Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Ingrid Bárbara Ferreira Dias

Efeito dos exercícios resistidos sobre a função endotelial, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, modulação autonômica, biomarcadores inflamatórios, composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos

Rio de Janeiro
2013

Ingrid Bárbara Ferreira Dias

Efeito dos exercícios resistidos sobre a função endotelial, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, modulação autonômica, biomarcadores inflamatórios, composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar

Coorientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Veras Farinatti

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

D541 Dias, Ingrid Bárbara Ferreira.
Efeito dos exercícios resistidos sobre a função endotelial, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, modulação autonômica, biomarcadores inflamatórios, composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos / Ingrid Bárbara Ferreira Dias. – 2013.
151 f.

Orientador: Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar.
Coorientador: Paulo de Tarso Veras Farinatti.
Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Obesidade na adolescência – Teses. 2. Exercícios físicos – Aspectos físicos – Teses. 3. Sistema cardiovascular – Doenças – Teses. I. Aguiar, Luiz Guilherme Kraemer de. II. Farinatti, Paulo de Tarso Veras. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV Título.

CDU 616-056.52

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Ingrid Bárbara Ferreira Dias

Efeito dos exercícios resistidos sobre a função endotelial, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, modulação autonômica, biomarcadores inflamatórios, composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

Aprovada em 30 de março de 2013.

Banca Examinadora:

_____
Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____
Prof. Dr. Nivaldo Ribeiro Villela
Departamento de Cirurgia - UERJ

_____
Prof. Dr. Walace David Monteiro
Instituto de Educação Física - UERJ

_____
Prof. Dr. Humberto Lameira Miranda
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

_____
Prof. Dr. Pedro Paulo da Silva Soares
Universidade Federal Fluminense - UFF

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Nelson Dias e Ilda Clara, e à minha irmã Isis Bárbara.

Por toda força, dedicação e amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar pela imensa ajuda, paciência, compromisso, ensinamentos e principalmente pela orientação tão presente durante todo o Doutorado.

À professora Dra. Eliete Bouskela por abrir as portas do laboratório Biovasc, pelas inúmeras oportunidades e pelo exemplo de dedicação acadêmica.

Ao professor Dr. Paulo Farinatti por abrir as portas do laboratório Labsau para o desenvolvimento desta tese, pela orientação e toda contribuição durante o Doutorado.

Aos alunos de iniciação científica Erick Balthazar e Diogo Manhanini pela amizade e imensa dedicação durante o projeto, sem vocês não seria possível!

Aos amigos e colegas de pesquisa Priscila Maranhão (em especial), Belmiro Freitas de Salles, Roberto Simão, Maria das Graças de Souza, Lúcia Henriques, Diogo Panazzollo, Caroline Buss, Fernanda Barja, Maria Aparecida Faria de Oliveira, Eliza Cândida, Felipe Amorim, Fabrício Vasconcelos, Cristiano Queiroz e Lívia Loureiro que contribuíram imensamente para elaboração e conclusão deste projeto.

À professora Verônica Morandi e aos alunos Marcela Ferreira Marques e Bruno Diaz Paredes pela colaboração nas análises das células endoteliais circulantes.

Aos voluntários, pela participação e disponibilidade.

A todos os membros dos laboratórios Biovasc e Labsau que contribuíram indiretamente para conclusão deste projeto.

Aos professores componentes da banca examinadora: Professor Dr. Walace David Monteiro, Professor Dr. Nivaldo Ribeiro Villela, Professora Dra. Flávia Lucia Conceição e Professor Dr. Pedro Paulo da Silva Soares pela contribuição e disponibilidade para avaliação deste projeto.

À FAPERJ, pelo suporte financeiro e por tornar possível este projeto.

À minha família por estar sempre presente.

Ao Dr. Sérgio Henrique, à Dra. Maria Luíza e aos amigos Júlio e Fátima pela imensa dedicação, atenção e ensinamentos.

Aos amigos Sara Diniz, Hosana Ribeiro, Vera Lúcia, Enilson Venâncio e Marcelo Colaço por todos os anos de amizade e cumplicidade.

Ao meu namorado Vinícius Ferreira pelo incentivo, companheirismo, compreensão e por me fazer muito feliz.

RESUMO

DIAS, Ingrid Bárbara Ferreira. *Efeito dos exercícios resistidos sobre a função endotelial, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, modulação autonômica, biomarcadores inflamatórios, composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos*. 2013. 151 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

Introdução - O exercício aeróbio é considerado uma ferramenta eficaz na redução de fatores de risco cardiometabólico e na melhora da qualidade de vida em adolescentes obesos. No entanto, os benefícios de um programa exclusivo com exercícios resistidos (ER) ainda não foram estabelecidos nesta população. *Objetivo* - Avaliar o efeito de um programa exclusivo com ER sobre a função endotelial, parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, modulação autonômica, biomarcadores inflamatórios, composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos. *Materiais e Métodos* - Quarenta adolescentes participaram do estudo e foram divididos em dois grupos de acordo com o nível de adiposidade: grupo controle (C, n = 20; 13 meninos e 7 meninas) e grupo obeso (Ob; n=24; 7 meninos e 17 meninas). O grupo Ob foi submetido a um programa de ER, três vezes por semana, durante três meses. A função endotelial, o perfil metabólico e hemodinâmico, a modulação autonômica, os biomarcadores inflamatórios, a composição corporal e o condicionamento físico foram avaliados antes e ao final da intervenção. Na investigação de nossa hipótese utilizamos: laser-Doppler fluxometria, análises bioquímicas e de células endoteliais circulantes, monitorização da pressão arterial ambulatorial, variabilidade da frequência cardíaca (Polar), densitometria com dupla emissão de raios X, análise de força muscular em aparelho isocinético e teste cardiopulmonar de exercício submáximo em cicloergômetro. *Resultados* - Após três meses de intervenção exclusiva com ER observamos uma melhora na vasodilatação endotélio-dependente ($P<0,05$) e uma redução na pressão arterial sistólica ($P<0,01$), diastólica ($P<0,01$) e média ($P<0,01$), independentes de alterações no peso corporal. Adicionalmente, também observamos redução na frequência cardíaca (FC) de repouso ($P<0,01$), aumento na variabilidade da FC ($P<0,01$) e na atividade parasimpática ($P<0,05$). Observamos também redução na circunferência da cintura ($P<0,001$), na relação cintura/quadril ($P<0,001$), no percentual de gordura total ($P<0,01$), troncular ($P<0,01$) e de distribuição andróide ($P<0,01$). Os níveis de fibrinogênio ($P<0,05$), endotelina-1($P<0,05$) e de insulina ($P<0,01$), e o índice HOMA-IR ($P<0,05$) foram menores após intervenção. Após a intervenção proposta houve redução na incidência de síndrome metabólica (16,6 vs. 0%) nos adolescentes obesos. Além disso, os estes adolescentes aumentaram a força muscular ($P<0,05$) e reduziram o consumo de oxigênio, a produção de gás carbônico, a ventilação e o dispêndio energético ($P <0,01$) durante o teste cardiopulmonar de exercício submáximo. *Conclusões* - Um treinamento exclusivo com ER resultou em benefícios cardiovasculares, metabólicos e na composição corporal e condicionamento físico de adolescentes obesos, independente de alterações no peso corporal. Nossos resultados sugerem que a prática de ER foi capaz de reduzir fatores de risco cardiovascular em adolescentes com obesidade.

Palavras-chave: Exercícios resistidos. Obesidade. Adolescentes. Risco cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction - Aerobic exercise is considered an effective tool able to reduce cardiometabolic risk factors and to improve quality of life on obese adolescents. However the benefits of an exclusive resistance exercise (RE) program is not already established in this population. *Objective* - To analyze the effects of RE on endothelial function, hemodynamic and metabolic profiles, autonomic modulation, inflammatory biomarkers, body composition and physical fitness on obese adolescents. *Methods* - **F**orty-four adolescents participate in this study and were assigned in two groups according to adiposity degree: control (C, n=20; 13 boys and 7 girls) and obese groups (Ob, n=24; 7 boys and 17 girls). The Ob group performed a RE program, three times per week for three months. Endothelial function, autonomic modulation, metabolic and hemodynamic profile, inflammatory biomarkers, body composition and physical fitness were evaluated before and after the intervention. To investigate our hypothesis we used: laser-Doppler flowmetry, endothelial circulating cells and biochemical analysis, ambulatory blood pressure monitoring, heart rate (HR) variability (Polar), dual-energy X-ray absorptiometry, muscle strength analysis by isokinetic machine and submaximal cardiopulmonary exercise test on a cycle ergometer. *Results* - After three months of an exclusive RE program we noticed an improvement on endothelium-dependent vasodilation ($P<0.05$) and reduction on systolic ($P<0.01$), diastolic ($P<0.01$) and mean ($P<0.01$) blood pressures, independent of changes on body weight. Additionally, we observed a reduction in HR at rest ($P<0.01$) and an increase in HR variability ($P<0.01$), and in parasympathetic activity ($P<0.05$). We also noticed a reduction in waist circumference ($P <0.001$), waist-to-hip ratio ($P <0.001$) percentage of total fat ($P <0.01$), trunk ($P <0.01$) and android distribution ($P <0.01$). Fibrinogen ($P <0.05$), endothelin-1 ($P <0.05$) and insulin levels ($P <0.01$), and HOMA-IR index ($P <0.05$) were lower after the intervention. After the proposed intervention the incidence of metabolic syndrome (16.6 vs. 0%) decreased on obese adolescents. Moreover, these adolescents increased muscle strength ($P <0.05$) and reduced oxygen consumption, carbon dioxide production, ventilation and energy expenditure ($P <0.01$) during submaximal cardiopulmonary exercise test. *Conclusions* - An exclusive RE program resulted in cardiovascular, metabolic benefits and also improved body composition and physical fitness on obese adolescents, independently of body weight changes. Our results suggest that three months of an exclusive RE program was able to reduce cardiovascular risk factors on obese adolescents.

Keywords: Resistance exercises. Obesity. Adolescents. Cardiovascular risk.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Recrutamento e etapas do estudo..... 41

Figura 2 - Laser-Doppler flowmetry..... 46

Figura 3 - Pacientes recrutados para o estudo..... 52

Figura 4 - Comparação do percentual de gordura total, troncular, andróide, massa de gordura e massa magra entre o grupo C e o grupo Ob..... 55

Figura 5 - Comparação dos níveis de leptina, adiponectina, IL-6 e ácidos graxos livres entre o grupo C e o grupo Ob..... 57

Figura 6 - Comparação do balanço simpatovagal, componente LF e componente HF entre o grupo C e o grupo Ob..... 58

Figura 7 - Comparação do VO_2 entre o grupo C e o grupo Ob..... 59

Figura 8 - Comparação do VCO_2 entre o grupo C e o grupo Ob..... 59

Figura 9 - Comparação da VE entre o grupo C e o grupo Ob..... 60

Figura 10 - Efeito de uma intervenção com ER na circunferência da cintura do grupo Ob..... 61

Figura 11 - Efeito de uma intervenção com ER nas PAs sistólica e diastólica casual do grupo Ob..... 62

Figura 12 - Efeito de uma intervenção com ER no percentual de gordura total, troncular e andróide do grupo Ob..... 64

Figura 13 - Efeito de uma intervenção com ER sobre a PA sistólica geral, de vigília e de sono no grupo Ob..... 65

Figura 14 - Efeito de uma intervenção com ER sobre a PA diastólica geral, de vigília e de sono no grupo Ob..... 65

Figura 15 - Efeito de uma intervenção com ER sobre a PA média geral, de vigília e de sono, no grupo Ob..... 65

Figura 16 - Efeito de uma intervenção com ER sobre o componente cardíaco da vasomotricidade no grupo Ob..... 66

Figura 17 - Efeito de uma intervenção com ER sobre a vasodilatação endotélio-dependente e independente no grupo Ob..... 66

Figura 18 - Efeito de uma intervenção com ER sobre os níveis de ET-1 no grupo Ob..... 67

Figura 19 - Efeito de uma intervenção com ER na frequência cardíaca e intervalo RR no grupo Ob..... 68

Figura 20 - Efeito de uma intervenção com ER no componente simpático, parasimpático e balanço simpatovagal no grupo Ob..... 68

Figura 21 - Efeito de uma intervenção com ER no pico de torque dos movimentos de flexão e extensão do grupo Ob..... 69

Figura 22 - Efeito de uma intervenção com ER no VO_2 do grupo Ob..... 70

Figura 23 - Efeito de uma intervenção com ER no VCO_2 do grupo Ob..... 70

Figura 24 - Efeito de uma intervenção com ER na VE do grupo Ob..... 70

Figura 25 - Efeito de uma intervenção com ER no dispêndio energético total do grupo Ob..... 71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características da amostra estudada.....	53
Tabela 2 -	Características bioquímicas da amostra estudada.....	54
Tabela 3 -	Monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	56
Tabela 4 -	Características da amostra estudada após intervenção.....	61
Tabela 5 -	Características bioquímicas da amostra estudada após intervenção.....	63
Tabela 6 -	Biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Programa de treinamento..... 42

Quadro 2 - Teste cardiopulmonar de exercício submáximo..... 49

Quadro 3 - Protocolo para o teste de força muscular..... 50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ach -	Acetilcolina
AMPK -	Quinase da proteína ativada por AMP
ASP -	Proteína estimulante de acilação
CECs -	Células endoteliais circulantes
DCV -	Doenças cardiovasculares
DM2 -	Diabetes mellitus tipo 2
EA -	Exercícios aeróbios
e-NOS -	Enzima NO-sintase endotelial
ER -	Exercícios resistidos
ET-1 -	Endotelina-1
HDL-c -	Colesterol de alta densidade
IL-6 -	Interleucina-6
IMC -	Índice de massa corporal
LDF -	Laser-Doppler fluxometria cutânea
LDL-c -	Colesterol de baixa densidade
NPS -	Nitroprussiato de sódio
PA -	Pressão arterial
PCR -	Proteína C-reativa
R -	Quociente respiratório
RCQ -	Relação cintura/quadril
RM -	Repetições máximas
SNA -	Sistema nervoso autônomo
SNS -	Sistema nervoso simpático
TAV -	Tecido adiposo visceral
TG -	Triglicerídeos
TNF-α -	Fator de necrose tumoral-α
V_E -	Ventilação pulmonar
VCAM-1 -	Molécula de adesão vascular-1
VCO_2 -	Consumo de gás carbônico
VFC -	Variabilidade da frequência cardíaca
VO_2 -	Consumo de oxigênio
zIMC -	Escore-z do IMC

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	15
1	**OBJETIVOS**.....	35
1.1	**Objetivo primários**.....	35
1.2	**Objetivos secundários**.....	35
1.2.1	Objetivo secundário 1.....	35
1.2.2	Objetivo secundário 2.....	35
1.2.3	Objetivo secundário 3.....	36
1.2.4	Objetivo secundário 4.....	36
1.2.5	Objetivo secundário 5.....	36
1.2.6	Objetivo secundário 6.....	36
2	**HIPÓTESES**.....	37
3	**MATERIAIS E MÉTODOS**.....	38
3.1	**Universo e amostragem**.....	38
3.1.1	Critérios de inclusão.....	38
3.1.2	Critérios de exclusão.....	39
3.1.3	Amostra.....	39
3.1.4	Ética da pesquisa.....	40
3.1.5	Procedimentos de coleta de dados.....	40
3.1.6	Programa de exercícios resistidos.....	42
3.2	**Procedimentos metodológicos de avaliação**.....	43
3.2.1	Avaliação da pressão arterial casual.....	43
3.2.2	Monitorização ambulatorial da pressão arterial.....	43
3.2.3	Avaliação laboratorial.....	43
3.2.3.1	Análise dos biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres.....	44
3.2.3.2	Análise das células endoteliais circulantes.....	44

3.2.4 Laser-Doppler fluxometria cutânea (LDF) e iontoforese transdérmica de drogas vasoativas..... 45

3.2.5 Avaliação e análise da variabilidade da frequência cardíaca..... 47

3.2.6 Antropometria e composição corporal..... 47

3.2.7 Orientação nutricional..... 48

3.2.8 Teste cardiopulmonar de exercício submáximo..... 48

3.2.9 Teste de força muscular isocinético..... 49

3.2.10 Teste de força para dez repetições máximas (10RM)..... 50

3.2.11 Análise estatística..... 51

4 **RESULTADOS**..... 52

4.1 **Comparação entre os grupos**..... 53

4.1.1 Características da amostra estudada..... 53

4.1.2 Características bioquímicas da amostra estudada..... 54

4.1.3 Avaliação da composição corporal..... 55

4.1.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA 24h)..... 56

4.1.5 Reatividade microvascular e vasomotricidade..... 56

4.1.6 Biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres..... 57

4.1.7 Células endoteliais circulantes..... 57

4.1.8 Variabilidade da frequência cardíaca..... 58

4.1.9 Avaliação da força muscular..... 58

4.1.10 Teste cardiopulmonar de exercício submáximo 59

4.2 **Efeitos dos exercícios resistidos no grupo de adolescentes obesos**..... 60

4.2.1 Características da amostra estudada após intervenção..... 60

4.2.2 Características bioquímicas da amostra estudada após intervenção..... 63

4.2.3 Avaliação da composição corporal..... 63

4.2.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA 24h)..... 64

4.2.5 Laser doppler fluxometria cutânea (LDF) e iontoforese transdérmica de drogas vasoativas..... 66

4.2.6 Biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres..... 67
4.2.7 Variabilidade da frequência cardíaca..... 68
4.2.8 Avaliação da força muscular..... 69
4.2.9 Teste cardiopulmonar de exercício submáximo..... 69
4.3 **Correlação entre as diferenças clínico-laboratoriais, parâmetros hemodinâmicos e modulação autonômica observadas após intervenção**..... 71
5 **DISCUSSÃO**..... 72
6 **RESUMO DOS ACHADOS**..... 83
7 **CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS**..... 84
7.1 **Conclusões**..... 84
7.2 **Perspectivas futuras**..... 84
REFERÊNCIAS..... 85
APÊNDICE A - Artigo referente a este projeto de pesquisa..... 101
APÊNDICE B - Artigo referente ao tema deste projeto de pesquisa..... 124
APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em estudo clínico..... 147
ANEXO - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa..... 151

INTRODUÇÃO

Obesidade na adolescência e seu impacto metabólico e no sistema cardiovascular

A obesidade tem assumido proporções epidêmicas em vários países no mundo, incluindo o Brasil, no qual também tem sido considerada como grande um problema de saúde pública (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL, 2010). Dados epidemiológicos evidenciam um crescimento acelerado do sobrepeso e obesidade não só em adultos, como também em crianças e adolescentes (Dietz, 2001; Ebbeling et al., 2002). A tendência declinante do déficit de peso e o aumento contínuo do excesso de peso e da obesidade ocorrem na população de adolescentes em todas as regiões brasileiras (IBGE, 2008).

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada em 2008/2009 aponta que a prevalência de excesso de peso na população com idade entre de 10 a 19 anos, aumenta continuamente ao longo dos quatro últimos inquéritos (1974/1975, 1989, 2002/2003, 2008/2009). Nos últimos 34 anos de análise realizada pela POF (entre 1974 e 2009), a prevalência de excesso de peso nesta faixa etária aumentou em seis vezes no sexo masculino (de 3,7% para 21,7%) e em quase três vezes no feminino (de 7,6% para 19,4%). Paralelamente, a prevalência de obesidade nos dois sexos repete, com freqüências menores, a tendência ascendente descrita para o excesso de peso.

A alta prevalência da obesidade nessa faixa etária é preocupante, pois induz alterações metabólicas como a resistência à insulina e as dislipidemias, aumentando o risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) na vida adulta (The et al., 2010). Tem sido observada a presença de pelo menos um fator de risco para as DCV (hipertensão, dislipidemia ou hiperinsulinemia) em 60% das crianças e adolescentes com excesso de peso, sendo que 20% apresentam dois ou mais desses fatores de risco (Styne, 2001).

Na etiologia dessa doença encontram-se fatores, cujas origens podem estar vinculadas a características genéticas, nutricionais, endócrinas, hipotalâmicas, farmacológicas, ambientais e comportamentais (principalmente a inatividade física), que se inter-relacionam e se potencializam mutuamente. O excesso de gordura visceral acelera a mobilização dos ácidos graxos pelo sistema porta devido ao aumento de lipólise neste sítio (Godoy-Matos, 2005). A

elevada concentração de ácidos graxos livres no fígado e o excesso de gordura corporal estão associados à maior incidência de distúrbios metabólicos, hormonais, inflamatórios e cardiovasculares, como intolerância à glicose, dislipidemia, hiperinsulinemia, resistência à insulina (Abate e Garg, 1995) e estresse oxidativo, com redução crônica da disponibilidade do óxido nítrico (Rutkowski et al., 2009). Todos estes em conjunto implicarão em maior acometimento do sistema cardiovascular e impacto negativo sobre os órgãos-alvo, particularmente sobre o eixo cárdio-renal (Rosa et al., 2005).

Num estudo proposto por Yoshinaga e colaboradores (2010) os autores demonstraram que a obesidade abdominal teve um efeito deletério sobre fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial, triglicerídeos (TG) e colesterol de alta densidade (HDL-c), marcadores pró-inflamatórios (leptina e proteína C-reativa), e antiinflamatórios (adiponectina). Dessa forma, torna-se extremamente importante determinar a presença ou ausência de fatores de risco associados à DCV, como a obesidade abdominal, antes e/ou durante a adolescência, assim como a prevenção primária de todos os fatores de risco cardiovasculares é necessária nesta população de adolescentes em geral.

Esses fatores induzem a disfunção endotelial, definida como uma alteração do relaxamento vascular por redução dos fatores vásculo-protetores do endotélio como o óxido nítrico, a prostaciclina, entre outros, também considerada um fator de risco cardiovascular, já demonstrado não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes (Meyers e Gokce, 2007).

Obesidade, microcirculação e disfunção endotelial

A microcirculação consiste em uma unidade morfológica e funcional do sistema cardiovascular, que inclui os capilares e as porções terminais das arteríolas e vênulas. A parede do capilar é formada por uma camada de células endoteliais envoltas por uma lâmina basal sem a camada muscular. Por este circuito, que comunica a arteríola à vênula, passa em condições basais 75% do débito cardíaco, que na pele é responsável pela termorregulação sistêmica. O restante do fluxo sangüíneo é encaminhado por outro circuito, o metabólico, cujos capilares são denominados nutricionais (Shore, 2000); (Irving et al., 2002). Desse modo, a microcirculação está adaptada, tanto anatômica quanto funcionalmente, às exigências metabólicas de cada tecido. A regulação local do fluxo sanguíneo microvascular é realizada

pelo endotélio através da liberação de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico, a prostaciclina, fator hiperpolarizante de relaxamento endotelial ainda não identificado, entre outras (Guyton e Hall, 2006).

O endotélio é uma camada única e contínua de células organizadas em forma de fuso, que separa o sangue da parede vascular e do interstício. O fluxo sanguíneo, com a sua força de cisalhamento, atua sobre as células endoteliais através de uma série de eventos que conduzem à produção de óxido nítrico, pela enzima NO-sintase endotelial (eNOS). Em condições fisiológicas, o endotélio é responsável pela manutenção do tônus vascular e da homeostase intravascular, conservando o fluxo sanguíneo laminar, preservando a fluidez da membrana plasmática, criando mecanismos anticoagulantes, inibindo a proliferação e migração celular e controlando a resposta inflamatória (Guyton e Hall, 2006).

A disfunção endotelial, do ponto de vista clínico e sob o enfoque da pesquisa clínica, é definida como uma alteração do relaxamento vascular por redução dos fatores vásculo-protetores do endotélio como o óxido nítrico, a prostaciclina, entre outros. A ativação endotelial com início da disfunção endotelial propicia um estado pré-constritor, pró-inflamatório e pró-coagulante, alterando a homeostase vascular com conseqüente formação de um estado pró-aterogênico e pró-trombótico. Esta ativação ocorre prcocemente na progressão da doença arterial, propiciando a observação de alterações disfuncionais na reatividade endotelial e microvascular antes de alterações estruturais em adultos, crianças e adolescentes (Hambrecht et al., 2003; Kraemer-Aguiar et al., 2008).

As alterações vasculares estão associadas ao excesso de peso, glicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina na fase jovem da vida. Em estudo realizado por Meyer e colaboradores (2006), os autores reportaram que anormalidades estruturais e funcionais já são evidentes em crianças obesas com idades entre 9-12 anos. Neste estudo também foi demonstrado um espessamento médio-intimal na carótida, manifestando-se como disfunção endotelial, bem como elevados níveis de marcadores de ativação endotelial. Além disso, tais achados sugeriram que a obesidade mórbida, hipertensão arterial, a inflamação subclínica e baixa aptidão física formaram um perfil de risco associado com o risco de aterosclerose precoce em crianças. Fang e colaboradores (2010) também demonstraram o início de um processo aterosclerótico em crianças e adolescentes obesos, apontando que esta tendência seria intensificada na presença da síndrome metabólica.

A obesidade em adultos, jovens e adolescentes está associada com a extensão e gravidade das lesões iniciais ateroscleróticas, indicando que essa doença, através de

mecanismos ainda não identificados, acelera a progressão da aterosclerose décadas antes que as manifestações clínicas tornem-se evidentes (McGill, Jr. et al., 2002). A disfunção endotelial, por sua vez, associa-se com diversos fatores de risco, incluindo resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipercolesterolemia, hipertensão arterial, envelhecimento, além da obesidade (Steinberg et al., 1996).

Recentemente, a identificação e quantificação das células endoteliais circulantes (CECs) no sangue venoso vêm ganhando espaço como uma importante e inovadora técnica para avaliação da lesão endotelial. Estas células oferecem a interação física entre sangue e tecidos circundantes, regulação de nutrientes e tráfego de componentes do sangue, participando em muitos eventos fisiológicos, como a homeostasia, inflamação, e angiogênese (Cines et al., 1998; Rodgers, 1998). As CECs são biomarcadores de dano, e quando observadas em altos níveis, podem relacionar-se ao dano endotelial. Sendo ainda capazes de predizer futuros eventos cardiovasculares em indivíduos com doença cardíaca, independentemente dos fatores de risco covencionais para DCV (Koc et al., 2005).

Além da enumeração das CECs, seu fenótipo também pode ser caracterizado pela quantificação da expressão de biomarcadores endoteliais, tais como a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1), para determinar se as CECs estão ativadas (Mutin et al., 1999). Ao avaliar as CECs e ativadas tem-se por finalidade a descrição da magnitude da ativação endotelial relacionada à obesidade em crianças e adolescentes, Kelly e colaboradores (2010) demonstraram que o número de CECs não variou de acordo com o índice de massa corporal (IMC), embora tenha sido maior no grupo com obesidade severa. No entanto, as CECs ativadas aumentaram diretamente com relação ao IMC. O número de CECs também foi correlacionado com a circunferência da cintura, pressão arterial (PA) sistólica e diastólica e TG. Enquanto as CECs ativadas foram correlacionadas continuamente com o IMC, circunferência da cintura, PA sitólica e inversamente com o HDL-c.

Obesidade, tecido adiposo visceral e marcadores inflamatórios

Atualmente, o tecido adiposo tem sido reconhecido como um órgão multifuncional, produtor e secretor de vários peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocitocinas, que estão envolvidas na inflamação e na resposta do sistema imune (Hauner, 2004). O adipócito

recebe a influência de diversos sinais, como a insulina, o cortisol e as catecolaminas, e em resposta, secreta uma grande variedade de substâncias que atuam tanto local como sistemicamente, participando da regulação de diversos processos como a função endotelial, aterogênese, sensibilidade à insulina e regulação do balanço energético (Giorgino et al., 2005; Matsuzawa, 1997; Mohamed-Ali et al., 1998). De acordo com sua localização, o adipócito apresenta características metabólicas diferentes, sendo que o excesso de gordura, principalmente localizado na região abdominal, apresenta maior risco para o desenvolvimento de DM2 e de DCV. Quando comparado à gordura corporal total, o tecido adiposo visceral (TAV) apresenta maior correlação com os TG, PA sistólica, PA diastólica, e está associado com a resistência insulínica e inflamação de baixo-grau (Nieves et al., 2003).

Na obesidade, as concentrações de várias adipocitocinas encontram-se elevadas e têm sido relacionadas à hipertensão arterial (angiotensinogênio), inibição da fibrinólise (inibidor do ativador de plasminogênio-1), resistência à insulina (fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-6 (IL-6) e resistina (Rasouli e Kern, 2008) e ao início ou progressão da lesão aterosclerótica [proteína C-reativa (PCR)] (Cook et al., 2000). De forma contrária, a adiponectina com propriedades antiinflamatórias e antiaterogênicas correlaciona-se inversamente com o IMC e percentual de tecido adiposo (Hotta et al., 2000; Okamoto et al., 2000; Olson et al., 2007; Ouchi et al., 1999). Na vasculatura, os níveis de adiponectina estão fortemente ligados à função endotelial (Goldstein e Scalia, 2004), à medida que altera os efeitos vasculares adversos das adipocitocinas, tais como o TNF-α.

De modo geral, o TAV, ou omental, é o mais metabolicamente ativo, ou seja, mais sensível à lipólise, via catecolaminas e β- adrenorreceptores, e mais resistente à ação da insulina, liberando maior concentração de ácidos graxos livres, diretamente na veia porta (Arner, 2003; Kelley et al., 2000). Além disso, o TAV secreta maiores concentrações de adipocitocinas ligadas a processos pró-inflamatórios como a angiotensina I, resistina, inibidor do ativador de plasminogênio-1, PCR, IL-6, seguido do tecido adiposo subcutâneo abdominal e do tecido adiposo subcutâneo glúteo-femural. Outras adipocitocinas como leptina e a proteína estimulante de acilação (ASP) são expressas em maior quantidade no tecido adiposo subcutâneo tanto abdominal como glúteo-femural (Frayn et al., 2003; Rajala e Scherer, 2003), provavelmente por diferenças fisiológicas entre os adipócitos do tecido adiposo subcutâneo e do TAV.

Ruiz e colaboradores (2007) demonstraram que a inflamação de baixo grau apresentou uma correlação negativa com aptidão cardiovascular e positiva com percentual de gordura

corporal em crianças obesas pré-puberes. Além disso, os autores relataram que a fisiopatologia da obesidade iniciaria-se precocemente em adolescentes e que esse aumento da adiposidade resultaria em níveis reduzidos de adiponectina e elevados de resistina e TNF-α. Essas adipocitocinas seriam um mecanismo concomitante à resistência à insulina em adolescentes. Recentemente, os resultados de Steene-Johannessen et al (2010) associaram a inflamação de baixo-grau presente em jovens com a circunferência de cintura elevada, sugerindo que os biomarcadores inflamatórios podem já estar relacionados ao perfil de risco metabólico observado em crianças e adolescentes obesos.

Dessa forma, a associação entre a disfunção endotelial e o excesso de peso já pode ser observada na infância e adolescência (Modema et al., 2002; Rubin et al., 2008; Ruiz et al., 2007; Steene-Johannessen et al., 2010; Tam et al., 2010) assim como o risco aumentado de morbidades para doença coronariana e aterosclerótica na vida adulta (Modema et al., 2002; Must et al., 1992), indicando a necessidade de medidas precoces para detecção e tratamento de fatores de risco nesta população.

Obesidade e hipertensão arterial

A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Estudos transversais demonstram que obesidade está associada a níveis mais elevados de PA e investigações prospectivas confirmam que o ganho de peso, ao longo da vida, é um importante preditor para o desenvolvimento de hipertensão arterial. Segundo estimativas do estudo *Framingham*, a hipertensão arterial pode ser diretamente atribuída à obesidade em aproximadamente 78% dos homens e 65% das mulheres (Garrison et al., 1987). A associação entre obesidade e hipertensão arterial foi inicialmente atribuída a alterações hemodinâmicas. Entretanto, estudos recentes demonstraram que essa relação é muito mais complexa, envolvendo a resistência à insulina, disfunção endotelial, alterações do perfil de liberação de adipocitocinas e ácidos graxos pelo tecido adiposo branco, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático (SNS), e o sistema endocanabinóide em sua fisiopatologia (Esler et al., 2006). Mais recentemente, a quinase da proteína ativada por AMP (AMPK) tem sido apontada como possível integrador desses sistemas (Towler e Hardie, 2007).

Papel da insulina

A hiperinsulinemia compensatória à resitência à insulina que pode induzir remodelamento e hipertrofia de células do músculo liso vascular, contribuindo assim para o aumento dos níveis pressóricos (Reaven e Hoffman, 1987). A insulina pode ainda estimular o SNS, aumentar a reabsorção de sódio diretamente nos túbulos renais ou indiretamente, aumentando a produção de aldosterona, além de sensibilizar as adrenais em relação à ação da angiotensina II. Essas alterações são agravadas pelo fato de que nos rins e no sistema nervoso central de indivíduos obesos parece não haver resistência às ações da insulina, como ocorre no tecido adiposo, na musculatura esquelética e no fígado (Yanai et al., 2008). Portanto, propõe-se que a resistência à insulina e a concomitante hiperinsulinemia compensatória contribua para a instalação e para manutenção da hipertensão arterial por meio de um ou mais desses mecanismos.

Papel da disfunção endotelial

O endotélio tem papéis múltiplos e importantes em eventos fisiológicos e fisiopatológicos como na hipertensão arterial. A diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico parece ser o passo crítico no desenvolvimento da doença, e seus consequentes eventos vasculares (Ikeda et al., 2003). O aumento das espécies reativas de oxigênio, além de ter importante papel na inativação do óxido nítrico, promove a proliferação de células do músculo liso vascular, hipertrofia e deposição de colágeno, levando a alterações estruturais significativas na parede do vaso e aumento da expressão gênica de agentes pró-inflamatórios (Cai e Harrison, 2000; Taniyama e Griendling, 2003). Este estado de ativação também contribui para o aumento da permeabilidade vascular levando à formação de edema subendotelial, aumenta a expressão de moléculas de adesão com consequente aumento da aderência leucocitária à parede vascular, acelera a coagulação intravascular e aumenta a proliferação de células musculares lisas, levando à hipertrofia e/ou hiperplasia da parede vascular. Dessa forma, sugere-se que o endotélio tenha um papel central na hipertensão arterial, controlando a permeabilidade vascular, a adesão leucocitária, a proliferação de

células musculares lisas, a coagulação e o equilíbrio entre fatores endoteliais (Carvalho et al., 2001).

Papel do tecido adiposo

As moléculas de ácidos graxos livres secretadas pelo tecido adiposo podem influenciar a função das células endoteliais e o processo aterosclerótico de modo direto (Grossman, 2008; Reaven et al., 1996). Na maioria dos pacientes obesos os ácidos graxos livres estão elevados, devido ao aumento na lipólise promovida pela expansão da massa de tecido adiposo (Delarue e Magnan, 2007). A liberação aumentada de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo, na obesidade, também possui um papel importante na patogênese da hipertensão arterial através do aumento da sensibilidade a ação lipolítica das catecolaminas nos β-adrenoreceptores e do tônus simpático vascular, disfunção endotelial, estresse oxidativo e estimulação do crescimento e remodelamento de células do músculo liso vascular.

Papel do sistema renina-angiotensina

A participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na gênese da hipertensão arterial associada à obesidade está relacionada com o seu papel crucial na regulação do volume sanguíneo e do tônus vascular. Elevados níveis plasmáticos e uma expressão aumentada de angiotensinogênio no tecido adiposo têm sido verificados em indivíduos com obesidade e são fatores que contribuem para o aumento da produção local de angiotensina II nessa população (Massiera et al., 2001). Isso reforça a hipótese de que o aumento da massa de tecido adiposo é um dos responsáveis diretos pelos níveis aumentados de angiotensinogênio e pelo aumento da PA observada em indivíduos obesos. Esses indivíduos teriam um segundo sistema renina-angiotensina-aldosterona, localizado no tecido adiposo.

A obesidade aumenta a reabsorção de sódio nos segmentos proximais do néfron e essa reabsorção está estreitamente relacionada com o aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e com o aumento de gordura perirrenal. O acúmulo de tecido adiposo perirrenal promove compressão mecânica, aumentando a pressão intrarrenal e

obstruindo o fluxo de urina. Esses mecanismos levam à retenção sódio e elevação dos níveis pressóricos (Engeli e Sharma, 2002; Kurukulasuriya et al., 2008). Os níveis plasmáticos de aldosterona estão frequentemente elevados em pacientes obesos. O efeito da aldosterona aumentando os níveis pressóricos na obesidade se dá pela sua ação tanto em receptores para mineralocorticoides quanto para glicocorticoides, localizados em diferentes tecidos, incluindo cérebro, coração, rins e vasculatura (Goodfriend, 2006).

Papel do sistema nervoso simpático

A hiperatividade simpática é uma característica comum em pacientes obesos e em modelos experimentais de obesidade. O grau de adiposidade corporal total e a gordura subcutânea parecem não influenciar esse sistema, entretanto o acúmulo de gordura visceral contribui diretamente para o desenvolvimento da hipertensão arterial (Alvarez et al., 2002). Vários mecanismos têm sido propostos associando a obesidade visceral com a ativação do SNS. Dentre eles, podemos destacar a alteração dos reflexos baroreceptores, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperleptinemia e altas concentrações de angiotensina II circulante. O aumento da reabsorção de sódio e o deslocamento da pressão de natriurese têm papel importante no aumento da PA com o ganho de peso. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do SNS e a compressão física dos rins parecem contribuir para o aumento da reabsorção de sódio e a hipertensão arterial (Kurukulasuriya et al., 2008). Adipocitocinas liberadas pelo tecido adiposo podem estar envolvidas com a ativação do SNS na obesidade. Dentre estas, o papel central tem sido dado à leptina, alvo recente de discussões quanto à sua participação na gênese da hipertensão arterial associada à obesidade. Esses efeitos da leptina são exacerbados quando a biodisponibilidade de óxido nítrico está prejudicada, o que acontece em pacientes obesos devido à presença de disfunção endotelial (Aizawa-Abe et al., 2000).

Sistema nervoso autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel fundamental no controle da PA e da freqüência cardíaca, podendo ser relacionado como um importante fator fisiopatológico no desenvolvimento da hipertensão arterial (Julius, 1991). Atualmente, é possível conhecer o estado de ação autonômica em que se encontra o coração, estudando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A quantificação da VFC estudada por métodos no domínio do tempo, no domínio da freqüência e por métodos não-lineares, tem sido amplamente utilizada como instrumento de investigação do SNA. O conhecimento de que as flutuações da frequência cardíaca, batimento a batimento, refletem a interação do SNS e parassimpático veio oferecer uma possibilidade para a avaliação do SNA a partir do estudo da VFC, com aplicação clínica. Este tipo de análise teve grande impulso após o estabelecimento da forte e independente relação entre VFC e mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio (Ribeiro et al., 2005).

Uma redução do tônus vagal cardíaco e, por conseguinte, da VFC está associada à disfunção autonômica cardíaca, doenças crônico-degenerativas, arritmias letais, eventos cardíacos isquêmicos em indivíduos normais, e representa, dessa forma, um importante indicador do estado de saúde e fator prognóstico e influenciador independente da morbimortalidade cardiovascular (Fronchetti L, 2006). Fatores de risco cardiovascular como excesso de peso e de gordura, hiperglicemia, hipersinsulinemia, elevação nos níveis de colesterol total, TG, colesterol de baixa densidade (LDL-c), PA sistólica e diastólica, assim como redução nos níveis de HDL-c estão associados com a redução da VFC, sobretudo em obesos (Kimura et al., 2006; Rissanen et al., 2001; Schroeder et al., 2005; Singh et al., 1998).

A contribuição de doenças associadas à obesidade, como a DM2, hipertensão arterial e dislipidemia na etiologia de VFC ainda é complexa. Liao e colaboradores (1998) verificaram associações negativas entre os níveis de insulina em jejum e VFC, o que sugere que a resistência à insulina pode explicar parcialmente a redução na VFC observada em indivíduos com múltiplas desordens. Igualmente, os autores observaram redução significativa da VFC com o aumento do número de desordens associadas. A presença de hipertensão arterial ou DM2 isolados foi associada com um decréscimo na VFC, ao contrário da dislipidemia que não apresentou associação isolada. Quanto à combinação das desordens, a VFC foi

inversamente associada com a combinação DM2 e hipertensão arterial e dislipidemia com DM2.

Exercícios físicos: seu papel como intervenção não-farmacológica na obesidade

A inatividade física, assim como a obesidade, é considerada um fator de risco independente para DCV. Os exercícios físicos, de forma geral, vêm sendo recomendados como uma das principais intervenções não-farmacológicas, com o objetivo de prevenção primária e tratamento da obesidade e dos fatores de risco associados, assim como da disfunção endotelial em crianças e adolescentes (Farpour-Lambert et al., 2009; Hopkins et al., 2009; Kelly et al., 2004; Meyer et al., 2006a).

Os exercícios físicos são recomendados como componente indispensável de um programa de controle, redução e prevenção do ganho de massa corporal (ACSM, 2009). Em posicionamento sobre a saúde cardiovascular na infância o *Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young,* do *Council on Cardiovascular Disease in the Young* e da *American Heart Association* recomendou que, para níveis saudáveis de aptidão física, há a necessidade de participação em atividades que gerem dispêndios energéticos significativos em intensidades de 50% a 60% de esforço máximo, em freqüência semanal de quatro a cinco sessões.

No entanto, estudos sobre padrões de atividade física da população brasileira são relativamente recentes e, portanto, são escassos e indiretos os dados disponíveis sobre a tendência secular do dispêndio energético dos indivíduos, principalmente em adolescentes. O suplemento da Pesquisa Nacional de Amostras por Domicílio (2008), na publicação *Um panorama da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008*, levantou dados referentes à prática de atividades físicas e os resultados mostraram que, em 2008, apenas 10,2% das pessoas com 14 anos ou mais de idade praticavam exercícios físicos ou esportes regularmente.

O excesso de gordura, principalmente localizado na região abdominal, apresenta maior risco para o desenvolvimento de DM2 e de DCV e está associado com a resistência insulínica e inflamação de baixo-grau. Evidências sugerem que a redução da massa de tecido adiposo, através da perda de peso em associação com exercícios físicos, reduz os níveis de marcadores

pró-inflamatórios, aumenta a adiponectina, e está relacionada com melhora na sensibilidade à insulina, tolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial e função endotelial (Aldhahi e Hamdy, 2003; Farpour-Lambert et al., 2009; Meyer et al., 2006a). A prática de exercícios aeróbios (EA) tem sido relacionada com um decréscimo no número de eventos cardiovasculares, decorrentes de um impacto positivo sobre fatores de risco cardiovascular, como DM2, dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade em adultos (Metkus, Jr. et al., 2010) em crianças e adolescentes (Ben et al., 2010; Kelly et al., 2004; Meyer et al., 2006a; Shih et al., 2010).

Outros estudos também têm relatado melhorias na função endotelial, excluindo possíveis fatores de confundimento como redução da massa corporal, alterações na concentração de lipídios plasmáticos, PA, glicemia e insulina em adultos (Green et al., 2004; Maiorana et al., 2003) e adolescentes Shih et al., 2010; Watts et al., 2005). Dessa forma, sugere-se que os exercícios físicos exerçam um efeito direto e benéfico na vasculatura, provavelmente devido ao aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico decorrente do estresse por cisalhamento durante o esforço repetido (Leung et al., 2008; Yung et al., 2009).

Exercícios resistidos

Os exercícios resistidos (ER) têm sido recomendados como parte integrante de programas de treinamento com a finalidade de reduzir riscos cardiovasculares (ACSM, 2004). Variáveis metodológicas como sobrecarga ou intensidade, duração e volume de treinamento, ordem dos exercícios, tempo de intervalo entre as séries, exercícios e sessões, número de séries e repetições, freqüência semanal e velocidade de movimento estão envolvidas na elaboração de um programa de ER e podem ser manipuladas de acordo com a especificidade do treinamento, objetivos e necessidades individuais (Kraemer e Ratamess, 2004). Tais variáveis podem desencadear diferentes respostas fisiológicas durante sua realização, tendo impacto direto na segurança cardiovascular no decorrer do treinamento.

Embora as evidências científicas sejam insuficientes para promoverem diretrizes específicas para a prescrição dos ER nessa população, alguns estudos têm demonstrado boa adesão e promoção de benefícios em relação ao perfil lipídico, função endotelial, potência muscular, consumo máximo de oxigênio (VO_2), massa corporal magra, gordura intra-abdominal,

densidade mineral óssea e força muscular de jovens com sobrepeso ou obesidade (Faigenbaum et al., 2009; Foschini et al., 2010; Sgro et al., 2009; Shih et al., 2010a; Treuth et al., 1998; Watts et al., 2005).

Exercícios resistidos, composição corporal e perfil metabólico

A inclusão dos ER como parte integrante de um programa de atividade física vem sendo recomendada por organizações de saúde como American Heart Association (Pollock et al., 2000) e o American College of Sports Medicine (ACSM, 2004). Embora estas recomendações sejam baseadas principalmente nos efeitos dos ER sobre a força muscular, estudos transversais têm demonstrado que a massa muscular está inversamente associada com todas as causas mortalidade (Fitzgerald e Blair, 2004) e prevalência da síndrome metabólica (Jurca et al., 2005), independente dos níveis de aptidão cardiorespiratória.

Os ER ainda são pouco estudados como parte integrante de um programa de exercícios para o tratamento e prevenção da obesidade. Tal fato pode ser explicado, em parte, pelo menor gasto energético e mobilização de gordura quando comparado ao EA. No entando, diferenças na resposta hormonal ao ER (potencial para a estimulação aguda da taxa metabólica e oxidação de gordura após a atividade) e de melhoria do balanço protéico muscular (potencial para aumentar o gasto energético total cronicamente) podem justificar a investigação dos benefícios desse tipo de treinamento na composição corporal (ACSM, 2009).

Alguns estudos têm sugerido que a prática regular dos ER pode ser eficaz na promoção da perda de peso em indivíduos obesos (Rice et al., 1999; Sarsan et al., 2006). Recentemente, em revisão sobre o potencial clínico dos ER no tratamento da obesidade Strasser e colaboradores (2011) demonstraram que a prática dos ER esteve associada com uma diminuição da massa de gordura e um concomitante aumento da massa corporal magra e, portanto, com pouca ou nenhuma mudança efetiva no peso corporal. Embora os efeitos do ER sobre a massa corporal total e a composição corporal possam ser modestos, a prática dos ER tem sido associada com melhorias em fatores de risco cardiovascular na ausência de perda de peso significativa. Há ainda estudos que demonstram redução no colesterol total, no LDL-c, nos TG e aumento no HDL-c (Boardley et al., 2007; Fahlman et al., 2002; Fenkci et al., 2006; Hurley et al., 1988), além de melhora na sensibilidade à insulina (Brooks et al., 2007;

DiPietro et al., 2006; Ibanez et al., 2005; Ryan et al., 2001) e redução nas concentrações de insulina plasmática glicose-estimulada (Dela e Kjaer, 2006; Hurley et al., 1988).

Recentemente, evidências têm sugerido que programas de ER supervisionados, desde que sejam bem elaborados, podem ser tão ou mais seguros do que muitos esportes de contato ou de alto impacto, principalmente para crianças e adolescentes (Faigenbaum, 2000; Falk e Tenenbaum, 1996). Dessa forma, o treinamento da força muscular foi incluído como um componente essencial de aptidão física nas recentes recomedações de jovens para a prática de atividade física (Strong et al., 2005). Alguns estudos realizados com crianças e adolescentes têm demonstrado alterações positivas no perfil metabólico dessa população, independente da perda de peso ou até alterações na composição corporal (Benson et al., 2008; Dietz et al., 2012; van der Heijden et al., 2010a; van der Heijden et al., 2010b). Benson e colaboradores (2008) realizaram uma revisão sistemática com objetivo de investigar o efeito dos ER sobre o perfil metabólico de crianças e adolescentes, na qual foram incluídos 12 estudos de intervenção com ER. Os autores não observaram diferenças significativas para o IMC, composição corporal, colesterol total, LDL-c, HDL-c e TG. No entanto, foram demonstradas melhorias para a glicemia de jejum e sensibilidade à insulina, independente de mudanças na composição corporal.

Em outro estudo, Van Der Heijden e colaboradores (2010) reportaram aumento na força muscular, massa corporal magra, sensibilidade à insulina e redução na taxa de produção de glicose após 12 semanas de intervenção exclusivamente com ER em adolescentes obesos. Em contraste, a mesma intervenção não foi capaz de promover mudanças na gordura total, visceral, hepática e intramiocelular dessa população.

Em recente revisão, Dietz e colaboradores (2012) investigaram o efeito da prática exclusiva de ER sobre a composição corporal e fatores de risco cardiovasculares. Dos seis estudos incluídos na revisão, quatro reportaram mudanças significativas na composição corporal, com aumento da massa magra e IMC, juntamente com diminuição na massa de gordura. Três estudos analisaram o efeito da prática dos ER sobre os fatores de risco cardiovascular, e apenas um demonstrou redução significativa na PA sistólica.

Os dados relacionados ao efeito de um treinamento exclusivo com ER em crianças e adolescentes obesos ainda permanecem inconclusivos. Estudos randomizados controlados ainda são insuficientes para definir a prescrição de um programa de ER com eficácia clínica para prevenção e tratamento de doenças cardiometabólicas nessa população.

Exercícios resistidos, função endotelial e marcadores inflamatórios

Fluxo sanguíneo e disfunção Endotelial

A prática de exercícios físicos tem sido associada com uma melhora na função endotelial, independente de mudanças no perfil lipídico, variáveis hemodinâmicas ou controle glicêmico, sugerindo que o estresse por cisalhamento melhoraria a regulação na expressão da eNOS, resultando em um aumento do fluxo sanguíneo no endotélio (Green et al., 2004; Hambrecht et al., 2003; Seligman et al., 2011). Algumas evidências têm demonstrado que o fluxo sanguíneo pode responder positivamente ao treinamento exclusivo com ER em indivíduos saudáveis (Heffernan et al., 2009; Rakobowchuk et al., 2005). Figueroa e colaboradores (2010) demonstraram valores reduzidos para a PA diastólica de repouso e melhor resposta à isquemia muscular pós-exercício de handgrip em homens treinados em ER. Rakobowchuk e colaboradores (2005) analisaram o efeito de um programa de ER sobre a função endotelial de homens jovens após 12 semanas de treinamento. Os autores reportaram um aumento do fluxo sanguíneo em repouso, bem como evidências de remodelamento arterial, constatados a partir do aumento do diâmetro da artéria braquial. Heffernan e colaboradores (2009) também demonstraram melhora na função microvascular, sem alterações na complacência arterial de homens jovens após 6 semanas de treinamento exclusivo com ER.

Com o avanço da idade, as capacidades funcionais da vasculatura declinam, contribuindo para o aumento da incidência de doença vascular (Lakatta, 2002). À medida que a prática de ER, tem sido incorporada cada vez mais aos programas de exercícios para indivíduos idosos, alguns autores tem investigado o efeito de um treinamento com ER na função endotelial dessa população (Anton et al., 2006; Maeda et al., 2006; Miyachi et al., 2005). Dados de um recente estudo prospectivo indicaram a aparente eficácia dos ER sobre a manutenção do fluxo sanguíneo periférico em indivíduos idosos (Anton et al., 2006). Nesse estudo, idosos e adultos de meia-idade foram submetidos a um programa de ER durante 13 semanas e apresentaram aumento do fluxo sanguíneo e da condutância vascular na artéria femoral.

A prática dos ER também vem sendo sugerida como intervenção de valor para melhora da função endotelial de indivíduos com sobrepeso e obesidade, independente de alterações no peso corporal ou outros fatores de risco cardiovascular (Olson et al., 2006). Olson e colaboradores (2006) examinaram o efeito de um programa de ER sobre a função e estrutura vascular de mulheres com sobrepeso após um ano de intervenção. Os autores demonstraram um aumento na massa muscular e melhora na função endotelial da artéria braquial, independente de mudanças na PA, perfil lipídico, glicemia e insulina.

Alguns estudos também têm analisado o efeito dos ER na função vascular de crianças e adolescentes obesos, no entanto, a maioria das intervenções têm sido conduzidas em associação aos EA (Balagopal et al., 2005; Ben et al., 2010; Kim et al., 2007; Meyer et al., 2006a; Tjonna et al., 2009). Estudos analisando os efeitos dos EA associados aos ER sobre a função vascular de adolescentes obesos (Farpour-Lambert et al., 2009; Nassis et al., 2005; Watts et al., 2004; Wong et al., 2008) têm observado melhora na função endotelial dessa população. Contudo, estudos analisando o efeito de um programa exclusivo com ER em adolescentes obesos ainda não foram conduzidos.

Adipocitocinas

A realização de exercícios físicos resulta em um efeito antiinflamatório relacionado à supraregulação das adipocitocinas (Leung et al., 2008; Smith et al., 2008). Entretanto, podem ser encontrados resultados contraditórios em relação aos efeitos dos ER nos níveis de algumas adipocitocinas. Adicionalmente, não é claro se existem efeitos benéficos do treinamento em ER sobre as adipocitocinas na ausência da realização de exercícios aeróbicos, intervenções dietéticas ou perda de peso. Em revisão sobre o efeito dos ER sobre as adipocitocinas em jovens adultos, Salles e colaboradores (2010) demonstraram que a maioria dos estudos randomizados controlados observaram aumento nos níveis de adiponectina e diminuição da leptina e PCR decorrentes do treinamento com ER. Maiores respostas foram observadas nos níveis de adiponectina e leptina em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, enquanto os ER parecem ser mais efetivos na redução de PCR em indivíduos obesos e idosos. Adicionalmente, os autores sugeriram que as mulheres seriam mais suscetíveis aos efeitos dos ER sobre estes biomarcadores.

Muitas das desordens pró-inflamatórias e pró-aterogênicas associadas à doença vascular em adultos, já pode ser observada em crianças e adolescentes (Kapiotis et al., 2006; Meyer et al., 2006b; Pena et al., 2010). No entanto, os estudos acerca do efeito dos exercícios físicos sobre os marcadores inflamatórios nessa população, além de escassos, apresentam dados inconsistentes, e em sua maioria, vêm sendo conduzidos com intervenções de EA ou combinados (ER + EA). Algumas evidências demonstram que a prática de exercícios físicos é capaz de reduzir marcadores inflamatórios (Balagopal et al., 2005; Ben et al., 2010; Sheikholeslami et al., 2011; Shih et al., 2010b), enquanto outros não demonstraram nenhuma diferença significativa (Kim et al., 2007; Wong et al., 2008).

Exercícios resistidos e respostas cardiovasculares

Pressão Arterial

Valores pressóricos reduzidos, mesmo em sujeitos normotensos, são importantes para minimizar o risco de doença cardíaca (Vasan et al., 2001). A prática regular de EF tem sido recomendada como tratamento não farmacológico no controle da PA (SBH, 2005). Os ER são citados como atividade complementar aos EA para o tratamento das DCV. A análise do efeito crônico e independente dos ER sobre os níveis pressóricos ainda permanece controverso e, até o momento, poucos estudos foram realizados a esse respeito. No entanto, há evidências de que indivíduos que realizam um treinamento com ER por 30 minutos ou mais por sessão possam apresentar um risco reduzido em 23% para infarto agudo do miocárdio e DCV fatais, quando comparados aos que não realizam esse tipo de exercício (Tanasescu et al., 2002).

A redução nos níveis pressóricos decorrente dos exercícios físicos é habitualmente denominada de efeito hipotensivo, sendo este observado de forma aguda, ou seja, logo após uma sessão de EF ou de forma crônica, após um determinado tempo de intervenção. Considerando os ER, a maioria dos estudos tem analisado o efeito hipotensivo de forma aguda, com resultados contraditórios. Estudos analisaram a influência de variáveis, como volume, intensidade e métodos de treinamento, sobre a resposta da PA após uma sessão de ER (MacDonald et al., 1999; Polito et al., 2003; Polito et al., 2009; Santos E et al., 2005;

Simao et al., 2005). Os autores têm relatado diminuição (Polito et al., 2003; Polito et al., 2009; Simao et al., 2005) aumento ou nenhuma alteração nos valores pressóricos pós-esforço, quando comparados aos níveis de repouso (Focht e Koltyn, 1999; Roltsch et al., 2001; Santos E et al., 2005). Considerando o efeito crônico dos ER sobre a PA, em uma metanálise inicial Kelley e Kelley (2000) analisaram ensaios clínicos randomizados envolvendo indivíduos normotensos e hipertensos. Os autores reportaram que o treinamento com ER reduziu, em média, 3% a PA sistólica e 4% a PA diastólica em ambos os grupos. Outra meta-análise, publicada no ano de 2005, incluindo nove estudos controlados e aleatórios, verificou após o treinamento com ER redução de 3,2 mmHg e 3,5 mmHg nas PA sistólica e PA diastólica, respectivamente (Cornelissen e Fagard, 2005). Outros estudos conduzidos de forma crônica envolvendo ER, também observaram redução na PA sistólica e diastólica em adultos (Kelley, 1997) e idosos (Martel et al., 1999).

Queiroz e colaboradores (2010) demonstraram que, de forma crônica, os ER podem ter um efeito hipotensor em indivíduos idosos e que esse efeito ocorreria, principalmente, naqueles idosos normotensos e com o treinamento de baixa intensidade. Terra e colaboradores (2008) analisaram o efeito de 12 semanas de ER sobre variáveis hemodinâmicas em idosas pré-hipertensas controladas e demonstraram uma redução significativa na PA sistólica, PA média e no duplo produto de repouso, este definido como produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico. Tal fato resultou em mudança na categoria da classificação do grupo experimental, de pré-hipertensão para normalidade, conseqüentemente com possível impacto na redução do risco cardiovascular. Os autores citam que essa redução do duplo produto, por sua vez, parece ser mediada pela diminuição da PA sistólica, já que não foram observadas alterações significativas na frequência cardíaca. Esses achados sugerem que os ER podem ser utilizados como terapia não medicamentosa, não só para a prevenção, mas possivelmente também como tratamento e controle da PA de indivíduos hipertensos.

De forma consensual, a literatura sugere uma redução pressórica de repouso em praticantes de EA (ACSM, 2004). Em contrapartida, o comportamento da PA logo após os ER permanece controverso e inconclusivo. Alguns fatores vêm sendo relacionados à possível redução da PA decorrente do exercício. A diminuição da resistência vascular periférica pode estar relacionada à vasodilatação proporcionada pelo exercício na musculatura ativa e inativa. Diminuição na atividade do SNS, alterações no funcionamento dos barorreceptores arteriais e cardiopulmonares, termoregulação provocada pela dissipação de calor produzida pelo

exercício, aumento nos níveis de serotonina e vasodilatadores, também são citados como possíveis fatores hipotensores (MacDonald, 2002).

Embora ainda não existam evidências conclusivas, acredita-se que o controle da PA decorrente de um treinamento com ER possa ser resultado do somatório dos efeitos agudos de várias sessões de exercícios (Polito et al., 2003; Umpierre e Stein, 2007). Além disso, os autores destacam que as respostas cardiovasculares, e talvez os mecanismos de controle de PA possam ser diferentes em idosos e na presença de doenças, como a hipertensão arterial.

Os mecanismos envolvidos nessa resposta hipotensora ainda precisam ser elucidados. Embora os ER estejam sendo recomendados não só para jovens e adultos, assim como idosos, crianças e adolescentes como intervenção não-farmacológica para controle da PA, e haja alguns indicativos de que a prática desse tipo de exercício possa ocasionar um efeito hipotensor, ainda há carência de dados científicos e muitas controvérsias sobre o assunto. Sendo assim, abre-se um importante campo de investigação.

Modulação autonômica

A prática de EA pode resultar em melhora da modulação autonômica em adultos, idosos, em pacientes com obesidade severa e pós-infarto do miocárdio (Gulli et al., 2003; La Rovere et al., 2002; Monahan et al., 2000; Zhang et al., 2003). Alguns estudos têm investigado o efeito exclusivo de programas com ER na modulação autonômica em diversas populações. Carter e colaboradores (2003) demonstraram que um programa de oito semanas com ER, envolvendo exercícios para todos os segmentos corporais, foi capaz de diminuir o risco de desenvolvimento de DCV, reduzindo a PA de jovens normotensos, no entanto, essa redução não foi associada à diminuição do tônus simpático.

Collier e colaboradores (2009) compararam o efeito de um programa de ER com um programa de EA sobre a modulação autonômica e alterações baroreflexas após quatro semanas de intervenção em indivíduos pré-hipertensos. Os autores reportaram que o programa de EA melhorou o SNA, (aumentando o tônus vagal, reduzindo o balanço simpático e aumentando a sensibilidade baroreflexa). Enquanto isso, os ER não apresentaram melhora na modulação autonômica, além de diminuir a sensibilidade baroreflexa. Em contrapartida, algumas evidências demonstraram melhora na modulação autonômica em idosos hipertensos

(Taylor et al., 2003) e com insuficiência cardíaca crônica (Selig et al., 2004) após a prática de ER. Investigações sobre o efeito crônico e independente dos ER sobre a modulação autonômica ainda permanecem controversas. Além disso, não foram encontradas evidências sobre o referido tema em adolescentes.

1. OBJETIVOS

1.1 **Objetivos primários**

1.1.1 Analisar o efeito crônico de curto prazo de um programa de exercícios resistidos, realizado sob a forma de circuito, sobre a função endotelial de adolescentes obesos.

1.1.2 Analisar o efeito crônico de curto prazo de um programa de exercícios resistidos, realizado sob a forma de circuito, sobre variáveis hemodinâmicas de adolescentes obesos.

1.2 Objetivos secundários

1.2.1 Objetivo secundário 1

Analisar o efeito crônico de curto prazo de um programa de exercícios resistidos, realizado sob a forma de circuito, sobre a composição corporal de adolescentes obesos.

1.2.2 Objetivo secundário 2

Analisar o efeito crônico de curto prazo de um programa de exercícios resistidos, realizado sob a forma de circuito, sobre os biomarcadores inflamatórios de adolescentes obesos.

1.2.3 Objetivo secundário 3

Analisar o efeito crônico de curto prazo de um programa de exercícios resistidos, realizado sob a forma de circuito, sobre o condicionamento físico de adolescentes obesos.

1.2.4 Objetivo secundário 4

Analisar o efeito crônico de curto prazo de um programa de exercícios resistidos, realizado sob a forma de circuito, sobre a modulação autonômica de adolescentes obesos.

1.2.5 Objetivo secundário 5

Comparar dados de função endotelial, variáveis hemodinâmicas, composição corporal, biomarcadores inflamatórios, condicionamento físico e modulação autonômica entre adolescentes obesos e eutróficos.

1.2.6 Objetivo secundário 6

Comparar dados de função endotelial, variáveis hemodinâmicas, composição corporal, biomarcadores inflamatórios, condicionamento físico e modulação autonômica obtidos após intervenção com exercícios resistidos em adolescentes obesos com aqueles apresentados pelo grupo eutrófico, sem intervenção.

2. HIPÓTESES

Estudos analisando o efeito crônico da prática isolada de EA e/ou associados aos ER em adolescentes obesos têm demonstrado melhora na função endotelial, biomarcadores inflamatórios, variáveis hemodinâmicas e composição corporal desta população. Dessa forma, a hipótese do estudo era de que a realização de um programa de treinamento composto exclusivamente por ER, realizado sob a forma de circuito, também resultasse na melhora da função endotelial, com possível efeito benéfico no risco cardiovascular, independente de alterações no peso corporal desta população.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Universo e amostragem

O universo do presente estudo foi composto por uma equipe multidisciplinar e este foi realizado integralmente na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), nos seguintes locais: Laboratório de Pesquisas Clínicas e Experimentais em Biologia Vascular (***BioVasc***), Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde ***(Labsau)*** e no Laboratório de Biologia da Célula endotelial e da Angiogênese ***(LabAngio).*** Esta pesquisa se caracteriza por um estudo de corte transversal associado a um estudo longitudinal prospectivo de curto prazo. As principais fontes de seleção da amostra foram o Ambulatório de Obesidade da Unidade Docente-Assistencial (UDA) em Endocrinologia, localizado na Policlínica Piquet Carneiro (PPC) e por divulgação através de meios de comunicação. Todos os adolescentes obesos foram encaminhados para tratamento no Ambulatório de Obesidade após o término do período de intervenção. A amostragem do presente estudo é caracterizada como intencional e de conveniência e respeitou os critérios de inclusão e exclusão a seguir.

3.1.1 Critérios de inclusão

Para inclusão na amostra, os voluntários deveriam ser sedentários, ter entre 13 e 17 anos e apresentar estágio de *Tanner* para maturação puberal entre III e V. O critério empregado para a seleção de adolescentes eutróficos (controle) foi apresentar um escore-z do IMC (zIMC) $\geq$ -2 e $\leq$ 1 e para os adolescentes obesos um zIMC de $\geq$ 2 e $\leq$ 3. Todos os voluntários foram submetidos a exames de sangue e ao teste de tolerância oral à glicose, e foram somente incluídos no estudo, caso não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão.

3.1.2 Critérios de exclusão

Não houve restrição a sexo e foram consideradas as seguintes patologias para exclusão: diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, doença endócrina, nefropatia, doença hepática, doença psiquiátrica e hipertensão arterial em tratamento, bem como lesões osteomioarticulares que dificultassem a realização dos exercícios. Antes da intervenção foi realizada uma anamnese e exame físico, com aplicação dos critérios de elegibilidade dos pacientes e avaliação clínica com foco em fatores de risco cardiovascular.

3.1.3 Amostra

Quarenta e quatro adolescentes (20 meninos e 24 meninas) participaram voluntariamente do estudo e foram intencionalmente divididos em dois grupos de acordo com o nível de adiposidade, avaliado através do zIMC com o valor de corte $\geq$ -2 e $\leq$ 1 para os adolescentes eutróficos e zIMC de $\geq$ 2 e $\leq$ 3 para os obesos . Os grupos foram caracterizados como grupo controle (C) e obesos (Ob) (Tabela 1). Todos os voluntários completaram a triagem onde foram avaliados os históricos de atividade física, anamnese e exame físico, incluindo medicamentos e história familiar de doença cardiovascular. Os critérios para o diagnóstico de DM2 foram: presença de sintomas de diabetes associados à glicemia casual $\geq$ 200 mg/dl ou glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dl ou ainda uma glicemia de 2 horas no teste de tolerância oral à glicose $\geq$ 200 mg/dl (2004). Para a síndrome metabólica, os critérios foram: circunferência da cintura $\geq$ percentil 90 (Freedman et al., 1999a), TG $\geq$ 150 mg/dl, PA sistólica $\geq$ 130 mmHg, PA diastólica $\geq$ 85 mmHg, glicemia $\geq$100 e HDL-c $<$ 40 e $<$ 50, respectivamente, para meninos e meninas (Zimmet et al., 2007). Todos os voluntários eram não-fumantes e não faziam uso de qualquer medicamento, enquanto o uso de anticoncepcionais foi permitido. Todos os adolescentes eram sedentários. Antes dos dias de coleta os pacientes eram instruídos a evitar a realização de exercícios, o consumo de álcool e de cafeína por 24 horas.

3.1.4 Ética da pesquisa

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (2532 – CEP/HUPE CAAE: 0165.0.228.000-09) e atendeu às normas sobre pesquisa envolvendo seres humanos, que constam na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996. Antes do estudo todos os responsáveis pelos voluntários concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - contendo o objetivo da pesquisa, procedimentos de avaliação, caráter de voluntariedade).

3.1.5 Procedimentos de coleta de dados

Os voluntários foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo foi composto por adolescentes obesos que realizaram um programa de ER em forma de circuito, três vezes por semana, durante três meses (Obeso - Ob; n=24). O segundo grupo (Controle - C, n = 20) foi composto por adolescentes eutróficos. Antes da intervenção foi realizada uma anamnese e exame físico, com aplicação dos critérios de elegibilidade dos pacientes e avaliação clínica com foco em fatores de risco cardiovascular. Somente os adolescentes do grupo Ob foram submetidos à intervenção com ER (figura 1). Antes da intervenção (período pré-intervenção; nos dois gupos) e ao final de três meses (período pós-intervenção; no grupo Ob) foram avaliados:

- Variáveis laboratoriais (metabolismo lipídico, metabolismo glicídico e adipocitocinas);
- Variáveis hemodinâmicos (PA casual e monitorização ambulatorial da PA por 24 horas (MAPA);
- Variáveis de modulação autonômica (VFC);
- Variáveis vasculares (reatividade microvascular);
- Células endoteliais circulantes (somente no período pré-intervenção);
- Antropometria (IMC, zIMC e composição corporal);
- Variáveis físicas (força muscular e condicionamento aeróbio).

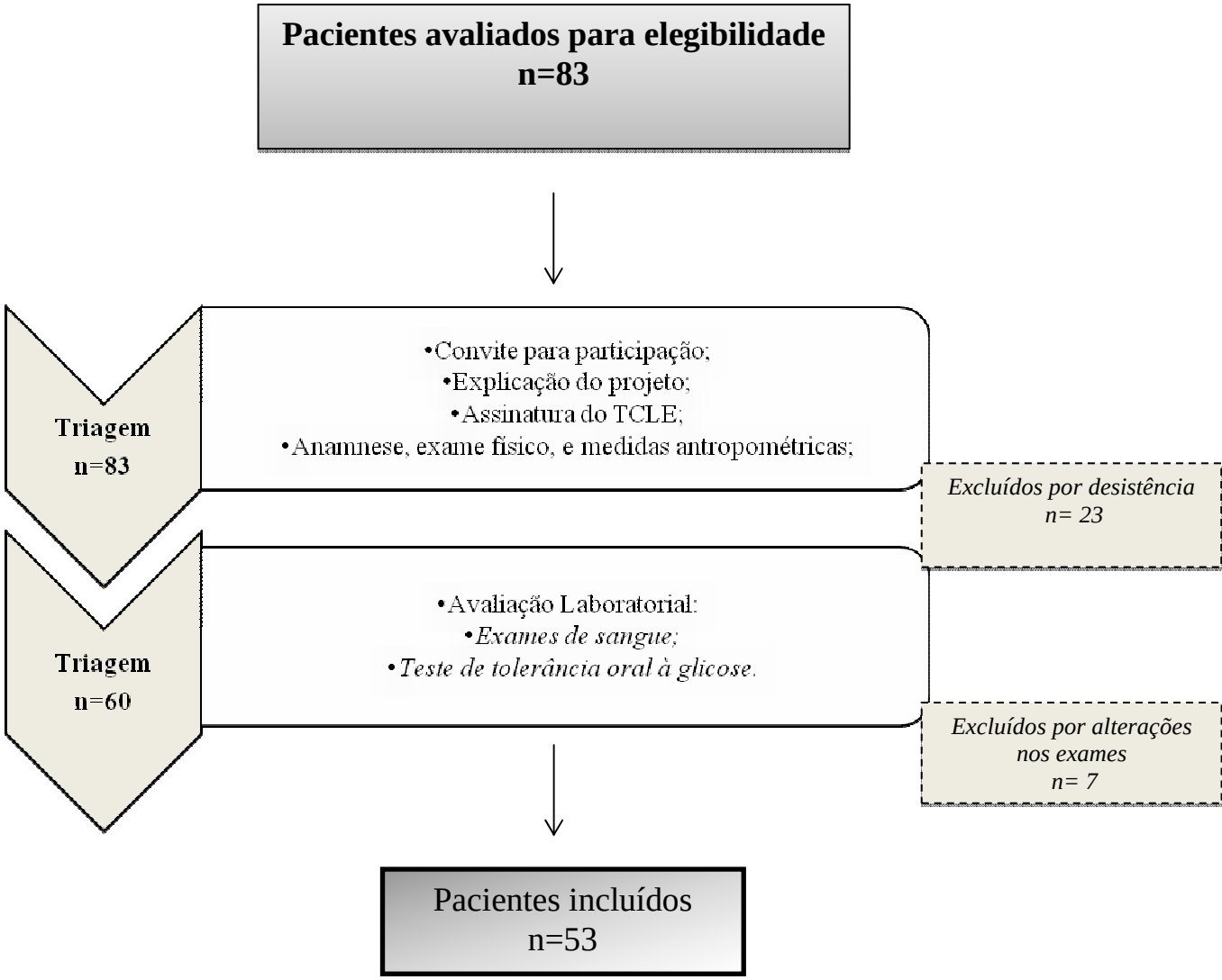

Figura 1. Recrutamento e etapas do estudo

3.1.7 Programa de exercícios resistidos

Antes da realização dos ER, os indivíduos foram submetidos a duas sessões de familiarização com os exercícios propostos. As sessões de ER envolveram a realização de programas de treinamento em circuito alternado por segmento para diferentes grupamentos musculares, de forma cíclica. Dessa forma, foi realizada uma série de cada exercício do programa de treinamento antes que um mesmo exercício fosse realizado novamente, sem intervalo entre exercícios. A elaboração e progressão do programa foram adaptadas segundo recomendações para treinamento de força em adolescentes (Faigenbaum et al., 2009). A duração total de cada sessão variou entre 30 e 40 minutos. Os incrementos de carga foram realizados toda vez que os pacientes excediam o número máximo de repetições, considerando a sobrecarga do próprio aparelho. Todos os voluntários realizaram o treinamento supervisionado por profissionais de educação física. O programa de ER foi realizado três vezes por semana em dias alternados durante o período de três meses, totalizando 36 sessões de ER (Quadro 1). O controle de frequência do treinamento também foi realizado por profissonais de educação física. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com ausência superior a 10% durante os três meses de intervenção (aproximadamente 4 sessões).

Quadro 1. Programa de treinamento.

Variáveis dos ER	Semana 1 – 2	Semana 2 - 6	Semana 6 - 12
Intensidade	50 – 70% 10RM	60 – 80% 10RM	70 – 85% 10RM
Volume	1 x 10 - 15 repetições	2 x 8 - 12 repetições	3 x 6 - 10 repetições
Frequência semanal	3 x semana	3 x semana	3 x semana
Ação muscular	Concêntrica/excêntrica	Concêntrica/excêntrica	Concêntrica/excêntrica

3.2 Procedimentos metodológicos de avaliação

3.2.1 Avaliação da pressão arterial casual

Média de duas medidas da PA sistólica e diastólica obtidas na sala de atendimento em posição sentada após 10 minutos de repouso (G·TECH, Onbo Eletronics™; Shenzhen, Guangdong, CHN).

3.2.2 Monitorização ambulatorial da pressão arterial

O aparelho (Spacelabs healthycare inc; Issaquah, Washington, USA) foi programado para medir a PA no mínimo a cada 30 minutos, de forma que ao final das 24 horas, fossem obtidas ao menos 16 medidas válidas no período da vigília e oito medidas durante o sono (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005).

3.2.3 Avaliação laboratorial

As medidas bioquímicas foram realizadas em duplicata após jejum noturno de 10 a 12 horas por método automatizado (Modular Analytics PP; Roche, Basel, Switzerland). A glicemia, o colesterol total, insulina, TG e o HDL-c foram medidos respectivamente, por ensaio enzimático colorimétrico GOD-PAP [coeficiente de variação inter-ensaio (IACV)=1.09%], enzimático GPO-PAP (IACV=2.93%), enzimático GPO-PAP (IACV=1.29%) e enzimático colorimétrico sem pré-tratamento (IACV=3.23%). O LDL-c e o HOMA-IR foram calculados pelas equação de Friedewald (1972) e pela seguinte fórmula insulina (μUI/ml) x FPG (mmol/L)/22,5 (Matthews et al., 1985).

3.2.3.1 Análise dos biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e dos ácidos graxos livres

Amostras de sangue (10 ml) foram coletadas de ambos os grupos para análise de adipocitocinas inflamatórias, endotelina-1 (ET-1) e ácidos graxos livres (AGL). Todas estas foram centrifugadas, o plasma e o soro foram armazenados a -80ºC para posterior análise. Adiponectina, IL-6, leptina, TNF- α, resistina e ET-1 foram medidas por ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA). Os AGL foram medidos por ensaio enzimático colorimétrico (Wako Chemicals, Richmong, VA, USA) e a PCR por imunoturbidimetria ultrassensível. Os coeficientes intra-, inter-ensaios e a sensibilidade das medidas de adiponectina, IL-6, leptina, TNF-α, resistina, ET-1, AGL e PCR foram, respectivamente de: 5,8%, 2,5%, e 0,246 ng/ml; 2,4%, 3,1%, e 0,039 pg/ml; 2,3%, 3,1%, e 7,8pg/ml; 6,2%, 7,8%, e 0,106 pg/ml, 5.35%, 0.18%, e 0,026ng/ml; 5.44%, 3,07%, e 0,087 pg/ml; 4,7%, 3,7%, e 0,0014mmol/l; 5,0% mg/dl.

3.2.3.2 Análise das células endoteliais circulantes (CECs)

O percentual de CECs no sangue foi analisado por citometria de fluxo com base em um protocolo modificado de Mariucci e colaboradores (2010). Resumidamente, para 4 ml de sangue foi adicionado 400 μL de uma solução de estabilização celular que preserva os antígenos da superfície celular (Transfix; Cytomark; little Balmer; Buckingham). A amostra foi incubada durante 20 minutos com 20 μL do reagente FcR (Miltenyi; Bergisch Gladbach, GER) e 200 μL de soro de camundongo (Sigma-Aldrich, St Louis, Missouri, EUA). O sangue foi aliquotado em 100 μL e as amostras incubadas durante 15 minutos à temperatura ambiente com os seguintes anticorpos monoclonais: (8G12; BD Biosciences; San Jose, California; EUA), CD106-FITC (1G11B1; Southern Biotech, New Orleans, Louisiania; EUA), CD146-PE (P1H12; Chemicon International; Temecula, California; EUA) e também com anti-CD45-PerCP (2D1; BD Biosciences; San Jose, California; EUA), para excluir as células hematopoiéticas. A VCAM-1 (CD106-FITC) foi utilizada para as CECs activadas. Após incubação, 2 ml de solução lisante (BD FACS Lysing solution; BD Biosciences, San Jose, California; EUA) foi adicionada a amostra para eliminar os glóbulos vermelhos e os restantes foram lavados com solução tampão de fosfato (PBS) antes da aquisição. Esta última foi

realizada por citometria BD FACSAria IIu (BD Biosciences, San Jose, California; EUA) e a análise foi realizada utilizando o programa FlowJo v.7.6 (Ashland, Oregon, EUA). Para quantificar as CECs ativadas foi utilizado um cálculo prosposto por Korbling e colaboradores (2006). Resumidamente, o número absoluto de CECs foi obtido a partir do número absoluto de células brancas no sangue fornecido por um analisador hematológico (Sysmex^{TM} XE2100, Mundelein, Illinois, EUA) e o percentual de CECs ativadas foi determinado pelo método de citometria de fluxo: percentual de células ativadas x contagem de células brancas no sangue /100, este índice foi utilizado na análise dos dados.

3.2.4 Laser-Doppler fluxometria cutânea (LDF) e iontoforese transdérmica de drogas vasoativas

O LDF é um método para a determinação não-invasiva contínua da perfusão microvascular. Uma luz de laser de baixa potência incide na superfície do tecido pesquisado e fótons migram através do tecido de maneira randômica. O padrão exato de imagem é dependente das propriedades óticas do tecido pesquisado (Leahy et al., 1999). A interação deste com um ou mais objetos que se movem pelo campo pesquisado, por exemplo, hemácias, desviam os fótons numa sequência e em quantidade determinada por um ângulo de desvio, pelo comprimento de onda da luz do laser e pela velocidade. A técnica permite informações sobre a velocidade das hemácias no campo e a perfusão, definida como o número de hemácias multiplicado pela velocidade média dessas células em determinado espaço (campo). No estado basal, a vasomotricidade (variação rítmica e espontânea do diâmetro de arteríolas, arteríolas terminais, meta-arteríolas e esfíncteres pré-capilares resultando em fluxo sangüíneo intermitente nos capilares) parece ser responsável pela regulação do fluxo no leito capilar. A investigação da vasomotricidade pode ser realizada através da LDF. As ondas de vasodilatação e vasoconstrição são medidas em unidades de perfusão convencionais, e, pela análise espectral (algoritmo de transformação rápida de Fourier), é possível identificar variações na amplitude destas ondas dentro de diferentes intervalos de freqüências relacionados a fatores envolvidos na vasomotricidade, como atividade endotelial (0,01–0,02 Hz), neurogênica (0,02–0,06 Hz), miogênica (0,06–0,15 Hz), respiratória (0,15–0,4 Hz), e cardíaca (0,4–1,6 Hz) (Stefanovska et al., 1999).

A liberação de drogas por via transdérmica foi realizada por estímulo iontoforético que se baseia no conceito de que uma droga, usualmente, carreia moléculas contendo carga. Esta droga é disposta sob um dos eletrodos colocados na superfície cutânea. Sob a influência de forças eletro-repulsivas, as moléculas da droga são desviadas em direção oposta ao eletrodo, para o interior da pele. Tal fato implica que uma droga que, sabidamente, carreia carga positiva, deverá ser disposta sob um eletrodo positivo (anodo); opostamente, uma droga de carga negativa deve estar sob um eletrodo negativo (catodo). Consequentemente, a taxa de penetração de drogas é bastante aumentada através do estrato córneo impermeável quando, comparada à difusão passiva (Singh e Mailbach, 1996).

Antes do procedimento foi necessário que o voluntário permanecesse em repouso por um período mínimo de 30 minutos para aclimatização, o lado volar do antebraço foi levemente limpo com álcool e as câmaras de iontoforese foram fixadas por adesivos (figura 2). A vasomotricidade foi avaliada em estado basal durante 15 minutos, no lado volar do antebraço esquerdo. A vasodilatação endotélio-dependente e independente foram avaliadas através da iontoforese de acetilcolina (Ach) e nitroprussiato de sódio (NPS), respectivamente, em combinação com a LDF, de acordo com o protocolo previamente realizado por Jonk e colaboradores (2011). Foi utilizado um protocolo de múltiplas doses fixas (intensidade da corrente x tempo de liberação), resultando em uma curva incremental de dose-resposta. A Ach foi liberada através de uma corrente anódica, em sete doses, no lado volar do antebraço esquerdo (0,1%; Acetilcolina; USP, São Paulo, SP, Brasil). O NPS foi liberado através de uma corrente catódica, em nove doses, no lado volar do antebraço direito (0,1%; Nitrop; Hypofarma, Ribeirão das Neves, MG, Brasil). O tempo total de experimento foi de aproximadamente 60 minutos, com intervalo de 15 minutos entre as duas medições.

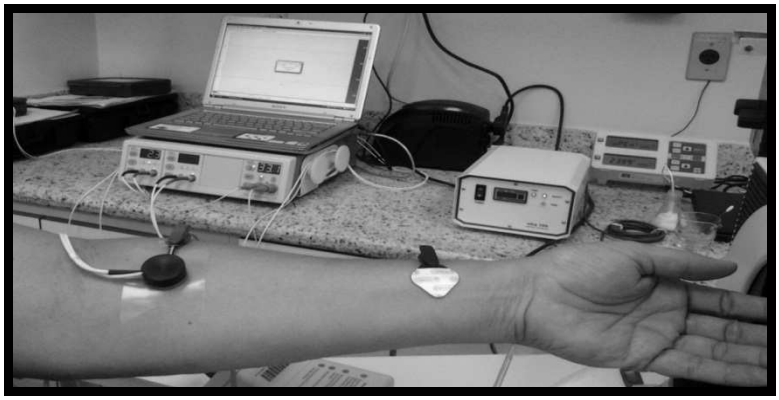

Figura 2. Laser-Doppler flowmetry

3.2.5 Avaliação e análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Com os voluntários na posição supina, os sinais de frequência cardíaca foram coletados em repouso por um período de 10 minutos. Para aferição da VFC na situação de repouso, foram considerados os valores obtidos nos 5 minutos finais (5-10 minutos). Os sinais de FC foram coletados por meio de um frequencímetro (Polar RS800CX, Kempele, Finland). Todos os sinais foram adquiridos em frequência de amostragem de 1000Hz. Os dados coletados foram armazenados para posterior análise com o programa Kubios® (Kuopio, Finland). A análise da potência espectral foi realizada pela aplicação do algoritmo de transformação rápida de Fourier e do periodograma de Welch, sendo considerados para fins de cálculo os componentes de muito baixa (VLF: 0,0033 - 0,04 Hz), baixa (LF: 0,04 - 0,15 Hz) e de alta (HF: 0,15 - 0,40 Hz) frequência. Com base nos resultados encontrados, foram calculados os balanços simpatovagal pela razão LF/HF. Os valores dos componentes foram expressos em unidades normalizadas (n.u.). A transformação de unidades absolutas em normalizadas foi obtida pela divisão da potência de cada componente pela potência total subtraída do valor do componente VLF, tudo multiplicado por 100 (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996).

3.2.6 Antropometria e composição corporal

Sob o ponto de vista clínico foram realizadas medidas de massa corporal (Kg), estatura (m), circunferência da cintura (cm) e quadril (cm). A massa corporal foi mensurada em balança plataforma da marca Filizola com precisão de 100g e a estatura com escala com precisão de 1,0 cm (Lohman, 1988). O IMC foi obtido pela razão entre massa corporal (kg) e quadrado da estatura (m^2). O zIMC foi específico para gênero e idade e determinado a partir das curvas de crescimento do Centro Nacional de Estatísticas da Saúde/Organização Mundial de Saúde (NCHS/WHO (2006). Foi utilizado como ponto de corte para a classificação dos adolescentes eutróficos o zIMC $\geq$-2 e $\leq$ 1 e para os adolescentes obesos zIMC $\geq$2 e $\leq$3. O zIMC foi calculado pelo *software WHO AnthroPlus* (versão 1.0.3). A circunferência da cintura foi medida com fita flexível com precisão de 0,1 cm no ponto médio entre o último

arco costal e a crista ilíaca (WHO, 1997). A circunferência do quadril foi medida em sua maior circunferência. Calculou-se então a relação cintura/quadril (R C/Q).

A densitometria com emissão de raios-X de dupla energia (DEXA; Hologic QDR 4500 - Hologic, Bedford, MA) foi utilizada para análise complementar da composição corporal. Este método diferencia o peso corporal em componentes de tecido magro, tecido adiposo e tecido ósseo, o que permite distinguir parâmetros regionais e totais de composição corporal (Bachrach, 2000). Para a avaliação da distribuição da gordura corporal, utilizou-se a gordura do tronco e a distribuição andróide. O método é considerado referência para avaliação da composição corporal, além de ser preciso e de baixa exposição à radiação. A dose de radiação estimada varia entre 0,02 e 0,06 mrem (Laskey et al., 1992), o que equivale a 50 vezes menos exposição à radiação ionizante que um exame de raio-X simples. A técnica do DEXA calcula a composição corporal em regiões anatômicas separando a massa corporal em dois compartimentos: massa adiposa e massa magra. O exame é não invasivo e teve duração de aproximadamente 15 minutos.

3.2.7 Orientação nutricional

A orientação nutricional foi realizada através de um programa reeducação alimentar baseada na pirâmide alimentar (Phillipi et al., 1999). Essa proposta objetivava permitir ao adolescente a escolha de maior variedade de alimentos com adequação nutricional, ou seja, compostas de 20-30% de gordura, 55-60% de carboidratos e de 15-20% de proteínas, com o intuito de causar um balanço energético negativo de 500 kcal/dia. A orientação nutricional foi realizada por uma única vez no período de início da atividade física e a aderência a este programa alimentar não foi avaliada e/ou quantificada durante o período de intervenção.

3.2.8 Teste cardiopulmonar de exercício submáximo

Para a medida e análise dos gases expirados foi utilizado um analisador metabólico VO2000 (*Medical Graphics*®, Saint Louis, EUA) com máscara de silicone (*Hans Rudolph*®, EUA). O teste foi realizado em cicloergômetro com frenagem eletromagnética (Inbramed®, Porto Alegre, Brasil), utilizando-se um protocolo intermitente (Quadro 2). O início do teste

foi precedido por um período de 10 minutos de repouso, durante os quais se aguardava que a ventilação pulmonar (V_E), quociente respiratório (R) e o consumo de oxigênio (VO_2) assumissem valores adequados, respectivamente entre 8 e 15 $L.min^1$, entre 0,75 e 0,85 e em torno de 3,5 $mL.kg^{-1}min^{-1}$ (1 MET). Antes do teste era realizado um período de aquecimento de 3 minutos e após seu final um período de recuperação sem carga e ritmo de pedalagem de 50-60 rpm (quadro 2 Os testes foram conduzidos em temperatura ambiente de 20 a 22ºC e umidade relativa do ar de 50 a 70%, com equipamentos previamente calibrados, de acordo com as instruções do fabricante. Os analisadores de gases foram calibrados por meio de uma mistura padrão (*White Martins*®, Rio de Janeiro, Brasil) de oxigênio (17,01%) e dióxido de carbono (5,00%), balanceada com nitrogênio. Os fluxos e os volumes do pneumotacômetro foram calibrados com uma seringa graduada com capacidade de três litros (*Hans Rudolph*®, Kansas, EUA). As variáveis VO_2, V_E, produção de gás carbônico (VCO_2) e freqüência cardíaca foram monitorizadas com freqüência de saída de dados a cada 20 segundos.

Quadro 2. Teste cardiopulmonar de exercício submáximo

Estágio		Tempo (min)	Tempo total (min)	Carga (watts)	Cadência (rpm)
	Repouso	10	10		50-60
	Aquecimento	3	13	0	
1º	Estímulo	6	19	30	50-60
	Recuperação	3	22	0	
2º	Estímulo	6	28	30	50-60
	Recuperação	3	31	0	
3º	Estímulo	6	37	30	50-60
	Recuperação	3	40	0	

3.2.9 Teste de força muscular isocinético

Os voluntários foram submetidos a um protocolo de avaliação de força isocinética (Biodex System 3 Isokinetic Dynamometer, Biodex Medical Systems, Inc., Shirley, NY) de

extensores e flexores de joelho, em ação muscular concêntrica-concêntrica, realizada pelos membros inferiores direito e esquerdo. Antes de iniciar o teste, os voluntários realizavam um aquecimento no próprio aparelho, que consistia na execução de uma série de 15 repetições, com velocidade de 120°/s para os dois membros avaliados. Para realização do teste, logo após o aquecimento, os voluntários executavam três séries de 10 repetições, com velocidade de 60°/s, tendo um intervalo de 120 segundos entre as séries (Quadro 3).

Quadro 3. Protocolo para o teste de força muscular

CV	**Protocolo**						**Aquecimento**	**Variáveis**
	Articulação	Movimentos	ROM	S x R	Velocidade	Intervalo		
15%	Joelho	Flexão e extensão	0° a 90°	3x10	60°/s	120s entre as séries	15 repetições a 120°/s	Pico de torque, Trabalho total, Trabalho produzido no primeiro e último 1/3 do teste, Razão agonista/antagonista

CV= Coeficiente de variação; ROM – *Range of Motion* (amplitude de movimento); S x R= série e repetições.

3.2.10 Teste de força para dez repetições máximas (10RM)

Para obtenção da carga de 10 RM nos exercícios utilizados no programa de treinamento, o seguinte procedimento foi realizado: os avaliados realizaram um aquecimento específico no próprio exercício com cargas leves para realização de 15 repetições. Após intervalo de dois minutos, adicionou-se sobrecarga (kg). Na medida em que o indivíduo conseguia vencer a resistência em 10 repetições sem o alcance da fadiga, a carga era aumentada progressivamente de um a quatro quilogramas por no máximo três tentativas, com intervalos de cinco minutos entre as tentativas. Após a obtenção da carga máxima no teste de 10 RM, os indivíduos descansaram por 72 horas e foram reavaliados para obtenção da reprodutibilidade da carga no teste 10 RM. Os exercícios utilizados no estudo foram: supino reto no aparelho, leg Press, remada fechada no aparelho, cadeira extensora, remada aberta no aparelho, cadeira flexora, rosca bíceps com halteres, cadeira adutora, rosca tríceps no extensor, cadeira abdutora, flexão plantar e abdominais. O protocolo do teste foi adaptado de Bachle e Earle (2000).

3.2.11 Análise estatística

Inicialmente, realizamos testes de normalidade (Kolmogorov-smirnov, D'Agostino & Pearson e Shapiro-Wilk) para verificar se havia distribuição gaussiana das variáveis. Os dados que apresentaram distribuições normais foram expostos como média±DP (mín-máx), enquanto os sem esta distribuição foram expostos como mediana [1°-3°quartis].. O teste do chi-quadrado com correção de Yates foi utilizado para comparação de gêneros entre os dois grupos. Testes t não-pareados e pareados foram utilizados para as comparações intergrupos e intragrupo, respectivamente.Nas variáveis sem distribuição normal, foram utilizados os testes de Mann Whitney e Wilcoxon para a comparação intergrupos eintragrupo , respectivamente. No grupo Ob, aquelas as variáveis que apresentaram diferenças entre os períodos pré- e pós-intervenção foram criados deltas de variação (delta de variação = valor pós – valor pré). Os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman foram utilizados para testar as associações entre os deltas de variação com ou sem distribuição normal, respectivamente. O nível de significância adotado foi de $p<0,05$.

4. RESULTADOS

Foram recrutados 83 voluntários para o presente estudo (figura 3). Destes, 23 desistiram da participação no estudo e sete foram excluídos, pelos seguintes motivos: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e glicemia de 2h após carga oral ≥ 200 mg/dl . Cinquenta e três voluntários foram incluídos no estudo e divididos em dois grupos (Ob e C). O grupo Ob foi composto por vinte e nove adolescentes, dos quais três voluntários não completaram os procedimentos de avaliação e dois não finalizaram a intervenção, o que resultou em uma amostra final de 24 adolescentes. O grupo C foi composto por vinte quatro voluntários, no qual quatro adolescentes desistiram durante os procedimentos de avaliação. Dessa forma, o grupo C foi composto por 20 voluntários (figura 4).

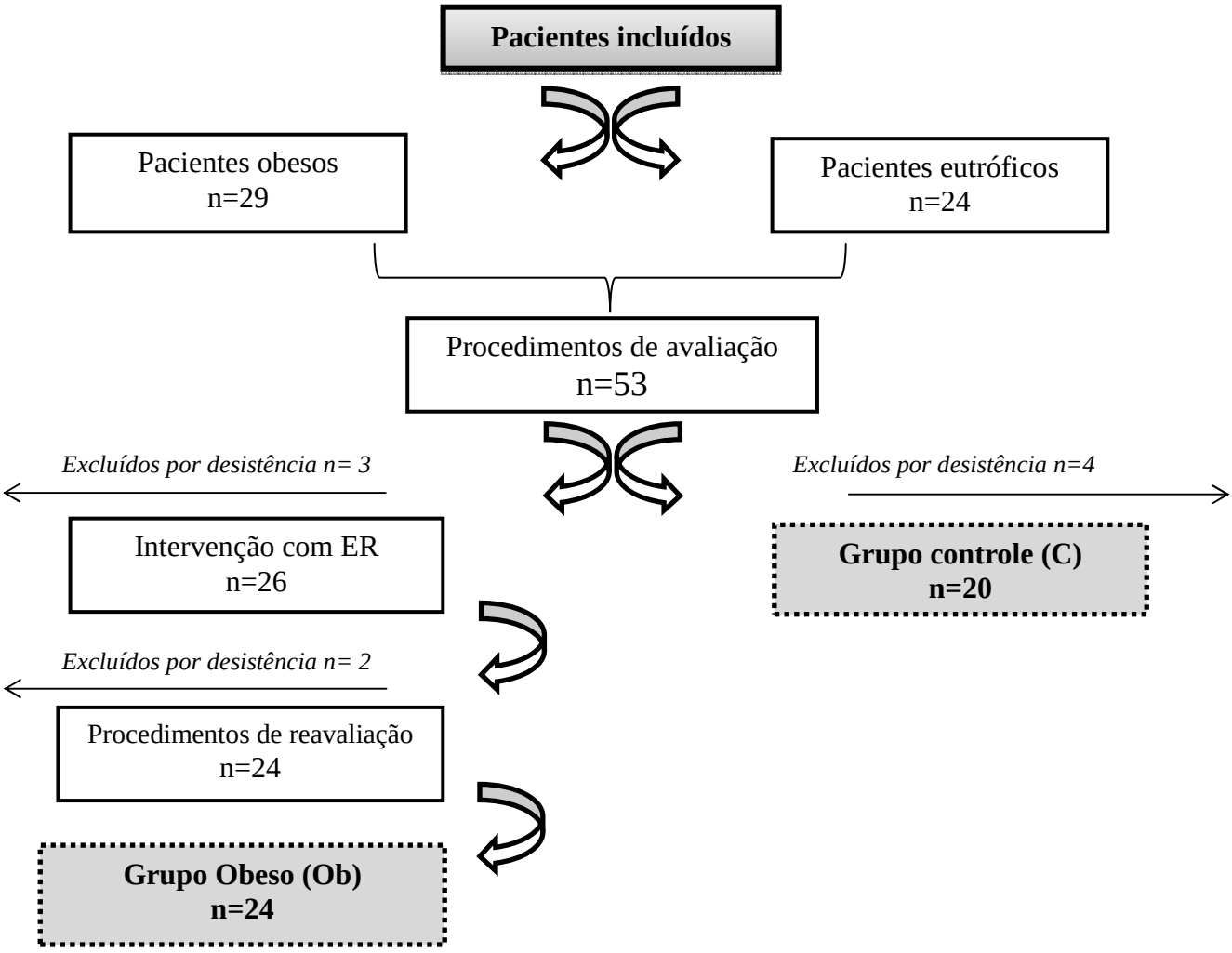

Figura 3. Pacientes recrutados para o estudo

4.1 **Comparação entre os grupos**

4.1.1 Características da amostra estudada

Quarenta e quatro adolescentes participaram voluntariamente do estudo e foram divididos em grupo controle (C; n=20) e obesos (Ob; n=24). A tabela 1 apresenta as características da amostra estudada. Como esperado, em comparação com o grupo C, o grupo Ob apresentou valores significativamente maiores para a massa corporal (87,8±11,3 vs. 56,1±10,0 kg; P<0,0001), IMC (32,1±3,6 vs. 20,6±2,4 Kg/m^2; P<0,0001) e zIMC (2,6±0,3 vs. 0,5±0,2; P<0,0001). O grupo Ob também apresentou a circunferência da cintura (103,9±8,9 vs. 72,4±7,9 cm; P<0,0001), do quadril (111,9±7,9 vs. 87,0±7,7 cm; P<0,0001) e a RCQ (0,93±0,06 vs. 0,83±0,07; P<0,0001) mais elevadas do que o grupo C. Quatro adolescentes do grupo Ob (16,6%) foram diagnosticados com síndrome metabólica (SM). Os grupos eram semelhantes na idade e estatura. Todos os voluntários foram classificados como normotensos. Entretanto, o grupo Ob apresentou valores significativamente maiores para a PAS (122,4±9,1 vs. 109,7±6,9 mmHg; P<0,0001) e PAD casual (76,1±7,1 vs. 65,3±5,9 mmHg; P<0,0001), quando comparado ao grupo C.

Tabela 1. Características da amostra estudada [média±DP (mín-máx)].

	Controle (n=20)	**Obesos (n=24)**
Sexo (feminino/masculino)	7/13	17/7***
Idade (anos)	14,7±1,4 (13 - 18)	14,1±1,0 (13 - 16)
Massa corporal (kg)	56,1±10,0 (43,7 - 82,4)	87,8±11,3 (63,0 - 108,6)***
Estatura (m)	1,65±0,06 (1,53 - 1,78)	1,66±0,07 (1,54 - 1,84)
Cintura (cm)	72,4±7,9 (59,8 - 90,3)	103,9±8,9 (88,0 - 123,0)***
Quadril (cm)	87,0±7,7 (72,0 - 103,8)	111,9±7,9 (93,5 - 126,8)***
RCQ	0,83±0,07 (0,70 - 0,99)	0,93±0,06 (0,82 - 1,03)***
IMC (Kg/m^2)	20,6±2,4 (16,7 - 26,0)	32,1±3,6 (26,1 - 37,3)***
zIMC	0,5±0,2 (0,1 - 1,0)	2,6±0,3 (2,0 – 3,0)***
PAS casual (mmHg)	109,7±11,5 (100,5 - 124,0)	122,4±9,1 (90,0 - 133,5)***
PAD casual (mmHg)	65,3±5,9 (53,5 - 73,5)	76,1±7,1 (63,5 - 90,0)***
Diagnóstico de SM [% (n)]	0	16,6 (4)

RCQ - relação cintura/quadril; IMC - índice de massa corporal; zIMC - escore-z do IMC; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; SM – síndrome metabólica; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

4.1.2 Características bioquímicas da amostra estudada

A tabela 2 apresenta as características bioquímicas da amostra estudada. O grupo Ob apresentou valores significativamente maiores do que o grupo C, respectivamente, para: a insulina 25,5 [17,2 - 36,5] vs. 7,0 [5,2-11,5] mU/ml; P<0,0001), o HOMA-IR 5,2 [3,7-7,4] vs. 1,4 [1,0-2,3]; P<0,0001), os triglicerídeos (93,0±47,8 vs. 66,6±28,2 mg/dl; P<0,05), a leucometria total (7.179±1.819 vs. 5.092±1.704 mm^3; P<0,05), a proteína C-reativa (0,05 [0,15-0,64] vs. 0,28 [0,03-0,18] mg/dl; P<0,01) e o fibrinogênio (276,0 [387,3-447,5] vs. 421,0 [255,0-315,3] mg/dl; P<0,0001). Enquanto os valores do HDL-c foram significativamente menores (41,5 [35,2-50,2] vs. 49,0 [45,2-57,0] mg/dl; P<0,05) quando comparados ao grupo C. Entretanto, a glicemia de jejum e de 2h após carga oral, o colesterol total e o LDL-c foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 2. Características bioquímicas da amostra estudada (média±DP (mín-máx); mediana [1°-3°]).

	Controle n=20	**Obesos n=24**
Glicemia de jejum (mg/dl)	85,7±6,1 (74,0 - 101,0)	84,7±4,1 (77,0 - 92,0)
Insulina (mU/ml)	7,0 [5,2-11,5]	25,5 [17,2-36,5]***
HOMA-IR	1,4 [1,0-2,3]	5,2 [3,7-7,4]***
Glicemia 2h após carga oral (mg/dl)	95,6±21,1 (61,0 - 127,0)	105,8±25,3 (67,0 - 194,0)
Colesterol total (mg/dl)	138,5 [124,5-178,8]	159,5 [139,3-181,3]
HDL-c (mg/dl)	49,0 [45,2-57,0]	41,5 [35,2-50,2]*
LDL-c (mg/dl)	85,8±26,1 (43,0 - 151,0)	95,2±22,0 (57,0 - 135,0)
Triglicerídeos (mg/dl)	66,6±28,2 (36,0 - 148,0)	93,0±47,8 (34,0 - 204,0)*
Leucócitos/mm^3	5.092±1.704 (3.340 - 9.040)	7.179±1.819 (4.180 - 11.400)*
Proteína C-reativa (mg/dl)	0,05 [0,03-0,18]	0,28 [0,15-0,64]**
Fibrinogênio (mg/dl)	276,0 [255,0-315,3]	421,0 [387,3-447,5]***

HDL-c - colesterol de alta densidade; LDL-c - colesterol de baixa densidade; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

4.1.3 Avaliação da composição corporal

Como esperado, na avaliação complementar da composição corporal, o percentual de gordura total, troncular e andróide foram maiores no grupo Ob do que no grupo C, respectivamente (44,6±4,3 vs. 24,3±7,6 %; P<0,0001; 47,8±4,2 vs. 22,1±9,2 %; P<0,0001 e 56,4±4,5 vs. 24,8±12,4, P<0,0001; figura 4). Adicionalmente, a massa magra e a massa de gordura também foram significativamente maiores no grupo Ob do que no grupo C, respectivamente (46,9±7,3 vs. 40,5±7,4 g; P<0,01 e 37,4±6,4 vs. 13,2±5,2 g; P<0,0001; figura 4).

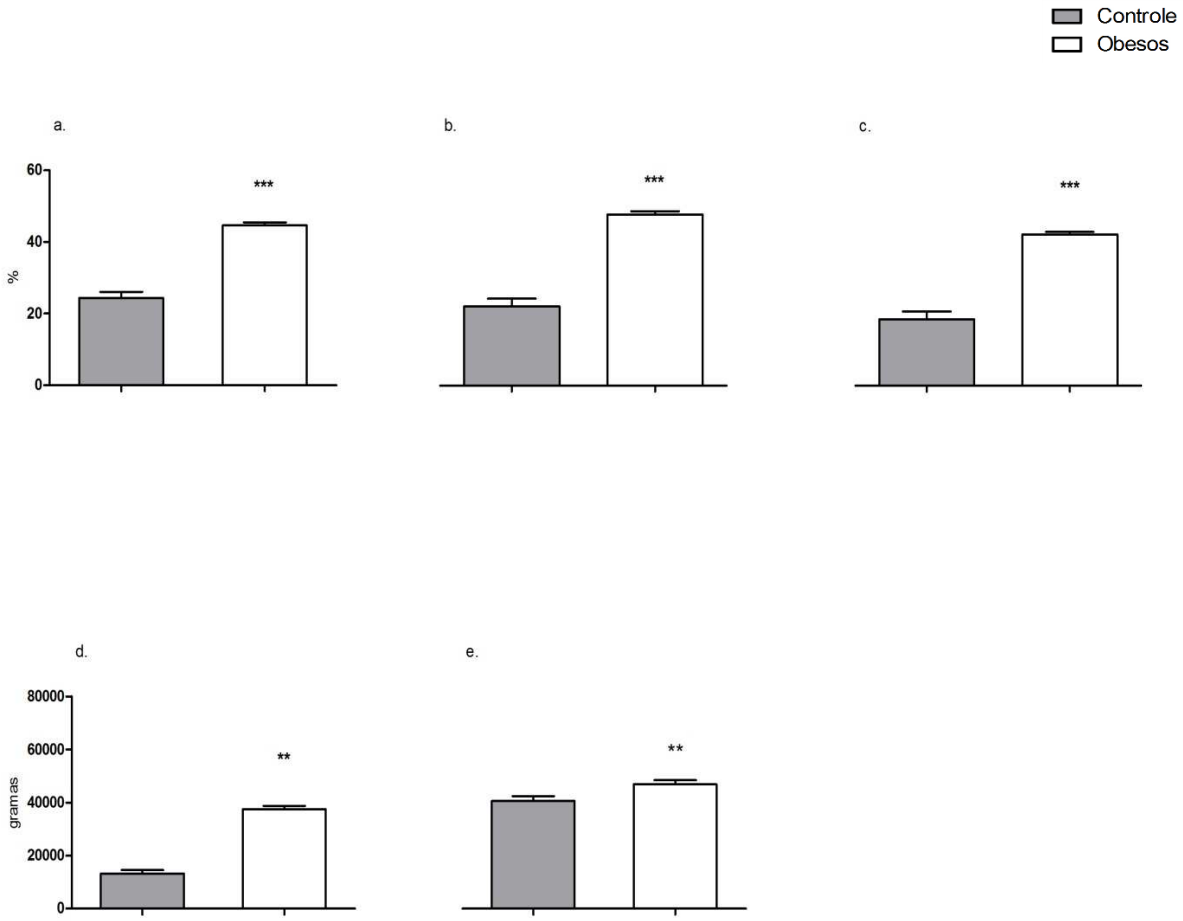

Figura 4. Comparação do percentual de gordura total (a), troncular (b), andróide (c), massa de gordura (d) e massa magra (e) entre o grupo C e o grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,0001.

4.1.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA 24h)

A tabela 3 apresenta os valores da PA nos períodos de vigília e sono, e como medida do período geral da amostra estudada. Embora a medida casual da PA tenha apresentado diferença significativa entre os grupos, através do MAPA 24h foi observado que o grupo Ob apresentou valores pressóricos semelhantes aos do grupo C.

Tabela 3. Monitorização ambulatorial da pressão arterial [média±DP (mín-máx)].

	Controle n=20	**Obesos n=21**
PAS geral	118,3±9,2 (106 - 136)	121,3±7,7 (111 - 145)
PAS de vígilia	120,8±10,2 (105 - 140)	124,5±8,6 (114 - 148)
PAS de sono	112,7±9,3 (99 - 131)	114,3±7,1 (103 - 136)
PAD geral	69,1±7,2 (59 - 86)	69,6±5,6 (58 - 80)
PAD de vigília	72,2±8,6 (61 - 92)	73,7±7,1 (58 - 86)
PAD de sono	62,8±6,8 (49 - 75)	60,6±4,3 (53 - 70)
PAM geral	87,3±6,4 (77 - 103)	87,8±5,9 (79 - 103)
PAM de vigília	89,8±7,8 (79 - 108)	91,4±7,2 (78 - 107)
PAM de sono	81,6±7,0 (69 - 93)	80,2±4,7 (72 - 94)

PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PAM - pressão arterial média;

4.1.5 Reatividade Microvascular e vasomotricidade

Para a análise da vasomotricidade foram mensurados os componentes endotelial, simpático, miogênico, respiratório, cardíaco e a densidade total. O grupo Ob apresentou valores semelhantes aos do grupo C, para o componente endotelial (4,35 [3,98-5,59] vs. 5,38 [3,68-6,87] Hz), simpático (3,70 [3,00-4,27] vs. 4,10 [2,89-4,69] Hz), miogênico (2,69 [2,37-3,53] vs. 3,02[2,51-3,57] Hz), respiratório (1,18 [1,07-1,30] vs. 1,11 [1,01-1,22] Hz), cardíaco (0,70 [0,62-0,75] vs. 0,68 [0,63-0,74] Hz) e para a densidade total (0,08 [0,06-0,12] vs. 0,09 [0,07-0,15]). O grupo Ob também apresentou valores semelhantes aos do grupo C, para o percentual de incremento do fluxo microvascular em resposta à Ach (vasodilatação endotélio-dependente) e para a vasodilatação endotélio-independente (SNP), respectivamente 1.234 [707-1.649] vs. 1.050 [667-1.595] %) e 1.735 [1.322-2.015] vs. 1.598 [1.136-1.959] %).

4.1.6 Biomarcadores inflamatórios e de função endotelial e ácidos graxos livres

O grupo Ob apresentou níveis significativamente maiores de leptina (39.010 [22.710-50.060] vs. 3.858 [1.297-9.239] pg/mL; P<0,0001), interleucina-6 (1,44 [0,99-2,30] vs. 0,63 [0,54-1,01] pg/mL; P<0,0001) e ácidos graxos livres (0,55 [0,41-0,67] vs. 0,40 [0,26-0,54] mmol/L; P<0,05), e menores para a adiponectina (5.119 [3.110-7.763] vs. 10.150 [4.848-13.840] ng/mL; P<0,01) quando comparado ao grupo C (figura 5). Em contrapartida, não houve diferença significativa entre os grupos para a resistina, TNF-α e endotelina-1.

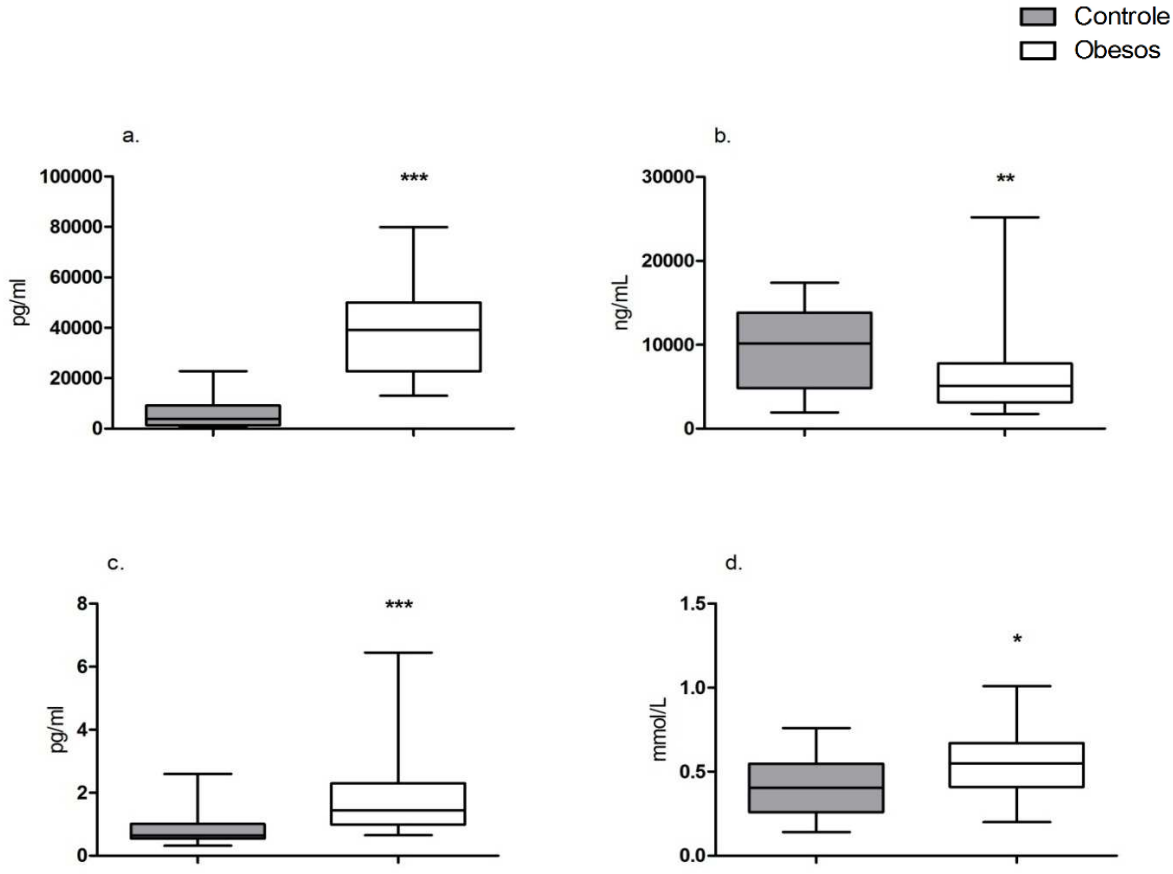

Figura 5. Comparação dos níveis de leptina (a), adiponectina (b), IL-6 (c) e ácidos graxos livres (d) entre o grupo C e o grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

4.1.7 Células endoteliais circulantes

O percentual de CECs ativadas foi significativamente diferente entre os grupos. Como esperado, o grupo Ob apresentou valores mais elevados para as CECs ativadas quando comparado ao grupo C, respectivamente (153,0[58,8-596,7] vs. 0,0[0,0-60,3] %; P<001).

4.1.8 Variabilidade da frequência cardíaca

O grupo Ob apresentou valores maiores para FC e menores para o intervalo RR do que o grupo C, respectivamente (79,4±9,6 vs. 70,4±9,1 bpm; P<0,05 e 771,7±99,0 vs. 873,9±118,3 ms; P<0,05). O componente simpático (LF) e o balanço simpatovagal (LF/HF) também foram significativamente maiores no grupo Ob quando comparados ao grupo C, respectivamente (49,3[44,5-64,8] vs. 37,2[24,5-49,3] n.u; P<0,05 e 0,9[0,8-1,8] vs. 0,4[0,2-0,9]; P<0,05). Entretanto o componente parasimpático (HF) apresentou valores mais reduzidos (50,6[35,1-55,4] vs. 62,8[50,6-75,4] n.u; P<0,05) no grupo Ob (figura 6).

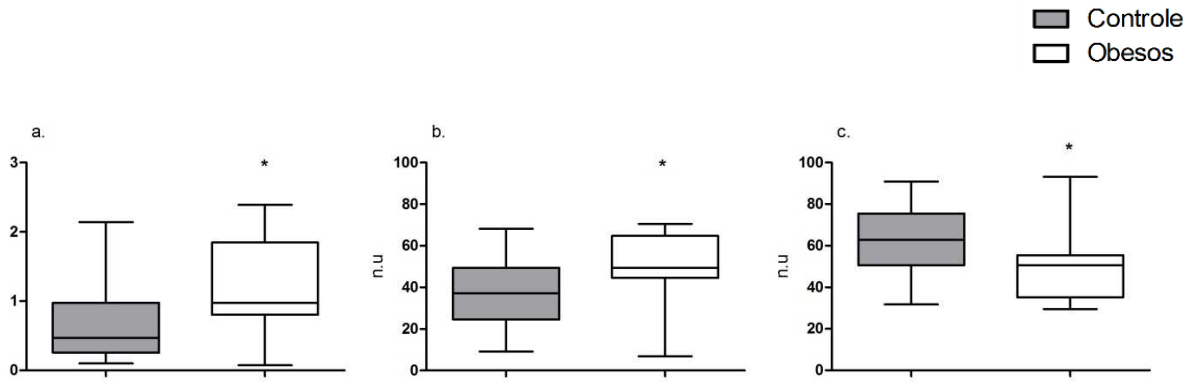

Figura 6. Comparação do balanço simpatovagal (a), componente LF (b) e componente HF (c) entre o grupo C e o grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05.

4.1.9 Avaliação da força muscular

A medida do pico de torque foi utilizada para a avaliação da força muscular durante os movimentos de extensão e flexão de joelho. Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo C e Ob, tanto para a extensão quanto para a flexão do joelho, respectivamente (151,1±49,4 vs. 169,8±33,5 e 85,6±28,6 vs. 91,3±19,8 N.m).

4.1.10 Teste cardiopulmonar de exercício submáximo

O grupo Ob apresentou valores significativamente maiores de VO_2, VCO_2 e VE durante todos os estágios do teste e nos e períodos de recuperação, com exceção da VE medida nos últimos minutos de recuperação quando comparado ao grupo C (figuras 7, 8 e 9). O dispêndio energético total também foi maior durante o teste no grupo Ob quando comparado ao grupo C (112,6±19,0 vs. 57,0±28,8 Kcal.sessão^{-1}; P<0,0001). Entretanto, a frequência cardíaca durante o teste não apresentou diferença significativa entre os grupos.

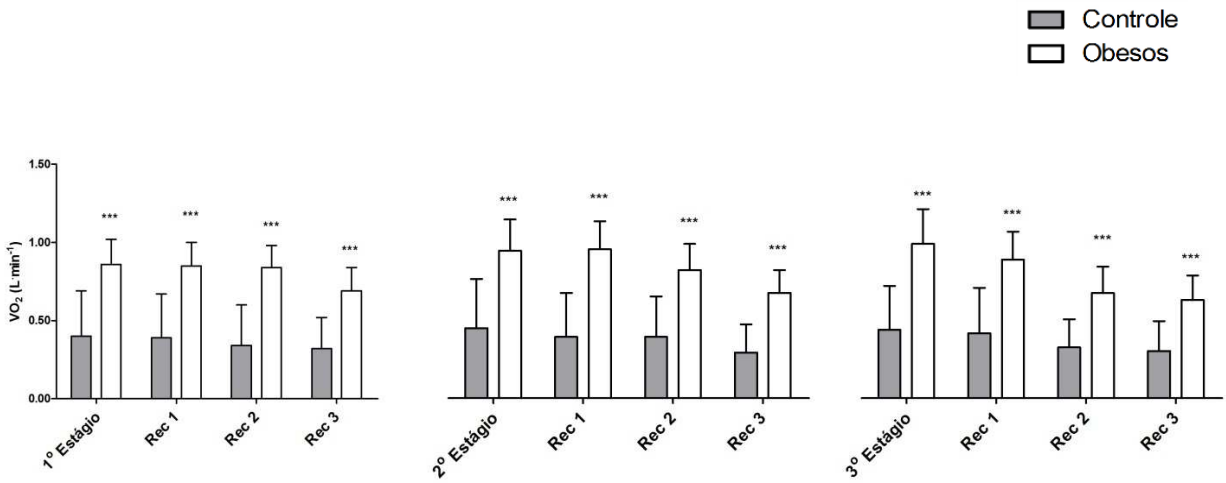

Figura 7. Comparação do VO_2 entre o grupo C e o grupo Ob; Rec - recuperação; *Diferença significativa em relação ao grupo C; ***P<0,001.

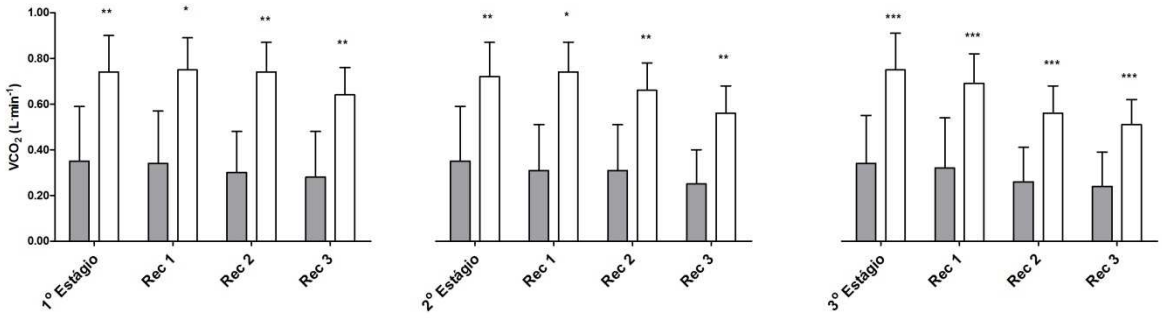

Figura 8. Comparação do VCO_2 entre o grupo C e o grupo Ob; Rec - recuperação; *Diferença significativa em relação ao grupo controle; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

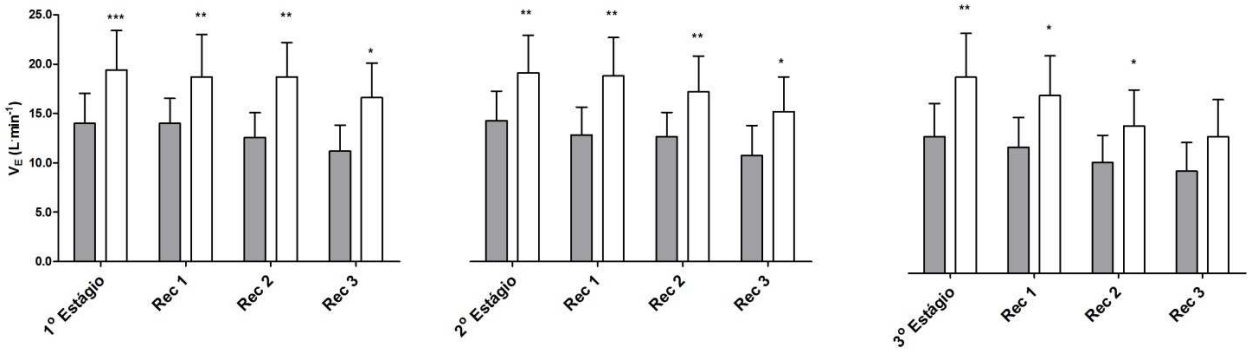

Figura 9. Comparação da VE entre o grupo C e o grupo Ob; Rec - recuperação; *Diferença significativa em relação ao grupo controle; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

4.2 Efeitos dos exercícios resistidos no grupo de adolescentes obesos

Após a realização dos procedimentos de avaliação no estado basal, o grupo Ob foi submetido à intervenção com ER. A seguir, são apresentados os resultados de três meses de intervenção com ER para o grupo Ob e adicionalmente a comparação desses resultados com os valores apresentados pelo grupo C, no estado basal.

4.2.1 Características da amostra estudada

A tabela 4 apresenta as características da amostra estudada após três meses de intervenção com ER. Houve redução da circunferência da cintura (103,9±8,9 vs. 100,9±9,4 cm; P<0,001, figura 10), da RCQ (0,93±0,06 vs. 0,90±0,07; P<0,001) e da PAS e PAD casual, respectivamente, (122,4±9,12 vs. 110,1±8,3 mmHg; P<0,001 e 76,1±7,1 vs. 69,0±6,4 mmHg; P<0,001). Adicionalmente, estes valores pressóricos do grupo Ob após intervenção equivaleram-se aos do grupo C (tabela 3, figura 11). Supreendentemente, o percentual de incidência de SM teve uma queda significativa (16,6 vs. 0 %) como resposta a intervenção exclusiva com ER. Entretanto, o ER não alterou a massa corporal, a circunferência do quadril, o IMC e o zIMC.

Tabela 4. Características da amostra estudada após intervenção [média±DP (mín-máx)].

	Grupo controle n=20	**Obesos Pré-intervenção n=24**	**Obesos Pós-intervenção n=24**
Massa corporal (kg)	56,1±10,0 (43,7 - 82,4)	87,8±11,3 (63,0 - 108,6)***	87,2±11,5 (62,0 - 109,0)***
Cintura (cm)	72,4±7,9 (59,8 - 90,3)	103,9±8,9 (88,0 - 123,0)***	100,9±9,4 (84,0 - 121,5)*** ###
Quadril (cm)	87,0±7,7 (72,0 - 103,8)	111,9±7,9 (93,5 - 126,8)***	111,8±8,6 (94,5 - 124,3)***
RCQ	0,83±0,07 (0,70 - 0,99)	0,93±0,06 (0,82 - 1,03)***	0,90±0,07 (0,78 - 1,0)***###
IMC (Kg/m^2)	20,6±2,4 (16,7 - 26,0)	32,1±3,6 (26,1 - 37,3)***	31,7±3,7 (26,1 - 38,0)***
Zimc	0,5±0,2 (0,1 - 1,0)	2,6±0,3 (2,0 – 3,0)***	2,6±0,4 (1,9 - 3,0)***
PAS (mmHg)	109,7±11,5 (100,5 - 124,0)	122,4±9,1 (90,0 - 133,5)***	110,1±8,3 (90,0 - 123,5) ###
PAD (mmHg)	65,3±5,9 (53,5 - 73,5)	76,1±7,1 (63,5 - 90,0)***	69,0±6,4 (59,0 - 82,5) ###

RCQ - relação cintura/quadril; IMC - índice de massa corporal; zIMC - escore-z do IMC; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05; ##P<0,01; ###P<0,001.

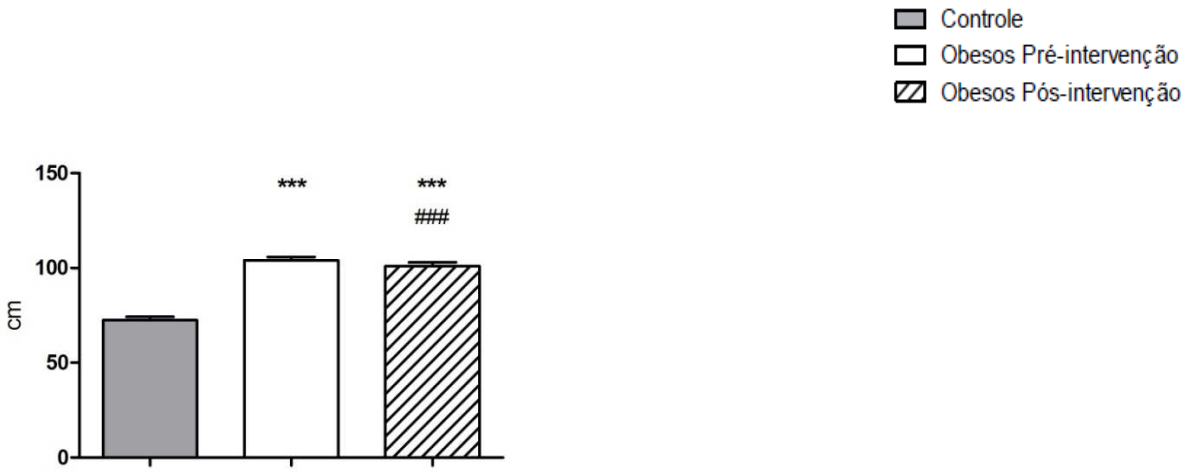

Figura 10. Efeito de uma intervenção com ER na circunferência da cintura do grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; ***P<0,001; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; ###P<0,001.

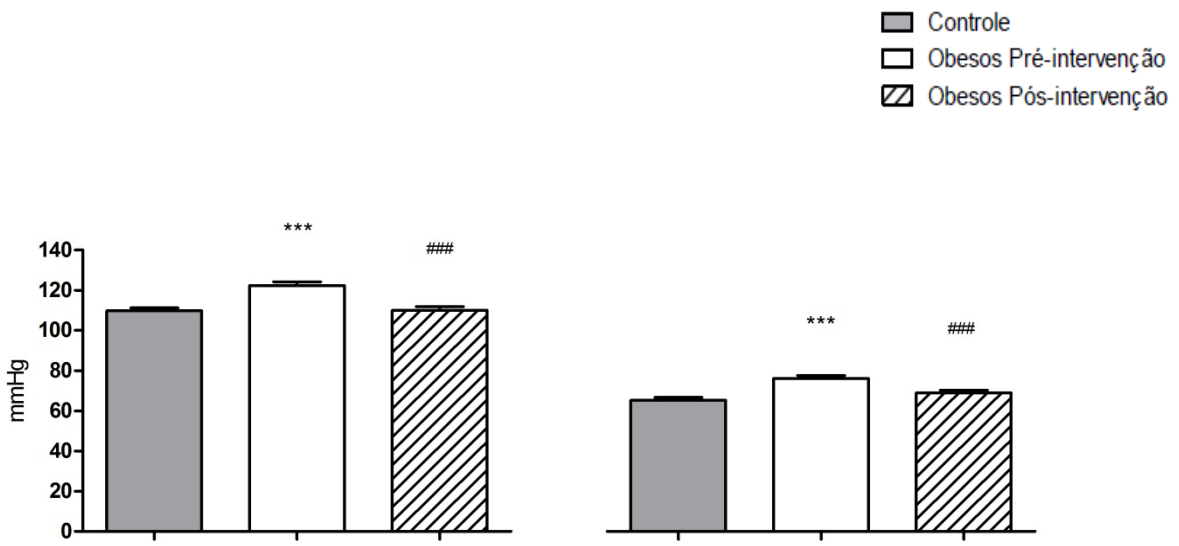

Figura 11. Efeito de uma intervenção com ER nas PAs sistólica e diastólica casuais do grupo Ob;*Diferença significativa em relação ao grupo C; ***P<0,001; $^{\#}$Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; $^{\#\#\#}$P<0,001.

4.2.2 Características bioquímicas da amostra estudada

A tabela 5 apresenta as características bioquímicas da amostra estudada após três meses de intervenção. Houve redução nos níveis de insulina (25,5 [17,2-36,5] vs. 21,5 [16,7-33,2] mU/ml, P<0,01), HOMA-IR (5,2 [3,7-7,4] vs. 4,4 [3,6-6,9], P<0,05) e fibrinogênio (421,0 [387,3-447,5] vs. 392,0 [354,8-444,8] mg/dl, P<0,05). O ER não alterou a glicemia de jejum e 2h após carga oral, colesterol total, HDL-c, LDL-c, TG e proteína C-reativa. Entretanto, observamos que os valores de HDL-c e TG no grupo Ob após intervenção equivaleram-se àqueles apresentados pelo grupo C no estado basal.

Tabela 5. Características bioquímicas da amostra estudada após intervenção (média±DP (mín-máx); mediana [1°-3°]).

	Grupo controle n=20	**Obesos Pré-intervenção n=22**	**Obesos Pós-intervenção n=22**
Glicemia de jejum (mg/dl)	84,3±5,7 (76,0 - 100,0)	85,7±6,1 (74,0 - 101,0)	85,4±4,1 (77,0 - 92,0)
Insulina (mU/ml)	7,0[5,2-11,5]	25,5[17,2-36,5]***	21,5[16,7-33,2]***##
Homa-IR	1,4[1,0-2,3]	5,2[3,7-7,4]***	4,4[3,6-6,9] ***##
Glicemia 2h após sobrecarga oral (mg/dl)	95,6±21,1 (61,0 - 127,0)	105,8±25,3 (67,0 - 194,0)	98,1±25,3 (58 - 181)
Colesterol total (mg/dl)	138,5[124,5-178,8]	159,5[139,3-181,3]	152,0[136,8-185,5]
HDL-c (mg/dl)	49,0[45,2-57,0]	41,5[35,2-50,2]*	42,0[32,7-52,7]
LDL-c (mg/dl)	85,8±26,1 (43,0 - 151,0)	95,2±22,0 (57,0 - 135,0)	94,5±25,7 (46,0 - 151,0)
Triglicerídeos (mg/dl)	66,6±28,2 (36,0 - 148,0)	93,0±47,8 (34,0 - 204,0)*	81,7±29,2 (40,0 - 136,0)
Proteína C-reativa (mg/dl)	0,05[0,03-0,18]	0,28[0,15-0,64]**	0,15[0,08-0,39]*
Fibrinogênio (mg/dl)	276,0[255,0-315,3]	421,0[387,3-447,5]***	392,0[354,8-444,8] **#

HDL-c - colesterol de alta densidade; LDL-c - colesterol de baixa densidade; P<0,05.*Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05; ##P<0,01.

4.2.3 Avaliação da composição corporal

Houve redução no percentual de gordura total (44,9±4,1 vs. 44,0±4,1 %, P<0,01), troncular (47,8±4,2 vs. 46,8±4,5, P<0,01) e de distribuição andróide (56,4±4,5 vs. 55,1±5,2, P<0,01) após três meses de intervenção (figura 12). Entretanto, o treinamento não alterou a distribuição ginecóide, massa magra e a massa de gordura.

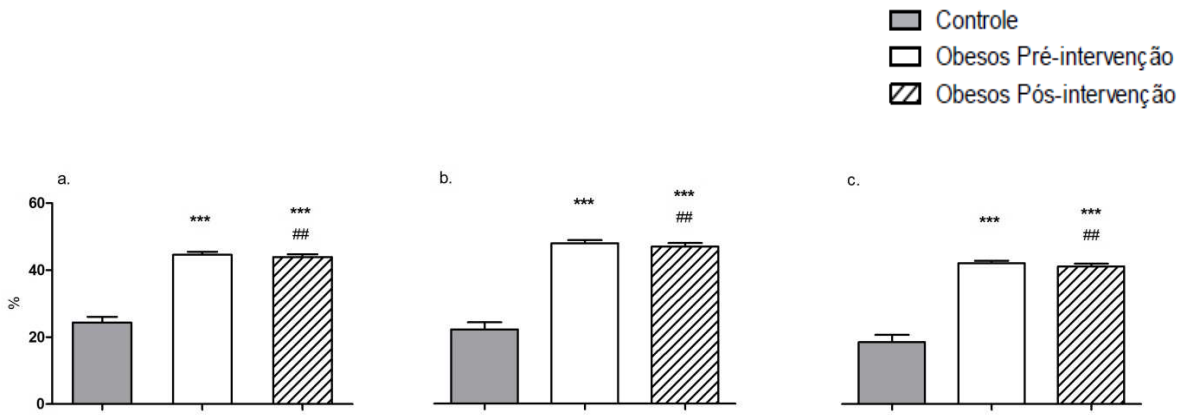

Figura 12. Efeito de uma intervenção com ER no percentual de gordura total (a), troncular (b) e andróide (c) do grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; ***P<0,001; $^{\#}$Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; $^{\#\#}$P<0,01.

4.2.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA 24h)

O grupo Ob apresentou redução dos valores pressóricos após a intervenção com ER. Quando comparados os períodos pré e pós-intervenção foram observadas diferenças significativas, respectivamente para as PA sistólicas: geral (121,7 ± 8,1 vs. 118,9±8,3 mmHg; P<0,01) e de vígila (125,0±8,9 vs. 121,8±9,2 mmHg; P<0,01). Não observamos diferença para a PA sistólica no período de sono (114,5±7,5 vs. 112,9±7,8 mmHg) (figura 13). O grupo Ob reduziu as PA diastólicas após a intervenção: geral (69,6±5,1 vs. 67,2±5,2 mmHg; P<0,01) e de vígila (73,9±6,5 vs. 70,2±5,8 mmHg; P<0,01). A PA diastólica no período de sono (60,4±4,2 vs. 60,9±6,2 mmHg) não demonstrou mudança (figura 14). As PA médias: geral (88,0±5,9 vs. 85,8±5,7 mmHg; P<0,01) e de vígila (91,7±6,9 vs. 88,6±6,0 mmHg, P<0,01) também reduziram após intervenção, enquanto a PA média no período de sono (82,8±6,0 vs. 76,2±10,1 mmHg) não demonstrou diferença em relação ao período pré-interveção (figura 15).

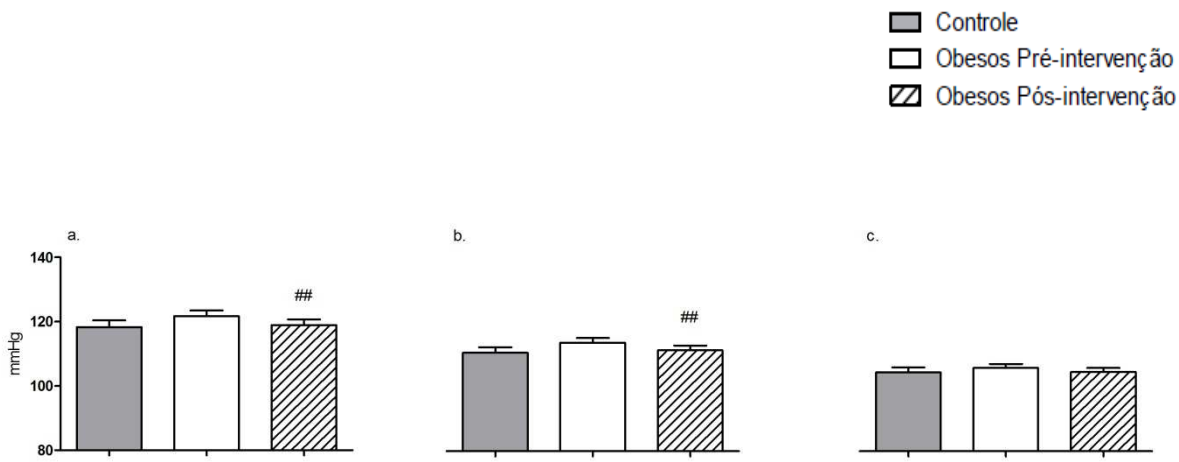

Figura 13. Efeito de uma intervenção com ER sobre a PA sistólica geral (a), de vigília (b) e de sono (c), no grupo Ob; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; ##P<0,01.

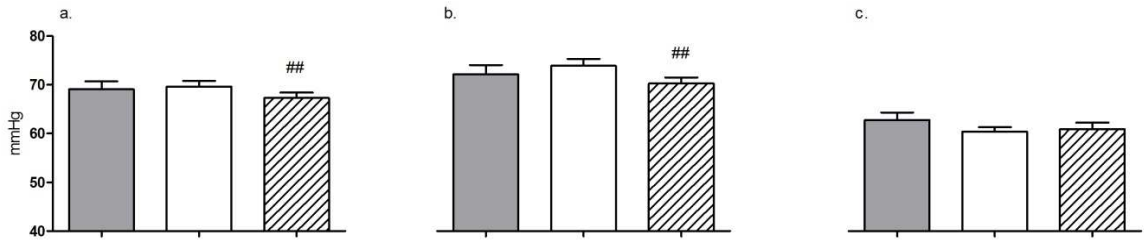

Figura 14. Efeito de uma intervenção com ER sobre a PA diastólica geral (a), de vigília (b) e de sono (c), no grupo Ob; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; ##P<0,01.

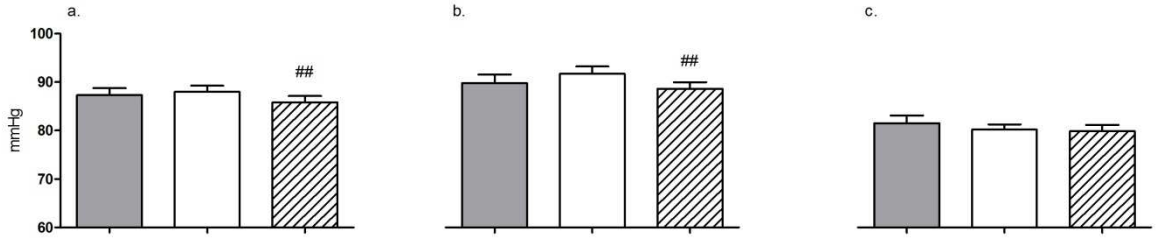

Figura 15. Efeito de uma intervenção com ER sobre a PA média geral (a), de vigília (b) e de sono (c), no grupo Ob; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; ##P<0,01.

4.2.5 Reatividade microvascular e vasomotricidade

Após três meses de intervenção houve redução significativa do componente cardíaco (0,68 [0,63-0,74] vs. 0,63 [0,61-0,70] Hz; P<0,05, figura 16) da vasomotricidade. Entretanto, o ER não alterou os componentes endotelial (5,41 [3,48-6,91] vs. 5,67 [4,38-8,25] Hz), simpático (4,08 [2,82-4,45] vs. 4,27 [3,75-4,57] Hz), miogênico (2,74 [2,36-3,06] vs. 3,02 [2,51-3,57] Hz), respiratório (1,10 [1,00-1,21] vs. 1,06 [0,94-1,20] Hz), e a densidade total (0,09 [0,07-0,14] vs. 0,10 [0,07-0,13]). O percentual de incremento do fluxo microvascular em resposta à Ach (vasodilatação endotélio-dependente) apresentou valores incremento no período pós-intervenção (1.132 [725-1.642] vs. 1.805 [1.078-2.206] %; P<0,05). Entretanto, não observamos mudança na vasodilatação endotélio-independente (1.746 [1.462-2.045] vs. 1.529 [1.086-2.884] %, figura 17) entre os períodos pré e pós-intervenção.

Figura 16. Efeito de uma intervenção com ER sobre o componente cardíaco da vasomotricidade no grupo Ob; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05.

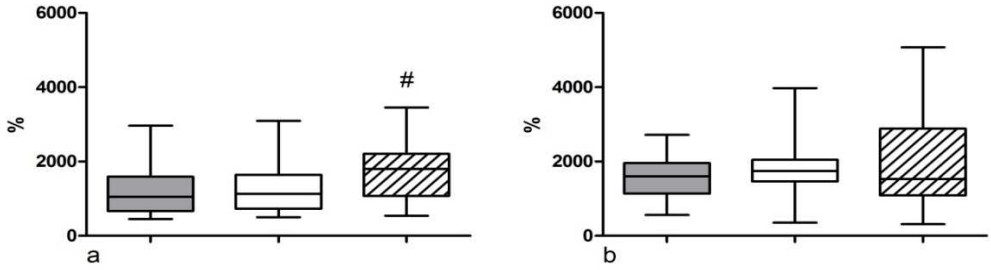

Figura 17. Efeito de uma intervenção com ER sobre a vasodilatação endotélio-dependente (a) e independente (b) no grupo Ob; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05.

4.2.6 Biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres

A tabela 6 apresenta os dados dos biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres da amostra estudada. Houve uma redução significativa apenas para os níveis de ET-1 (1,31 [1,03-1,56] vs. 1,27 [1,02-1,47] pg/ml; P<0,05) em resposta ao ER (figura 18). Entretanto, observamos que os níveis de AGL no grupo Ob após intervenção equivaleram-se aos do grupo C (0,48[0,35-0,70] vs. 0,40[0,26-0,54]). O ER não alterou os níveis de adiponectina, leptina, resistina e TNF-α.

Tabela 6. Biomarcadores inflamatórios, de ativação endotelial e ácidos graxos livres (mediana [1°-3°]).

	Grupo controle n=20	**Obesos Pré-intervenção n=23**	**Obesos Pós-intervenção n=23**
Adiponectina (µg/ml)	10.150[4.848-13.840]	5.119[3.110-7.763]**	5.125[3.025-7.167] **
Leptina (ng/ml)	3.858[1.297-9.239]	39.010[22.710-50.060]***	35.400[18.780-52.320]***
Interleucina-6 (pg/ml)	0,63[0,54-1,00]	1,44[0,99-2,30] ***	1,68[1,22-2,44]***
TNF-α (pg/ml)	1,84[1,34-2,94]	2,04[1,42-3,44]	1,86[1,28-2,70]
Endotelina-1 (pg/ml)	1,62[1,27-2,21]	1,31[1,03-1,56]	1,27[1,02-1,47]*#
Resistina (ng/ml)	5,67[4,53-8,24]	7,35[5,62-8,66]	7,13[6,06-9,34]
AGL (mmols/l)	0,40[0,26-0,54]	0,55[0,41-0,67]*	0,48[0,35-0,70]

TNF-α - Fator de necrose tumoral-alfa; AGL - Ácidos graxos livres; *Diferença significativa em relação ao grupo controle; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,0001; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05.

Figura 18. Efeito de uma intervenção com ER sobre os níveis de ET-1 no grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo controle; *p<0,05; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05.

4.2.7 Variabilidade da frequência cardíaca

Após três meses de intervenção com ER, o grupo Ob apresentou uma redução na FC (79,4±9,6 vs. 72,3±9,6 bpm; P<0,01) e aumento no intervalo RR (771,7±99,0 vs.851,6±108,6 ms; P<0,01). Adicionalmente, os valores de FC e o intervalo RR foram semelhantes quando comparados aos do grupo C (figura 19). O componente simpático (LF) e o balanço simpatovagal (LF/HF) não foram diferentes após intervenção. Entretanto, observamos que os valores do componente simpatovagal (LF/HF) após intervenção equivaleram-se aos do grupo C. O componente parasimpático (HF) apresentou maiores valores em resposta ao treinamento (50,6[35,1-55,4] vs. 62,1[48,0-68,2] n.u; P<0,05), e estes também se equivaleram aos do grupo C (figura 20).

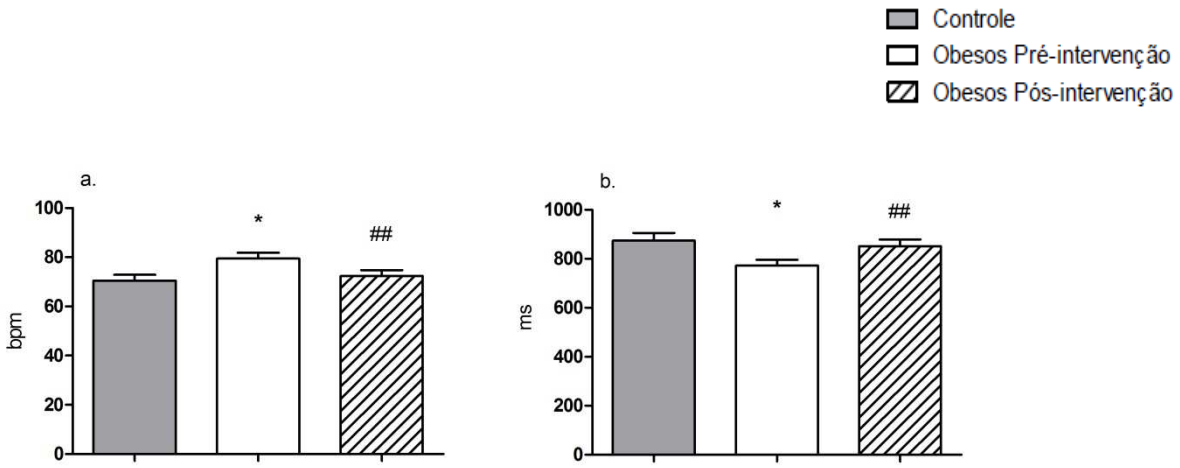

Figura 19. Efeito de uma intervenção com ER na frequência cardíaca (a) e intervalo RR (b) no grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; ##P<0,01.

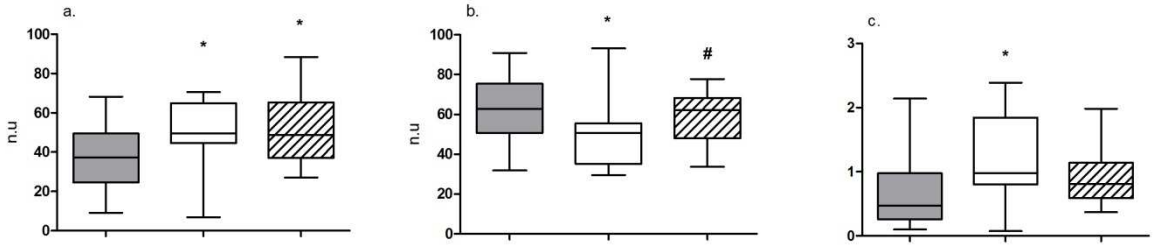

Figura 20. Efeito de uma intervenção com ER no componente simpático (a), parasimpático (b) e balanço simpatovagal (c) no grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05.

4.2.8 Avaliação da força muscular

Após três meses de intervenção, o grupo Ob apresentou aumento do pico de torque para os movimentos de extensão e flexão, respectivamente (145,8±23,5 vs. 185,2±32,0 N.m; P<0,05 e 91,3±19,8 vs. 130,3±44,3 N.m; P<0,05, figura 21).

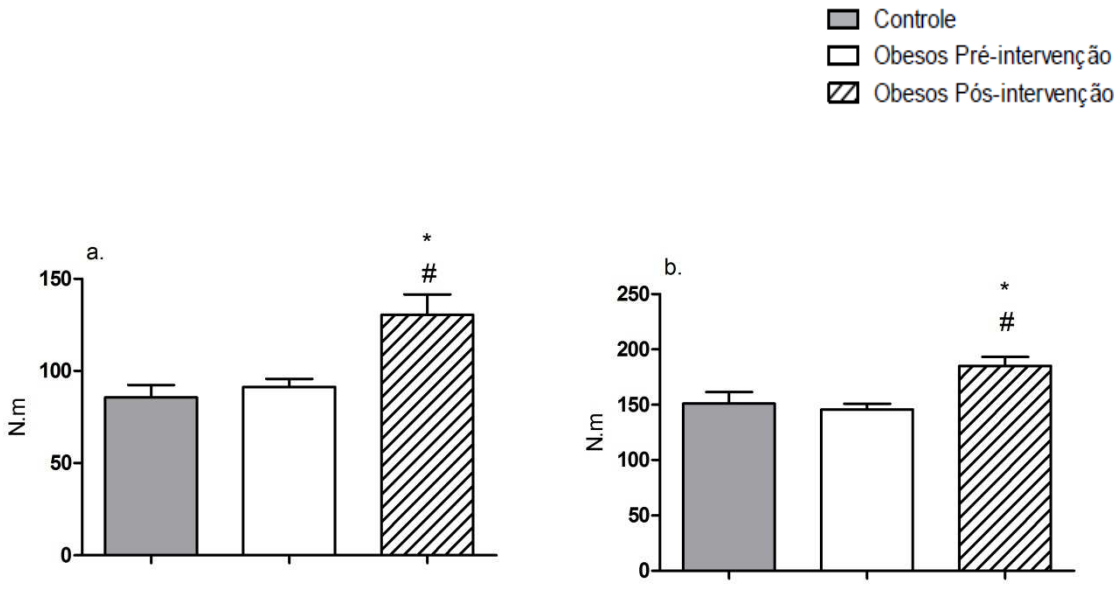

Figura 21. Efeito de uma intervenção com ER no pico de torque dos movimentos de flexão (a) e extensão (b) do grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; #Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; #P<0,05.

4.2.9 Teste cardiopulmonar de exercício submáximo

Após três meses de intervenção com ER o grupo Ob apresentou valores significativamente menores de VO_2, VCO_2 e VE durante o terceiro estágio do teste cardiopulmonar de exercício submáximo. Considerando o período de recuperação, também houve redução do VO_2, VCO_2 e VE durante os dois minutos subsequentes ao primeiro e segundo estágio, exceto para a medida do VO_2 referente ao primeiro minuto de recuperação do segundo estágio. Os valores de VO_2 e VCO_2 equivaleram-se aos do grupo C no primeiro estágio e no segundo minuto de recuperação após o mesmo estágio. A VE foi normalizada no terceiro minuto de recuperação após o primeiro e segundo estágio (figuras 22, 23 e 24).

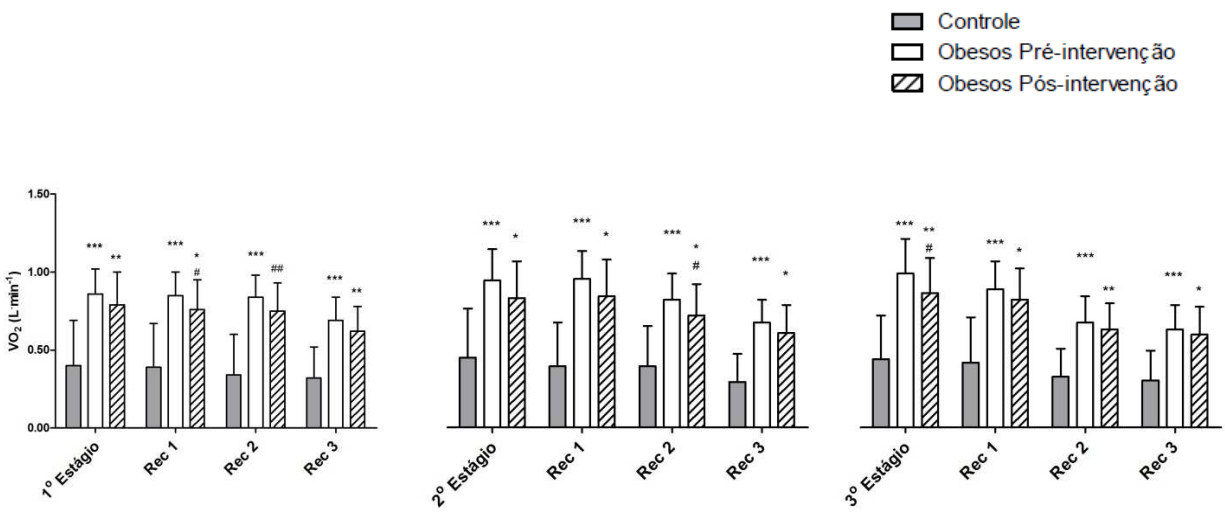

Figura 22. Efeito de uma intervenção com ER no VO_2 do grupo Ob; Rec - recuperação; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; $^{\#}$Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; $^{\#}$P<0,05; $^{\#\#}$P<0,01.

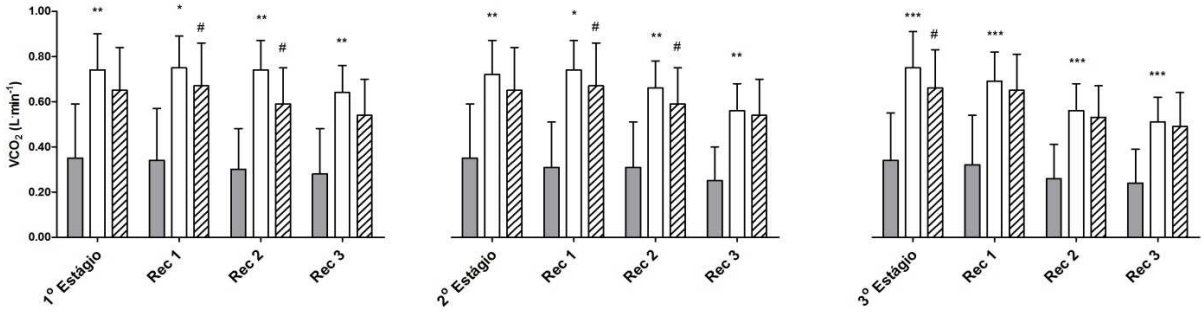

Figura 23. Efeito de uma intervenção com ER no VCO_2 do grupo Ob; Rec - recuperação; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; $^{\#}$Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; $^{\#}$P<0,05; $^{\#\#}$P<0,01.

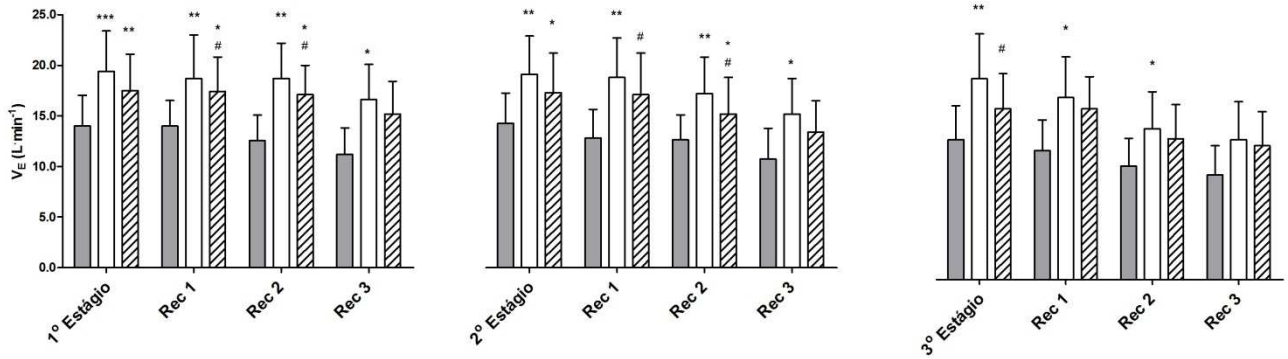

Figura 24. Efeito de uma intervenção com ER na VE do grupo Ob; Rec - recuperação; *Diferença significativa em relação ao grupo C; *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001; $^{\#}$Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; $^{\#}$P<0,05.

Além disso, uma intervenção exclusiva com ER também foi capaz de reduzir o dispêndio energético total durante o teste cardiopulmonar de exercício submáximo (figura 25).

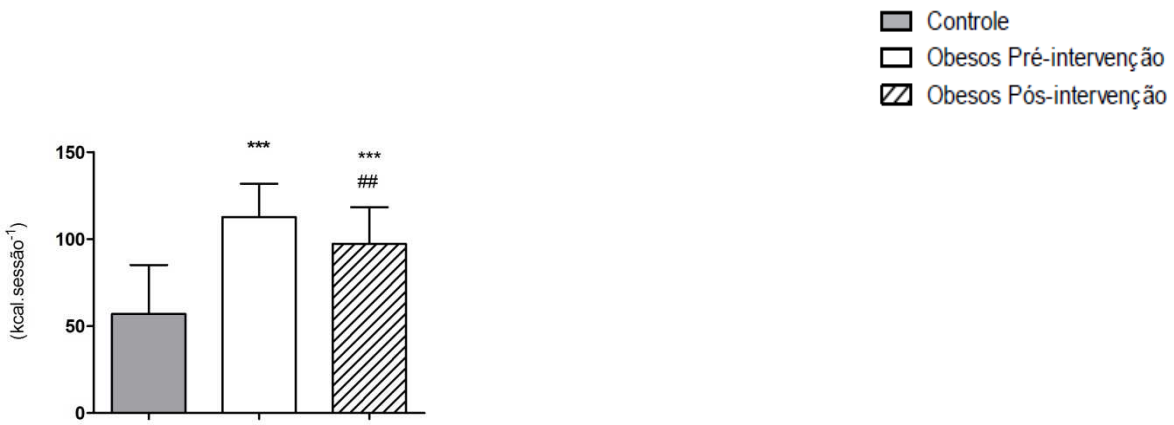

Figura 25. Efeito de uma intervenção com ER no dispêndio energético total do grupo Ob; *Diferença significativa em relação ao grupo C; ***P<0,001; $^{\#}$Diferença significativa em relação ao período pré-intervenção; $^{\#\#}$P<0,01.

4.3 Correlação entre as diferenças clínico-laboratoriais, variáveis hemodinâmicas e modulação autonômica observadas no grupo Ob

A redução na circunferência da cintura verificada após intervenção foi correlacionada àquelas observadas no percentual de gordura total (r=0,42; P<0,05), PA sistólica casual (r=0,46; P<0,05) e componente HF (r=-0,71; P<0,01). As alterações nos níveis de insulina foram correlacionadas às mudanças observadas na gordura da região troncular (r=0,47; P<0,05), PA diastólica (r=0,57; P<0,05) e média (r=0,50; P<0,05) no período de vigília. A redução do HOMA-IR foi associada àquelas observadas pela PA diastólica e média, respectivamente nos períodos geral (r=0,47; P<0,05 e r=0,46; P<0,05) e de vigília (r=0,60; P<0,01 e r=0,58; P<0,05). A diminuição no percentual de gordura total foi associada à redução nos níveis de fibrinogênio (r=0,52; P<0,05), enquanto a redução nos níveis de ET-1 foi correlacionada às alterações observadas na frequência cardíaca de repouso (rho=0,65; P<0,01). Os deltas de variação na resposta da vasodilatação endotélio-dependente e na PAD casual não estiveram associados com nenhum delta de variação testado.

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo analisou o efeito de uma intervenção composta exclusivamente por ER sobre variáveis metabólicas, hemodinâmicos, função endotelial, modulação autonômica, composição corporal, biomarcadores inflamatórios e condicionamento físico em adolescentes obesos. Os principais achados deste estudo evidenciam um efeito benéfico sobre alguns fatores de risco cardiovascular, tanto tradicionais quanto emergentes, em resposta a prática exclusiva de ER nesta população. Considerando os principais objetivos do estudo, demonstramos uma melhora na vasodilatação endotélio-dependente e uma redução nas PA sistólica, diastólica e média, independente de alterações no peso corporal após três meses de intervenção. Adicionalmente, também observamos redução na frequência cardíaca de repouso, aumento na VFC e na atividade parasimpática dos pacientes. Paralelamente, o balanço simpatovagal dos adolescentes obesos foi menor após intervenção, embora sem diferença significativa, mas equivalendo-se ao grupo C.

A prática de ER também resultou em reduções na circunferência da cintura, na RCQ, no percentual de gordura total, troncular e de distribuição andróide. Considerando os variáveis metabólicas, os níveis de insulina e HOMA-IR reduziram-se após intervenção com ER. Em relação aos níveis de TG, HDL-c e ácidos graxos livres não foram encontradas diferenças significativas em resposta ao treinamento, porém seus níveis após a intervenção equivaleram-se aos do grupo C. Surpreendentemente, três meses de intervenção exclusiva com ER também houve redução à incidência de síndrome metabólica nos adolescentes obesos. Paralelamente, os níveis de fibrinogênio e ET-1 foram significativamente menores após intervenção. Além disto, os adolescentes obesos também aumentaram a força muscular e reduziram o VO_2, VCO_2, VE e o dispêndio energético durante o teste cardiopulmonar de exercício submáximo.

Os EA são recomendados como uma das principais intervenções não-farmacológicas, com o objetivo de prevenção primária e tratamento da obesidade e dos fatores de risco associados, assim como da disfunção endotelial em crianças e adolescentes. Os ER também vêm sendo indicados como intervenção apropriada para o controle do peso corporal nesta população, tornando-os mais tolerantes a exercícios que necessitem de boa resistência muscular (Sothern et al., 2000). Estudos têm sugerido que a realização de EA pode ser muito estressante para o sistema osteomioarticular de crianças e adolescentes com sobrepeso e/ou obesidade, além de exigir muito esforço durante sua execução (Sothern et al., 2000). Assim sendo, optamos por utilizar uma intervenção com ER para garantir a boa aderência dos

adolescentes. Curiosamente, ao comparar o efeito dos ER vs. EA sobre a satisfação de adolescentes obesos, Lee e colaboradores (2012) constataram que os adolescentes do grupo que executaram os ER eram muito mais entusiasmados e aproveitaram mais a intervenção, enquanto os participantes do grupo EA classificaram a intervenção como desagradável. Apesar de não termos quantificado este grau de satisfação, nossa amostra de adolescentes obesos submetidos a um programa de treinamento de força teve aderência total durante os três meses de intervenção.

Valores pressóricos reduzidos, mesmo em sujeitos normotensos, são importantes para minimizar o risco de doença cardíaca (Vasan et al., 2001). Em nosso estudo, avaliamos o efeito dos ER sobre a PA de adolescentes obesos, classificados como normotensos. Três meses de intervenção exclusiva com ER resultaram em redução da PA sistólica, diastólica e média, geral e de vigília. Entretanto, não foram observadas alterações para a PA no período do sono. Alguns autores evidenciam uma redução crônica na PA em adultos e idosos em resposta aos ER (kelley et al., 1997; Queiroz et al., 2010; Martel et al., 1999; Terra et al., 2008). Porém, a literatura não apresenta evidências relacionadas ao efeito crônico dos ER sobre a PA de adolescentes obesos.

Vários mecanismos vêm sendo associados a este efeito hipotensor. Considerando que a PA é o produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica, a redução da PA após uma única sessão de exercício tem sido atribuída à diminuição tanto do débito cardíaco (Keese et al., 2011; Rezk et al., 2006) quanto da resistência vascular periférica (Collier et al., 2009), ou até mesmo ao somatório dos dois mecanismos. Embora ainda não existam evidências conclusivas, acredita-se que o controle da PA decorrente de um treinamento com ER possa ser resultado do somatório dos efeitos agudos e repetidos de várias sessões de exercícios (Polito et al., 2003; Umpierre e Stein, 2007). Estudos conduzidos de forma aguda têm sugerido que as respostas hemodinâmicas decorrentes de uma sessão de treinamento exclusiva com ER possam ser independentes de mecanismos periféricos (Keese et al., 2011; Resk et al., 2006). Em contraste, Collier e colaboradores (2009) reportam que os ER possam promover redução na modulação simpática de vasos sanguíneos periféricos.

Adicionalmente, os ER também resultaram em redução da frequência cardíaca de repouso, aumento da variabilidade da frequência cardíaca, da atividade parassimpática, e, embora sem significância, houve redução do balanço simpatovagal nos adolescentes obesos, equivalendo-se aos valores observados no grupo C. Sabe-se que a partir de uma redução na frequência cardíaca, ocorre um aumento no volume sistólico para manutenção do débito

cardíaco. A partir de nossos achados, podemos sugerir que a redução da frequência cardíaca de repouso esteve associada à melhora na modulação autonômica e ainda que a redução da PAS esteve associada possivelmente a mecanismos centrais. No estudo de Cooke e Carter (2005) foi demonstrado que o treinamento com ER durante oito semanas não foi suficiente para alterar o perfil do componente vagal. Entretanto, Taylor e colaboradores (2003) verificaram um aumento da atividade vagal em idosos hipertensos após dez semanas de treinamento isométrico (30% da contração voluntária máxima). Contudo, não houve diferença significativa em relação à atividade simpática. Talvez, um período de treinamento superior a dez semanas permitisse alterações de maior magnitude. Cabe ressaltar que parte das controvérsias observadas nos estudos pode ocorrer não somente em função da influência das inúmeras variáveis dos programas de ER, mas também por diferenças no estado de saúde da população e nas metodologias adotadas para a coleta e análise da VFC.

A avaliação da microcirculação cutânea tem sido amplamente utilizada para análise da função endotelial, proporcionando informações relevantes relacionadas à fisiopatologia de doenças como a hipertensão arterial (Heagerty, 1988), diabetes (Rayman et al., 1986) e insuficiência cardíaca (Angus et al., 1993). Ensaios clínicos têm realizado procedimentos invasivos e não-invasivos para avaliar a vasoreatividade. Nossos resultados evidenciam um aumento na vasodilatação endotélio-dependente sem alteração na vasodilatação endotélio-independente após intervenção com ER em adolescentes obesos.

Em contrapartida, Colberg e colaboradores (2006) verificaram que oito semanas de treinamento com ER não resultou em alterações da microcirculação cutânea em estado basal, nem tampouco após estímulo térmico local com temperatura a 44°C em adultos com DM2. Entretanto, no estudo de Cohen e colaboradores (2008) foi observada uma melhora na vasodilatação endotélio-dependente e independente após 14 meses de treinamento com ER na mesma população. Os autores também demonstraram correlação entre os níveis de hemoglobina glicada a resposta à vasodilatação endotélio-dependente, sugerindo que o controle glicêmico seria um fator importante na regulação da função endotelial em longo prazo. Entretanto, não observamos alterações na glicemia de jejum e 2h após carga oral em nosso estudo. Além do mais, nossa amostra foi composta por adolescentes normoglicêmicos, com exceção de um paciente intolerante à glicose, enquanto os outros estudos avaliaram pacientes com diabetes mellitus.

Embora os resultados de Cohen e colaboradores corroborem nossos achados, no presente estudo demonstramos que, apenas três meses de intervenção com ER foi suficiente

para aumentar o percentual de incremento em resposta à vasodilatação endotélio-dependente de adolescentes obesos. Após dois meses de treinamento Cohen e colaboradores ainda não haviam observado qualquer alteração nesta variável. Adicionalmente, nossos pacientes não reduziram o peso corporal após intervenção. Assim sendo, é provável que o aumento percentual da vasodilatação endotélio-dependente em nossos pacientes seja um efeito independente dos ER sobre a função endotelial. Considerando nossos achados referentes à função endotelial, é possível que os ER tenham contribuído para diminuição da resistência vascular periférica dos adolescentes. Estudos evidenciam que a prática de ER parece diminuir a modulação simpática periférica nos vasos e reduzir a atividade simpática vagal no coração em pacientes hipertensos (Collier et al., 2009). Embora de caráter especulativo, sugerimos que a redução da PA diastólica observada em nosso estudo, possa estar associada a mecanismos periféricos com efeito benéfico na resistência vascular periférica, possivelmente expresso pela melhora na vasodilatação endotélio-dependente observada.

A prática de exercícios físicos tem sido associada com uma melhora na função endotelial, independente de mudanças no perfil lipídico, variáveis hemodinâmicas ou controle glicêmico, sugerindo que o estresse por cisalhamento melhoraria a regulação na expressão da eNOS, resultando em um aumento do fluxo sanguíneo no endotélio em adultos (Green et al., 2004; Hambrecht et al., 2003; Seligman et al., 2011). Porém, a maioria das intervenções que analisaram o efeito dos exercícios na função vascular de crianças e adolescentes obesos utilizaram EA ou a associação com outros tipos de exercícios (Balagopal et al., 2005; Ben et al., 2010; Kim et al., 2007; Meyer et al., 2006b; Shih et al., 2010; Tjonna et al., 2009).

Além da avaliação da reatividade microvascular, a atividade vascular também pode ser analisada através de sinais de perfusão da dinâmica do fluxo sanguíneo. Evidências reportam que oscilações periódicas de cinco frequências têm sido reveladas na circulação cutânea de seres humanos (Bracic e Stefanovska, 1998; Kvernmo et al., 1998; Stefanovska et al., 1999). A análise destas oscilações também denominada vasomotricidade pode melhorar o conhecimento dos mecanismos de controle da dinâmica vascular (Akselrod, 1988). Nossos resultados apontam que a prática dos ER resultaram em redução da influência do componente cardíaco na vasomotricidade.

Porém, cabe ressaltar que inicialmente nossos pacientes não apresentavam disfunção endotelial, e além disso, os níveis de ET-1 eram semalhantes aos do grupo C. Ainda assim, os ER promoveram um aumento da vasodilatação endotélio-dependente e redução nos níveis de ET-1 após intervenção. Os níveis elevados de PCR, fibrinogênio e CECs maiores nos obesos

sugerem que apesar dos adolescentes não demonstrarem disfunção pela vasoreatividade, já apresentavam sinais de ativação endotelial. A ET-1 é um peptídeo vasoconstrictor derivado do endotélio, e está associada com a disfunção endotelial. Níveis elevados de ET-1 são observados em indivíduos com resistência à insulina e naqueles com aterosclerose (Piatti et al., 2000), sugerindo um possível mecanismo patogênico. Nosso estudo demonstra que uma intervenção de três meses com ER é capaz de reduzir os níveis de ET-1 em adolescentes obesos. Em contrapartida, Anton e colaboradores observaram aumento no fluxo sanguíneo e na condutância vascular em idosos, sem alterações nos níveis de ET-1 após treze semanas de intervenção com ER. Existem poucas evidências na literatura sobre o efeito exclusivo dos ER sobre os níveis de ET-1, dificultando a comparação de nossos resultados.

Sabe-se que a produção de ET-1 pelas células endoteliais é estimulada pela hiperinsulinemia podendo promover disfunção endotelial por se contrapor aos efeitos vasodilatadores do óxido nítrico e por aumentar a produção de superóxido (Bahia et al., 2006). Nossa intervenção com ER resultou em reduções tanto nos níveis plasmáticos de insulina, quanto na sensibilidade insulínica (HOMA-IR). Assim, é provável que a melhora da sensibilidade insulínica observada após intervenção esteja associada à redução nos níveis de ET-1. Adicionalmente, observamos uma correlação entre a diminuição nos níveis de ET-1 e frequência cardíaca de repouso, sugerindo uma possível associação entre estas variáveis. Além disso, a redução de ET-1 também poderia estar relacionada ao aumento no percentual de incremento na vasodilatação endotélio-dependente dos adolescentes obesos.

O fibrinogênio tem impacto direto na coagulação do sangue, agregação plaquetária, e função endotelial (Ernst e Koenig, 1997). Estudos prospectivos demonstram associação entre níveis plasmáticos elevados de fibrinogênio com risco de doença cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (Kannel et al., 1987; Koenig, 2003). Banz e colaboradores (2003) relataram aumento nos níveis plasmáticos de fibrinogênio após dez semanas de ER em pacientes de meia-idade com obesidade abdominal. Ao contrário, no estudo de Sheikholeslami e colaboradores (2011) foi demonstrado redução nos níveis de fibrinogênio após seis semanas de intervenção em homens saudáveis. Recentemente, Kadoglou e colaboradores (2012) reportaram que após doze semanas de prática com ER os níveis plasmáticos de fibrinogênio permaneceram inalterados em pacientes com sobrepeso e/ou obesidade portadores de DM2.

Nossos achados verificaram que um treinamento com ER resultou em redução nos níveis plasmáticos de fibrinogênio em adolescentes obesos não-diabéticos. Adicionalmente,

observamos que esta redução foi associada à diminuição do percentual de gordura total no grupo Ob após intervenção. Existem evidências de que o exercício altera as três cascatas proteolíticas envolvidas na hemostasia: coagulação, fibrinólise e sistema complementar (Dufaux et al., 1991). A partir disso, diversos estudos têm sido realizados considerando os possíveis efeitos dos ER sobre os níveis de fibrinogênio, porém os resultados são frequentemente conflitantes devido às diferenças nos protocolos, estado de treinamento e de saúde dos indivíduos testados.

Estudos prospectivos reportam que o excesso de gordura na parte superior do corpo, conhecido como andróide, está relacionado ao aumento da mortalidade e risco para doenças como a DM2, hiperlipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose de vasos coronários, cerebrais e periféricos (Gonzalez e Selwyn, 2003; Hurley et al., 2011; Klein et al., 2004; Mathieu et al., 2010). A medida da circunferência abdominal é um indicador de gordura depositada no abdome e pode predizer complicações metabólicas, independente do nível de IMC (Lakka et al., 2002). Evidências sugerem que a gordura visceral se correlaciona com a intolerância à glicose na presença de hiperinsulinemia durante o teste de tolerância oral à glicose, sugerindo um estado de resistência à insulina (Pouliot et al., 1992). A resistência à insulina é caracterizada por um estado pró-inflamatório, pois está associada com elevada concentração de marcadores inflamatórios. Os defeitos da ação da insulina ao nível dos tecidos-alvo, tais como músculo, fígado e o tecido adiposo levam a um aumento do processo inflamatório crônico de baixo-grau (Yudkin, 2003). A relação entre resistência à insulina e o processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo inflamatório crônico induz resistência à insulina, e esta, comumente associa-se à obesidade central, que por sua vez, acentua o processo inflamatório (Ferroni et al., 2004).

Os efeitos anti-inflamatórios de uma intervenção com ER podem ser mediados por uma redução na gordura visceral (com uma subsequente diminuição na liberação de citocinas) e/ou por indução de um ambiente anti-inflamatório após cada sessão de exercício. Algumas intervenções com ER têm se mostrado eficientes na redução do tecido adiposo visceral em adultos (Cuff et al., 2003; Hunter et al., 2002; Ross et al., 1996; Ross e Rissanen, 1994; Treuth et al., 1994; Treuth et al., 1995). Em nosso estudo, uma intervenção composta exclusivamente por ER resultou em redução da circunferência abdominal e da RCQ. Considerando a composição corporal, observamos uma diminuição do percentual de gordura corporal total, relacionada principalmente à região troncular e à distribuição andróide. Adicionalmente, a redução do percentual de gordura da região troncular foi associada à

diminuição dos níveis plasmáticos de insulina. A redução da insulina e HOMA-IR foram correlacionados às modificações observadas nas PA diastólica e média. A diminuição da circunferência da cintura foi associada às alterações observadas no percentual de gordura total, PA sistólica casual e componente HF após intervenção. Além disso, as concentrações de ácidos graxos livres observadas no grupo Ob após intervenção equivaleram-se ao grupo C.

Os ácidos graxos livres são habitualmente elevados em indivíduos com obesidade central e agregação de fatores de risco (Jensen et al., 1989). Esses ácidos graxos elevados são fortemente responsáveis por anormalidades do metabolismo da glicose e dos lipídios que acompanham a resistência à insulina, comum no indivíduo obeso (Castro et al., 1993). Smith e Zachwieja (1999) sugerem que índividuos obesos apresentam uma tendência maior à redução da gordura visceral do que periférica independente da intervenção aplicada (terapia farmacológica, restrição calórica ou exercício físico), devido a maior taxa lipolítica observada nos adipócitos viscerais. Assim é provável que, a redução da gordura abdominal esteja associada a melhora da sensibilidade à insulina e a redução dos níveis plasmáticos de fibrinogênio, insulina e ET-1, contribuindo para indução de um estado anti-inflamatório nos adolescentes obesos após intervenção.

A elevação dos ácidos graxos livres também pode agravar a sensibilidade barorreflexa em humanos (Gadegbeku et al., 2002), aumentando o controle simpático e diminuindo o controle do parassimpático da VFC (Paolisso et al., 2000). Uma vez que a redução da VFC está associada com maior taxa de mortalidade, essas observações podem prover um potencial mecanismo ligando o aumento de ácidos graxos com morte súbita (Jouven et al., 2001). Possivelmente, a redução dos ácidos graxos livres observado em nosso estudo também pode ter contribuído para o aumento do controle parassimpático da VFC. Dessa forma, podemos sugerir que os ER sejam uma intervenção é importante para redução de fatores de risco associados à mortalidade, principalmente em adolescentes obesos.

Van der Heijden e colaboradores (2010) analisaram o efeito de uma intervenção exclusiva com ER sobre a composição corporal, níveis de insulina periféricos e hepáticos, metabolismo de glicose, biomarcadores inflamatórios e força muscular em adolescentes obesos. Os autores demonstraram aumento no peso corporal, associado ao aumento da massa magra, entretanto, não foram observadas alterações no percentual de gordura total, abdominal, hepática e intramiocelular dos adolescentes. Paralelamente, a intervenção resultou em um aumento da sensibilidade à insulina hepática, com redução da taxa de produção de glicose, consequentemente associada à diminuição da glicogenólise, porém, não foram observadas

diferenças para os biomarcadores inflamatórios. Por fim, os autores também observaram aumento da força muscular após intervenção. Semelhante ao nosso estudo, os achados anteriores evidenciaram melhora na sensibilidade à insulina e aumento da força muscular após treinamento com ER.

Recentemente, Lee e colaboradores (2012) realizaram um estudo randomizado controlado, no qual compararam o efeito de um programa composto por ER vs. EA sobre a gordura abdominal, intra-hepática e intramiocelular, secreção e sensibilidade à insulina em adolescentes obesos. Após três meses de intervenção tanto os ER quanto o EA preveniram o ganho de peso observado no grupo controle. A circunferência da cintura e o percentual de gordura total reduziram significativamente em ambos os grupos. Adicionalmente, houve um aumento na massa muscular e melhora significativa da sensibilidade à insulina apenas no grupo que realizou a intervenção com ER. Ambos os tipos de treinamento (ER vs. EA) foram efetivos na redução da gordura abdominal subcutânea e visceral, e na gordura intra-hepática dos adolescentes enquanto a gordura intramiocelular não apresentou diferença. Adicionalmente, os adolescentes dos dois grupos melhoraram a aptidão cardiorrespiratória.

Corroborando os achados de Lee e colaboradores, nossa intervenção também promoveu melhora na aptidão cardiorrespiratória, na sensibilidade à insulina, possível redução na gordura abdominal expressa por redução da cintura e da RCQ, e aumento na força muscular em adolescentes obesos após três meses de intervenção exclusiva com ER. Em contraste, não observamos aumento na massa muscular. Em nosso estudo utilizamos um treinamento em circuito, com duração de aproximadamente 40 minutos, enquanto que os dois estudos anteriores realizaram o treinamento com ER de forma tradicional. Apesar das diferenças metodológicas, podemos sugerir que um programa de três meses exclusivamente com ER seria suficiente para melhorar a sensibilidade à insulina, contribuindo para redução na incidência de síndrome metabólica (SM) em adolescentes obesos.

A maioria dos estudos atribui a melhora na sensibilidade à insulina decorrente do treinamento com ER, principalmente ao aumento da massa muscular (Miller et al., 1994; Poehlman et al., 2000). Entretanto, a literatura apresenta evidências de que os ER podem produzir mudanças qualitativas no músculo, como o aumento na concentração da proteína GLUT-4 e alteração nos componentes da cascata de sinalização da insulina que contribuem para a ação da insulina, independente de alterações na massa muscular (Holten et al., 2004; Knowler et al., 2002; Shaibi et al., 2006). Talvez, estes achados possam explicar a melhora na sensibilidade à insulina, independente do aumento de massa muscular observada em nosso

estudo. Paralelamente aos benefícios exclusivos dos ER, a redução da circunferência de cintura, RCQ e do percentual de gordura de tronco e distribuição andróide também podem ter contribuído para a melhora da sensibilidade à insulina nos adolescentes obesos.

A SM é definida como o conjunto de fatores de risco cardiovascular presentes no organismo que incluem resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão arterial, aumento de TG e diminuição do HDL-c (De Ferranti e Osganian, 2007). Um estudo prospectivo demonstrou que a SM está associada ao risco aumentado de doença cardiovascular e mortalidade, mesmo na ausência de doença cardiovascular e diabetes mellitus (Lakka et al., 2002).

Sedentarismo, obesidade, acúmulo de gordura visceral, dieta rica em gordura saturada e carboidratos são os principais fatores de risco para o aparecimento da SM (Laaksonen et al., 2004). Embora o reconhecido efeito do aumento de gordura que caracteriza a obesidade, a localização da gordura no abdome pode ser muito mais importante do que a adiposidade total, sendo a obesidade abdominal considerada um achado característico da SM - NCEP (2002). A anormalidade central associada à SM parece ser a resistência dos tecidos periféricos à insulina, sendo um importante elo entre a obesidade, alterações metabólicas e risco cardiovascular (Ridker et al., 2004).

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina em crianças e adolescentes. Os fatores de risco já aparecem precocemente e estão diretamente relacionados ao excesso de peso e a distribuição de gordura, assim como nos adultos, entretanto, as doenças cardiovasculares só se manifestarão décadas mais tarde (Berenson et al., 1998). Adicionalmente, evidências sugerem que os riscos de hipercolesterolemia e hiperinsulinemia sejam maiores em adolescentes (Freedman et al., 1999).

A importância do diagnóstico e tratamento da SM reside no alto risco cardiovascular associado a sua presença (Lakka et al., 2002). A ocorrência da obesidade, da resistência à insulina, da dislipidemia e da hipertensão arterial em jovens certamente prediz as sérias consequências à saúde. Dessa forma, a prevenção, identificação precoce e o tratamento da SM representa um grande desafio para os profissionais de saúde diante da epidemia de obesidade e do sedentarismo.

Os conhecimentos sobre a resistência à insulina no nível molecular asseguram que a prática de exercícios físicos pode reverter muitos dos distúrbios fisiopatológicos, constituindo-se em valiosa estratégia de prevenção e tratamento da SM. Resultados do estudo

multicêntrico do Diabets Prevention Program (2002) demonstraram que, em indivíduos com alto risco para diabetes mellitus, após três anos de mudanças no estilo de vida, incluindo orientação dietética e exercício, comparado ao uso de metformina, a intervenção não-farmacológica reduziu a incidência de diabetes mellitus em 58% em indivíduos de alto risco quando comparado ao grupo controle. Adicionalmente, tal redução foi superior à obtida com o uso de metformina (31%).

Nossos resultados apontam que três meses de intervenção exclusiva com ER, em forma de circuito, realizada três vezes por semana, resultou em redução da incidência de SM (16,6 vs. 0%) em adolescentes obesos. Considerando as manifestações desta síndrome, sugerimos que os ER sejam uma intervenção de valor para a redução se sua incidência, uma vez que atuaram no distúrbio central de sua fisiopatologia, a resistência à insulina. Entretanto, ainda há um extensivo debate na literatura sobre qual seria o volume, intensidade, métodos de treinamento e modalidade de exercício ideal para prevenção e tratamento de doenças cardiometabólicas, tanto para adultos como para crianças e adolescentes.

Até o momento, poucos estudos investigaram o efeito de intervenções exclusivas com ER sobre o perfil lipídico, e, além de apresentarem resultados controversos, todos foram conduzidos em adultos (Baldi e Snowling, 2003; Balducci et al., 2004; Cauza et al., 2005; Cuff et al., 2003; Dunstan et al., 2002; Elliott et al., 2002; Maiorana et al., 2002). Em nosso estudo não observamos alterações no perfil lipídico dos adolescentes obesos após intervenção. Entretanto, os níveis de TG e HDL-c do grupo Ob se equivaleram aos apresentados pelo grupo C.

A prática de ER também resultou em aumento da força nos adolescentes obesos, independente de ganhos na massa muscular. Evidências sugerem que baixos níveis de testosterona podem dificultar os ganhos de massa muscular em crianças e adolescentes, quando comparados à população com mais idade (Ozmun et al., 1994; Ramsay et al., 1990). Na ausência de ganhos de massa muscular, é possível que as adaptações neurais (aumento na ativação e coordenação de unidades motoras) e possivelmente, adaptações intrínsecas na musculatura sejam os principais responsáveis pelos ganhos de força observados na pré-adolescência e adolescência (Ramsay et al., 1990). A melhora nas habilidades de desempenho motor e coordenação nos grupamentos musculares envolvidos no movimento também podem ter um papel significativo, porque os aumentos de força induzidos pelo treinamento são tipicamente maiores que as mudanças na ativação neuromuscular (Ozmu et al., 1994, Ramsay et al., 1990).

Adicionalmente, os adolescentes obesos também melhoraram o condicionamento cardiorespiratório após três meses de intervenção. A prática de ER promoveu redução do VO_2, VCO_2, VE e dispêndio energético durante o teste cardiopulmonar de exercício submáximo.. Guglielmo e colaboradores (2008) demonstraram que quatro semanas de treinamento com ER pode melhorar a economia de corrida, definida como o consumo de oxigênio necessário para uma determinada intensidade de exercício na mesma população. É possível que os benefícios cardiorrespiratórios demonstrados em nosso estudo estejam associados à melhora da eficiência mecânica na realização do teste, devido ao fato da intervenção com ER não ter promovido alterações na massa muscular dos adolescentes.

Uma das limitações do nosso estudo pode ter sido a ausência de um grupo obeso não exercitado, servindo como grupo controle. Entretanto, a realização de procedimentos de pesquisa em adolescentes com obesidade sem qualquer tipo de intervenção terapêutica seria eticamente questionável. Além disso, poderíamos ter mensurado as CECs após intervenção para investigar se o treinamento com ER foi capaz de alterar o estado de ativação endotelial apresentado pelo grupo Ob em estado basal. Ensaios clínicos, metodologicamente consistentes, com o objetivo de avaliar os efeitos exclusivos dos ER na saúde cardiometabólica de adolescentes obesos são escassos. Até o momento, este foi o primeiro estudo a investigar o efeito crônico dos ER sobre a função endotelial, pressão arterial, frequência cardíaca de repouso, modulação autonômica, níveis de fibrinogênio e ET-1 nesta população. Dessa forma, a originalidade dos nossos resultados é evidente, pois se aplicam a uma população que ainda não foi estudada de forma crônica na maioria das variáveis analisadas.

6. RESUMO DOS ACHADOS

Os exercícios resistidos em adolescentes obesos promoveram independente da perda ponderal:

- melhