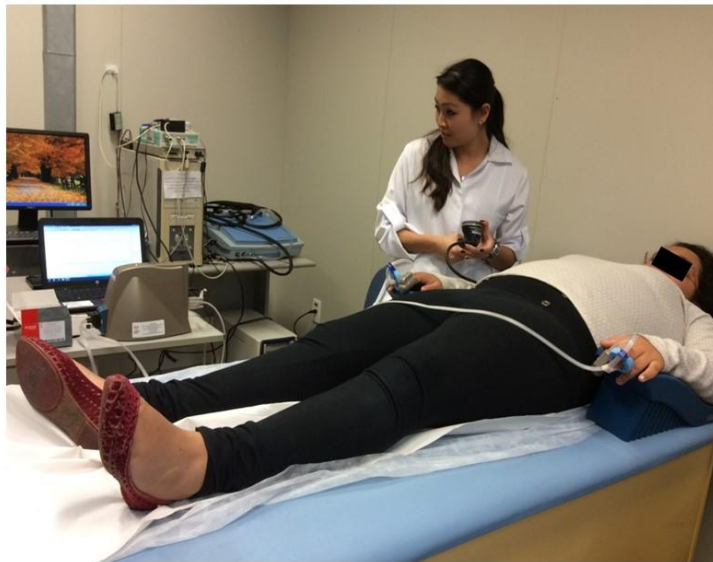


Figura 7. Índice de hiperemia reativa (RHI) medida com o EndoPAT®

Mecanismo dos testes para avaliação da reatividade vascular:



Figura 8. DMF e hiperemia reativa: mecanismos envolvidos

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.7.1. Cálculo amostral

Foi realizado o cálculo amostral utilizando o site <http://www.openepi.com>. Utilizou-se duas variáveis visando a disfunção endotelial: RHI do EndoPAT® e percentual de vasodilatação máxima obtida pela DMF. Levamos em consideração um poder de 80%, com um erro de tipo 1 bicaudal de 0,05.

DMF: para detectar uma diferença de 6,32 entre os grupos (o ponto final primário) assumindo um desvio padrão de 3,14, seriam necessários 6 participantes

RHI: para detectar uma diferença de 0,56 entre os grupos (o ponto final primário) assumindo um desvio padrão de 0,75, seriam necessários 32 participantes.

Optamos pelo cálculo encontrado na última variável, elencando no estudo 30 adolescentes voluntários (20 obesos e 10 magros).

3.7.2. 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 “magros” 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 de fatores de risco como 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.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 20 adolescentes Obesos e 10 adolescentes Magros. Dos 20 Obesos, 10 eram do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Dos adolescentes Magros, 5 eram do sexo masculino e 5 do sexo feminino. Portanto, não houve diferença estatística na distribuição dos sexos. Os Obesos eram discretamente mais jovens, com 14 anos de mediana. Os Magros apresentaram mediana de 15 anos. No entanto, apresentaram o mesmo estadiamento puberal, não interferindo nos resultados.

As características físicas e antropométricas dos grupos Obesos e Magros são apresentadas na Tabela 1. Ambos os grupos foram similares na distribuição de sexo e na estatura. Houve diferenças estatísticas em relação ao peso, ao IMC, às circunferências cervical e abdominal com valores maiores no grupo Obesos. Em relação à composição corporal, houve uma porcentagem maior de conteúdo de água corporal e massa magra no grupo Magros e maior massa gorda pela bioimpedância no grupo Obesos. Adicionalmente, também houve diferenças em relação à porcentagem de gordura corporal pelo DXA, com porcentagem maior no grupo Obesos. Por outro lado, não encontramos diferença no conteúdo mineral ósseo entre os 2 grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Características antropométricas do grupo de adolescentes obesos e magros

	Obesos (n=20)	Magros (n=10)	<i>p</i>
Sexo (M/F)	10/10	5/5	1
Idade (anos)	14 [13-15,75]	15 [14-16,25]	0,053
Peso (kg)	100,1±20,3	54,4±5,3	<0,001
Estatura (m)	1,67±0,08	1,65±0,6	0,760
IMC (kg/m ²)	35,9±6,2	19,9±1,8	<0,001
CC (cm)	38,3±3,6	31,9±1,8	<0,001
CA (cm)	107,9 [100-114,5]	67,5 [66,4-73,7]	<0,001
Água corporal (% -BIA)	45,4±3,8	56,5±4,6	<0,001
Massa gorda (% -BIA)	38±5,2	22,9±6,3	<0,001
Massa magra (% - BIA)	62±5,2	77,1±6,3	<0,001
Cont. mineral ósseo (g DXA)	2087,9±328,5	2019,1±295,4	0,690
Gordura (% - DXA)	39,9±4,9	22,9±8,1	<0,001

Dados paramétricos apresentados em média±DP. Dados não paramétricos apresentados em mediana e intervalo interquartilico. IMC = índice de massa corporal; CC = circunferência cervical; CA= circunferência abdominal; BIA= bioimpedância; DXA= densitometria por emissão de raios x de dupla energia.

Apresentamos na Tabela 2 dados relativos aos fatores de risco cardiovascular nos grupos Obesos e Magros. Houve diferença estatística em relação aos níveis pressóricos, aos triglicérides, ao LDL-c, ao não HDL e ao colesterol total (Tabela 2). Não houve diferença estatística no HDL-c, provavelmente devido ao fato de ambos os grupos possuírem adolescentes sedentários, assim como também não houve diferença na glicemia. O grupo Obesos apresentou níveis mais elevado tanto na pressão arterial sistólica como diastólica, bem como nos níveis de triglicérides, LDL-c, não HDL e colesterol total (Tabela 2).

Tabela 2. Fatores de risco cardiovascular no grupo de adolescentes obesos e magros.

	Obesos (n=20)	Magros (n=10)	<i>p</i>
PAS (mmHg)	120 [110-127,5]	110 [100-110]	0,001*
PAD (mmHg)	75 [70-80]	65 [60-70]	0,005*
Glicemia (mg/mL)	84,9±5,4	89,3 ±7,2	0,140
Triglicérides (mg/dL)	120,5±48,3	71,1±28,8	0,020
HDL-c (mg/dL)	41,2±7,7	48,4 ±10,7	0,079
LDL-c (mg/dL)	97,5±25,7	69,9±22,2	0,015
nHDL-c (mg/dL)	121,5±27,5	83,2±26,2	0,004
Colesterol total (mg/dL)	162,7±28,7	132,5±24,1	0,016

Dados paramétricos apresentados como média±DP. Dados não paramétricos representados em mediana e intervalo interquartilico. *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, 35% apresentaram SMet, sendo que 1 dos 20 sujeitos do grupo Obesos não possui análise metabólica. No grupo Magros, não houve nenhum indivíduo que preencheu os critérios de SMet. Em relação a SAOS, 86,6% do grupo Obesos apresentaram algum grau de SAOS, sendo que o estudo polissonográfico foi realizado em 15 sujeitos do grupo Obesos. No grupo Magros, 5 dos 10 voluntários apresentaram algum grau de SAOS. Em relação a saturação mínima de oxigênio atingida durante a polissonografia, um índice menor foi obtido do grupo Obesos (Tabela 3).

Tabela 3. SMet, SAOS e saturação mínima de oxigênio

	Obesos (n= 20)	Magros n= 10	<i>p</i>
SMet (%)	7/20 (35%)	0/10	<0,001*
SAOS (%)	13/15 (86,6%)	5/10 (50%)	0,572*
Sat min O ₂ (%)	88 [81,7-90]	92,5 [88,5-93]	0,026**

*Realizado teste do qui-quadrado. **Realizado teste não paramétrico Mann-Whitney. SMet: Síndrome metabólica; SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono; Sat min O₂: saturação mínima de oxigênio obtida durante a realização da polissonografia.

Em relação à presença de risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2, só foi possível a dosagem de hemoglobina glicada, a qual apresentou níveis normais (<5,7%) no grupo Obesos. Em relação à função tireoidiana, não houve diferença entre os 2 grupos, ambos com parâmetros normais.

Tabela 4. Hemoglobina glicada e função tireoidiana

	Obesos (n=20)	Magros (n=10)	<i>p</i>
A1C (%)	5,31±0,28	-	-
T4livre (ng/dL)	0,96±0,09	1,01±0,35	0,811
TSH (uIU/mL)	2,40±1,37	2,17±1,58	0,883

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

Abaixo seguem gráficos de desfechos estudados em relação à reatividade vascular, SAOS (IAH) e a capacidade funcional dos adolescentes. Não houve diferenças estatísticas entre os 2 grupos em relação à RHI (Figura 9), à capacidade funcional dos adolescentes (Figura 10) e ao IAH (Figura 11). No entanto, em relação ao DMF (Figura 12) houve diferença estatística, demonstrando uma piora na reatividade vascular de grandes artérias no grupo Obesos. Foram realizadas a pesquisa de DMF em 20 adolescentes do grupo Obesos e 10 Magros, mas 1 exame não apresentou registro adequado para análise e 1 adolescente apresentou bifurcação da artéria braquial, o que prejudica a leitura do exame.

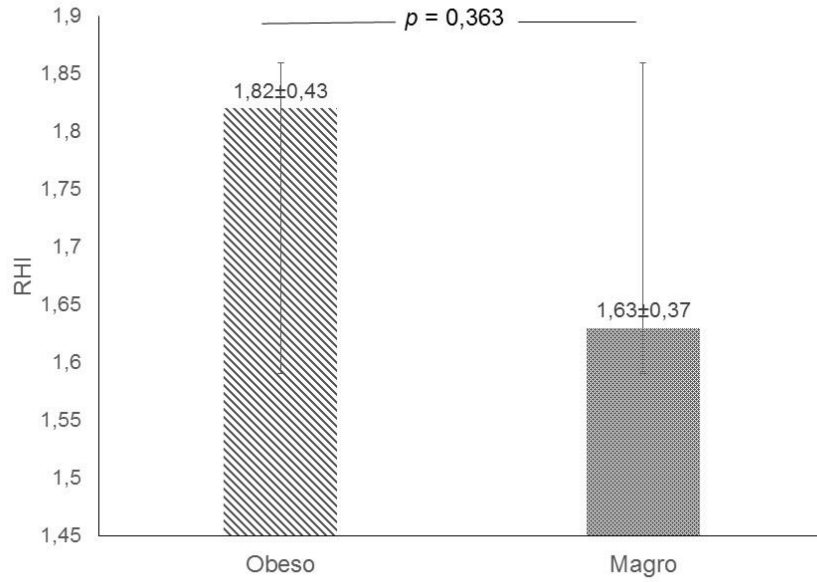


Figura 9. Índice de hiperemia reativa (RHI, EndoPAT®).

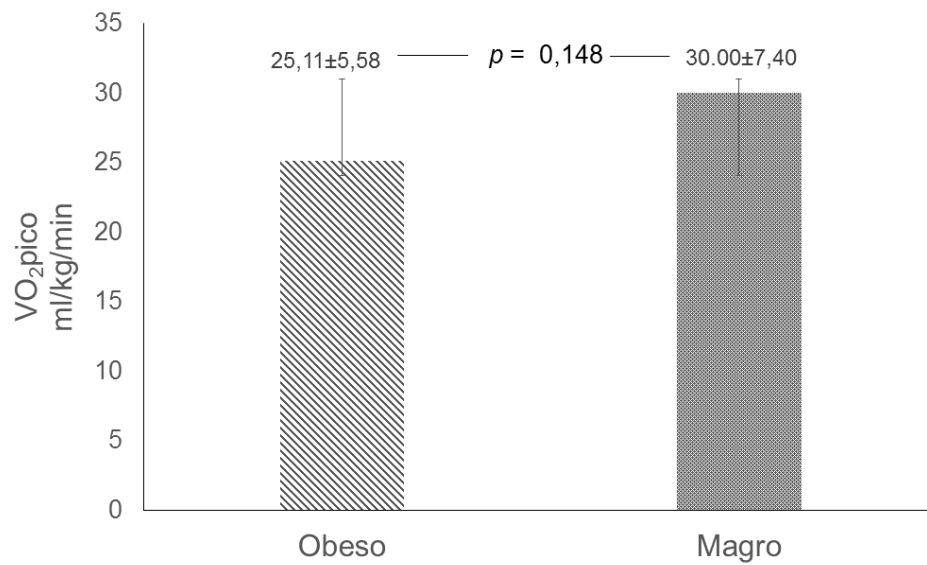


Figura 10. Capacidade funcional (VO₂pico) dos adolescentes.

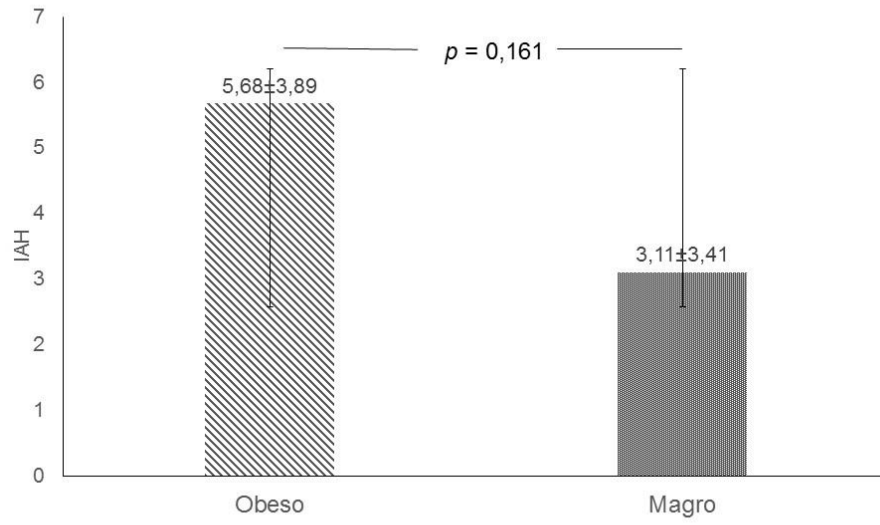


Figura 11. Índice de apneia-hipopneia (IAH) pela polissonografia.

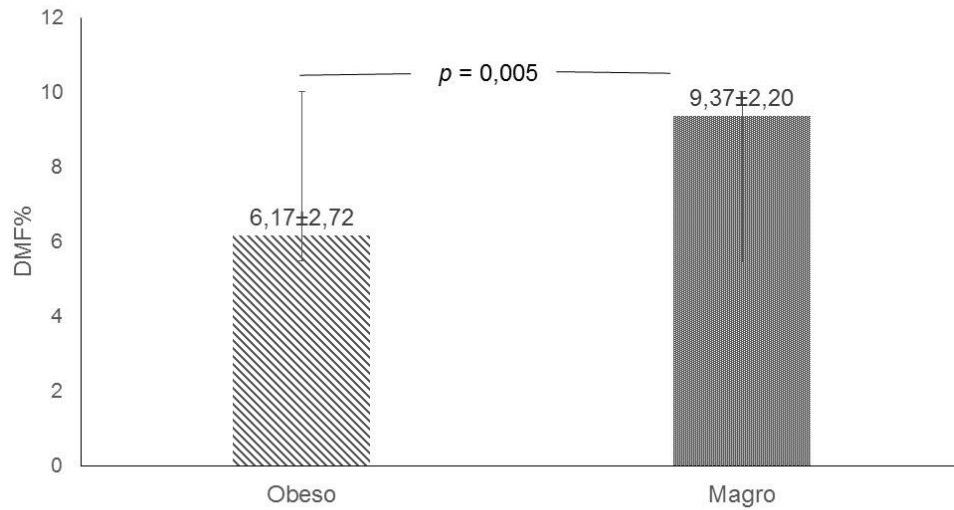


Figura 12. Dilatação mediada pelo fluxo (DMF%).

Foram encontradas correlações entre o DMF e circunferência abdominal (CA, Figura 13), obtendo-se um r de -0,506 e um $p=0,006$ e entre DMF e pressão arterial sistólica (PAS, Figura 14); e obtivemos um r de -0,493 e um $p=0,008$.

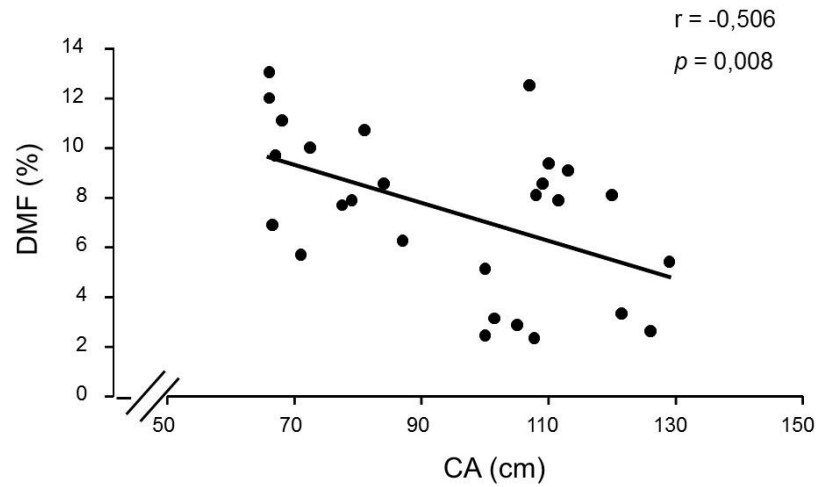


Figura 13. Correlação entre a DMF e a CA.

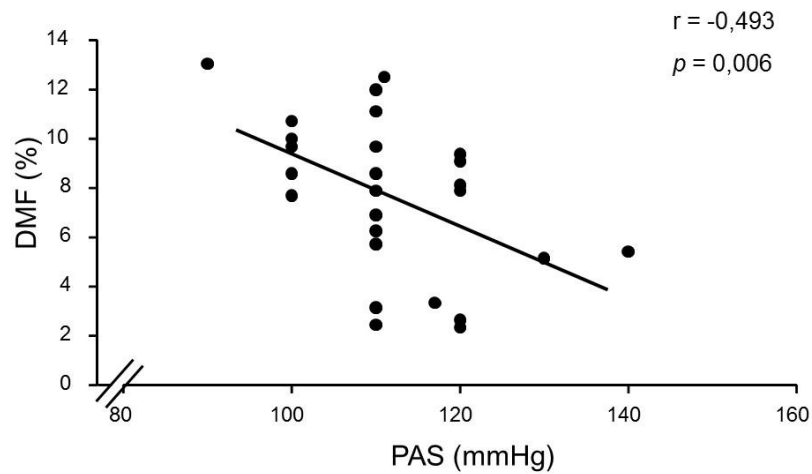


Figura 14. Correlação entre a DMF e a PAS.

5. DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo é que adolescentes obesos apresentam disfunção endotelial, observado pela diminuição da reatividade vascular. Pelo resultado da análise de correlação, podemos sugerir que a CA e os níveis da PAS podem ser preditores desta disfunção. Como já foi mencionado, a obesidade e a SMet aumentam o risco de disfunção endotelial. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) também colabora para essa piora. No entanto, apesar da alta prevalência de SAOS no grupo obeso, não houve diferença na presença de SAOS e na média do IAH entre os grupos estudados. Logo não foi possível imputar à obesidade e à SMet a presença de SAOS.

Nossa hipótese testada e confirmada é que: 1) Adolescentes obesos apresentam disfunção endotelial; e 2) É provável que a presença de SMet potencializou esse achado, já que 35% dos pacientes obesos da nossa amostra apresentavam SMet. Como não houve diferenças das médias do IAH em ambos os grupos, podemos sugerir que, na faixa etária adolescente, outros fatores, como rinite alérgica e hipertrofia de adenoamígdala, podem colaborar para a presença de SAOS. Tais achados foram encontrados em outros estudos que corroboram que, embora na população adulta tenha como fatores de risco para SAOS pertencer ao sexo masculino e a obesidade, na infância e na adolescência há outros fatores como rinite, asma, hipertrofia adenoamigdaliana e sinusite (59).

A presença da aterosclerose e suas manifestações clínicas de doença cardiovascular (DCV) têm a sua origem na infância. A detecção precoce do risco aumentado da DCV é de suma importância para a sua prevenção, sendo necessária a procura por métodos diagnósticos adequados. Sabe-se que a disfunção endotelial é considerada um sinal precoce da aterosclerose e está presente em crianças que possuem fatores de risco para DCV, sendo que ela é reversível após intervenções que diminuam o risco cardiovascular. A DMF com hiperemia reativa é um método não invasivo que avalia a vasodilatação endotélio-dependente mediada pelo NO, sendo um método diagnóstico adequado para a faixa etária estudada (60).

Uma metanálise identificou que a porcentagem de DMF diminuída em 1% aumenta em 13% o risco futuro de eventos cardiovasculares (4). Há evidências que crianças e adolescentes obesos têm uma complacência e distensibilidade vasculares menores do que

seus pares magros. (4). Essa menor complacência e distensibilidade menores nas artérias de condução poderiam explicar os níveis pressóricos mais altos encontrados no grupo Obesos.

A DMF é considerada um exame preditivo de eventos cardiovasculares tanto em indivíduos assintomáticos como naqueles com doenças cardiovasculares estabelecidas (36). Um estudo em adultos verificou uma dilatação de $9,4\% \pm 4,7\%$ (61). Uma metanálise analisada por Dias e cols (4) identificou uma dilatação mediada pelo fluxo de $6,0\% \pm 0,69\%$ em adolescentes obesos, frente uma dilatação de $12,32\% \pm 3,14\%$ nos seus pares magros (4).

No presente estudo foi encontrada uma diferença estatística na reatividade vascular de adolescentes obesos vs. magros ($6,17 \pm 2,72\%$ e $9,37 \pm 2,20\%$, respectivamente). Esse método de avaliação tem sua importância referente ao fato de ser uma medida indireta da biodisponibilidade do óxido nítrico (32) já que simula um ambiente isquêmico para posteriormente desencadear uma vasodilatação. De fato, a oclusão do vaso leva à liberação de adenosina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), íons hidrogênio (H^+), entre outras substâncias, com intuito de restabelecer a perfusão sanguínea através da dilatação da microcirculação. Neste método, ao desinsuflar o manguito, há o restabelecimento da circulação com aumento do aporte de sangue à região isquêmica, causando uma “hiperemia reativa”. A força de cisalhamento provocada pelo aumento do fluxo sanguíneo e de sua velocidade levará à liberação de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio, como o NO, através da ativação da enzima (eNOS), levando ao relaxamento da musculatura lisa vascular e consequente aumento do diâmetro arterial. Uma menor capacidade de relaxamento remete a disfunção endotelial (32).

Sabe-se que o tempo onde ocorre a máxima vasodilatação é influenciado pela idade do paciente, podendo variar de 40 a 120 segundos na faixa etária pediátrica e adolescente (58). Em relação ao gênero, pode ocorrer uma vasodilatação menor em meninos do que em meninas e há variação da função endotelial durante o ciclo menstrual (58).

Bruyndonckx e cols (58) identificaram em sua revisão 2 artigos onde os pesquisadores não encontraram disfunção endotelial em crianças obesas. No entanto, eles afirmam que vários grupos de pesquisa encontraram um comprometimento da função endotelial nesse grupo etário através da DMF (58). No presente estudo encontramos uma

diferença estatística importante entre os grupos. Alguns aspectos no presente trabalho precisam ser ressaltados: 1) A pesquisa de DMF e hiperemia reativa foi realizada por um único examinador, fato de suma importância por ser examinador-dependente. 2) Todos os adolescentes foram estadiados em relação ao seu desenvolvimento puberal por um único examinador, sendo aceitos no projeto os pós púberes (Tanner 4). Dessa forma, evitamos o viés que poderia ocorrer devido as modificações da composição corporal característica da puberdade em seus estágios iniciais.

O EndoPat[®] foi avaliado por Radke e cols (62) em relação ao estadiamento puberal e foi observado um RHI menor nos impúberes, com uma melhora nos estágios tardios da puberdade (Tanner IV-V), com um índice que evoluiu de 1,11 para 1,70. O corte para adultos é de 1,35, isto é, abaixo desse valor é possível identificar aqueles indivíduos com disfunção endotelial na microcirculação (62). É uma técnica que, a princípio, foi desenvolvida para ser examinador-independente. Sabe-se que, pela localização do manguito a ser insuflado, a vasodilatação da microcirculação obtida não é totalmente dependente do óxido nítrico. Portanto, como já foi dito, o EndoPAT[®] mede a função endotelial da microcirculação, enquanto que a DMF avalia a função endotelial das artérias de condutância. É possível que os resultados comparativamente sejam discrepantes, porém complementares, já que avaliam sistemas diferentes (58). Nos adolescentes avaliados neste estudo, não houve diferença nessa medida entre os adolescentes obesos e magros, portanto não conseguimos identificar complementaridade entre o EndoPAT[®] e a DMF.

Outro fator relevante no estudo foi a correlação entre a reatividade vascular e a CA. Como visto anteriormente, o aumento da CA é um preditor de risco CV (5, 6), nomeando de Síndrome da Adiposidade Visceral (5,6). Com o aumento da adiposidade visceral, há aumento de uma gordura mais patogênica e piora da reatividade vascular. Como já foi dito, a distribuição de gordura é um fator preditor para hipertensão arterial, maior do que o aumento generalizado de gordura em si e o sistema nervoso simpático parece relacionar-se com diferentes componentes da síndrome da adiposidade visceral, gerando um real aumento da atividade simpática (6) e um risco aumentado de hipertensão arterial nestes pacientes.

A polissonografia é considerada o exame padrão ouro para o diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono, entre os quais temos a SAOS (63). A SAOS pode ser

classificada em leve, moderada e grave (37). Para classificá-la dessa forma utilizamos o índice de apneia-hipopneia obtido na polissonografia. Marcus e cols (64) consideram como leve um índice de apneia-hipopneia < 5 . A American Academy of Sleep Medicine - AASM manual for Scoring of Sleep and Associated Events (65) considera que este critério pode ser utilizado até 13 anos de idade. Dos 13 aos 18 anos pode-se optar por valores pediátricos ou por valores para adultos (65). Ainda não há um consenso sobre os critérios para diagnósticos da SAOS na infância. No entanto, um recente estudo de Bhushan e cols, 2015 (41) identificou como anormal o índice de apneia-hipopneia superior a um evento por hora.

No presente estudo, estendeu-se até os 18 anos os critérios utilizados até 13 anos, de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine - AASM manual for Scoring of Sleep and Associated Events* (65).

Apesar de não haver diferença entre os 2 grupos estudados em relação ao IAH, houve uma prevalência de 86,66% de SAOS e uma prevalência de 35% de SMet no grupo Obeso. A presença de SAOS e de SMet pode ter sido uma associação que colaborou para o aumento dos níveis pressóricos neste grupo. Tal fato já foi observado por Trombetta e cols (14), em um estudo onde foi identificado uma atividade simpática maior e um prejuízo no controle do barorreflexo nestes pacientes com SAOS associados a SMet (14)

6. CONCLUSÃO

A obesidade na adolescência é um importante fator de risco para a disfunção endotelial, que é o início da placa de ateroma. A DMF com hiperemia reativa é um exame não invasivo que se mostrou eficaz no seu papel diagnóstico, corroborando dados da literatura. Pode-se afirmar que tanto a PAS e como a CA são preditores da disfunção endotelial. Comprovada a disfunção endotelial, medidas preventivas se fazem necessárias nestes indivíduos, estimulando a atividade física e optando por uma dieta mais saudável com vistas em reduzir a circunferência abdominal e a pressão arterial da população adolescente. No futuro, continuaremos o estudo tentando elucidar os mecanismos envolvidos nas alterações encontradas através de análises complementares, como análises hemodinâmicas e autonômicas nestes indivíduos.

7. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Ending Childhood Obesity. 2016;68
2. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(6):485-93
3. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pense/2015/>
4. Dias KA, Green DJ, Ingul CB, Pavey TG, Coombes JS. Exercise and Vascular Function in Child Obesity: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2015;136(3):e648–59
5. The IDF consensus definition of Metabolic Syndrome in children and adolescents. 2007
6. Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. *BioMed Central*; 2016;8(1):40
7. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):403-14.
8. Michel, Vanhoutte V and PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2006;291:H985–1002
9. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MUPB, Forjaz CLM, Barretto ACP, Villares SMF, and Negrão CE. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res*; 2001 34: 475–478
10. Bortolotto LA. Alterações das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias no diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):176–84.
11. Kim OY, Paik JK, Lee JY, Lee S-H, Lee JH. Follow-ups of metabolic, inflammatory and oxidative stress markers, and brachial-ankle pulse wave velocity in middle-aged subjects without metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(5):382–8.
12. Tjonna AE, Rognmo O, Bye A, Stolen TO, Wisloff U. Time course of endothelial adaptation after acute and chronic exercise in patients with metabolic syndrome. *J Strength Cond Res*. 2011 Sep;25(9):2552-8

13. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res*. 2005 May 1;66(2):307-17.
14. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJNN, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;33(9):1193–9.
15. Galassi A1, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006 Oct;119(10):812-9
16. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension*. 2005;45(2):187–92.
17. Cominato L., Ybarra Marina, Obesidade: conceitos fisiopatológicos e abordagem terapêutica. In *Endocrinologia na prática pediátrica*, Ed Manole, 2016, 81-97
18. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
19. Saito MI, Silva, L.E.V., Leal, MM, Obesidade. In *Adolescência, Prevenção e Risco*, Ed. Atheneu, 2014, 357-370
20. Charakida M, Jones A, Falaschetti E, Khan T, Finer N, Sattar N, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes: A population study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;60(25):2643–50
21. Cristina D, Masquio L, Ganen ADP, Munhoz R, Sanches PDL, Corgosinho FC, et al. Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1540–50)
22. Dâmaso AR, De Piano A, Campos RMDS, Corgosinho FC, Siegfried W, Caranti DA, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: Effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and Neuroendocrine Regulation of Energy Balance. *Int J Endocrinol*
23. Low Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Impact Cardiovascular Biology. *Diabetes*. 2004;53(November):2735–40.
24. Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2016;174(5):R209-23.

25. Grant, Ryan W., and Vishwa Deep Dixit. "Adipose Tissue as an Immunological Organ." *Obesity* (Silver Spring, Md.) 23.3 (2015): 512–518.
26. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Review series Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793–801
27. Scherrer, U.; Randin, P.; Tappy, L.; Vollenweider, P.; Jequier, E.; Nicod, P. Body fat and sympathetic nerve activity in health subjects. *Circulation*, v.89, p.2634-40, 1994.
28. Hans-Rudolf Berthoud and Christopher Morrison, *The Brain, Appetite, and Obesity Annual Review of Psychology*, Vol. 59: 55-92
29. Mark, Allyn L. "Selective Leptin Resistance Revisited." *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 305.6 (2013): R566–R581
30. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms 1 – 3. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:456–60.
31. Urbina EM, Williams R V., Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, 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*. 2009;54(5):919–50.
32. Colombo, F.M.C, Costa-Hong, V., Katayama, K.Y., capítulo 16: Método de investigação da função endotelial em humanos. In *Endotélio e Doenças Cardiovasculares*, Ed. Atheneu, 2016.
33. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
34. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373–376.
35. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1986; 250: H1145–H1149.
36. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300(1):H2-12.
37. Muzumdar H., Arens, R. Physiological Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Childhood *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 188(3): 370–382

38. Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, Clapper DA, Chakravorty S, Arslanian SA. Relationships between obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatr*. 2013;160(5):732–5.
39. Johnson EO, Roth T. An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. 2006;29(9):1135–42.
40. Gileles-Hillel A, Alonso- Alvarez ML, Kheirandish-Gozal L, Peris E, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, et al. Inflammatory markers and obstructive sleep apnea in obese children: The NANOS study. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:9.
41. Bhushan B, Ayub B, Loghmanee DA, Billings KR. Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. Elsevier Ireland Ltd; 2015;79(12):2368–73.
42. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: Potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(3):682–91.
43. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_atendimento_adolescnte_menino.pdf
44. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_atendimento_adolescnte_menina.pdf
45. Leal, M.M., Silva, L.E.V. Crescimento e Desenvolvimento Puberal. In *Adolescência Prevenção e Risco*, Ed. Atheneu, 2014, 47-62.
46. Diagn M, Mentais SDET. Transtornos Depressivos - DSM - 5. Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais - Dsm - V. 2013. 948 p.
47. http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/marco_referencia_vigilancia_alimentar.pdf
48. FERNÁNDEZ J. R., et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439-44.
49. Coutinho CA, Longui CA, Monte O, Conde W, Kochi C. Measurement of neck circumference and its correlation with body composition in a sample of students in Sao Paulo, Brazil. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(3):179–86.
50. http://dab.saude.gov.br/docs/publicacoes/cadernos_ab/abacad15.pdf

51. Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents;. SB de CB de HB de. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2007;89(3):e24–79.
52. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol. 2007;89(3):e24–79.
53. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results: I. reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA. 1984;251(3):351-64..
54. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. SLEEP 22(5):667-689. 1999
55. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications;2007
56. Neder JA NL. Teste de exercício cardiopulmonar. J Pneumol. 2002;28(3):S166-206.
57. Neder JA NL, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. Eur Respir J. 1999;14(6):1304-13.
58. Bruyndonckx L, Hoymans VY, Craenenbroeck AH Van, Vissers DK, Vrints CJ, Ramet J, et al. Review Article Assessment of Endothelial Dysfunction in Childhood Obesity and Clinical Use. 2013;2013
59. Redline S, Tishler P V, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. 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 . Red-. Am J Respir Crit Care Med. 1999;(4).
60. Hopkins ND, Dengel DR, Stratton G, Kelly AS, Steinberger J, Zavala H, et al. Age and sex relationship with flow-mediated dilation in healthy children and adolescents. 2015;(9):926–33.
61. Wilk G, Osmenda G, Matusik P, Nowakowski D, Jasiewicz-Honkisz B, Ignacak A, et al. Endothelial function assessment in atherosclerosis: Comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(9):443–52.

62. Radtke T., Khattab K., Eser P., Kriemler S., Saner H., Wilhelm M. Puberty and microvascular function in healthy children and adolescents. *Journal of Pediatrics*. 2012; 161 (5), pp. 887-891.
63. Oliveira VNX, Teng AY. The Clinical Usefulness of Sleep Studies in Children. *Paediatr Respir Rev*. Elsevier Ltd; 2016; 17:53–6.
64. Marcus CL., Brooks LJ., Ward SD., Draper KA., Gozal D., Halbower AC., et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3): e714–55
65. R.B. Berry, R. Budhiraja, D.J. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, V.K. Kapur, et al., American Academy of Sleep Medicine, 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, *J. Clin. Sleep Med*. 8 (2012) 597–619

8. ANEXOS

ANEXO 1: Parecer consubstanciado e aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho – UNINOVE.

	UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO - UNINOVE	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Inflamação, Desbalanço Autonômico e Disfunção 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 a 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: VERQUEIRO nº 239249 Bairro: LIBERDADE UF: SP Município: SÃO PAULO Telefone: (11)3385-9197		
CEP: 01.504-001		
E-mail: comitedeetica@uninove.br		

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. * 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:

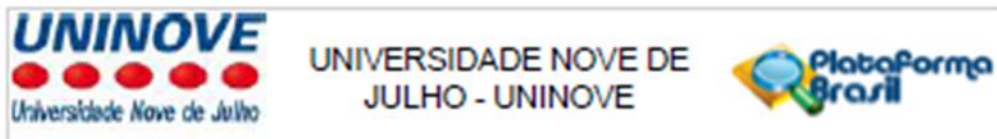
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Página 03 de 03

ANEXO 2: 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 físico 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 triglicídeos, 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 cardiorpulmonar:** 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 raios 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 235/240 – 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 Husid

- Profª Dra. Ivani Credidio Trombetta
CARGO/FUNÇÃO: Profª/ Docente do programa de Pós Graduação em Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE); e Profª Educação Física da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício InCor - HC FMUSP
Contato: tel: (11) 3385-9241/3385-9156

- Aluna: Maria Fernanda Husid
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.

15. 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

Página 4 de 4

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 3: Termo de assentimento

1

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 transmitir 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 torções e palpitações, porém todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais especializados para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.
- **Dilatação medida 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 enfiado.
- **Densitometria por emissão de raios x de dupla energia (DEXA):** Você será colocado numa maca e um aparelho parecido com o de raios X (radiação muito baixa, como a do raio) 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 Husold

- **Profª Dra. Ivani Credidio Trombetta**

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

Contato: tel: (11) 3385-8241/3385-9156

- **Aluna: Dra. Maria Fernanda Husold**

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

Contato: tel: (11) 3385-8241/3385-9156



São Paulo, de de 20____.

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO 4: Pranchas de estadiamento puberal - meninas (Tanner)



ANEXO 5: Pranchas de estadiamento puberal – meninos (Tanner)

ESTÁGIOS DE MATURAÇÃO SEXUAL PRANCHAS DE TANNER

Estágios de desenvolvimento da genitália



Estágio 1
Genitália pré-puberal
ou infantil.



Estágio 2
Aparece um alinhamento
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
Aparentemente de maior
quantidade de pelos,
mais escuros e mais
espessos, e
discretamente
encanecidos,
com distribuição em toda a
região pubiana. (P3)



Estágio 4
Pelos escuros,
espessos,
encanecidos, 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)



Secretaria de
Atenção à Saúde

Ministério
da Saúde

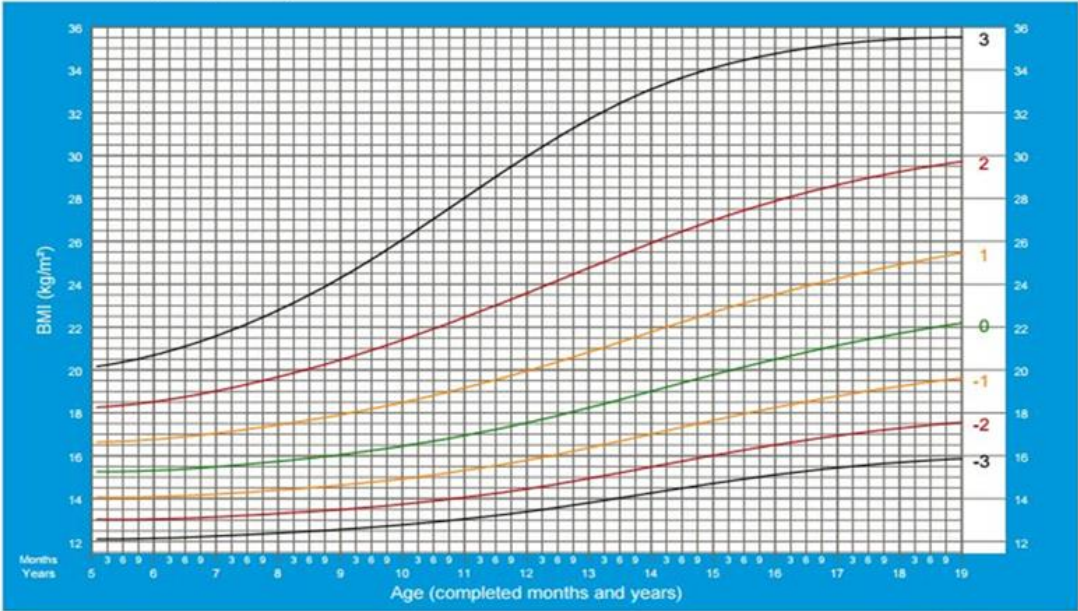




ANEXO 7: Curva de índice de massa corporal (meninos)

BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference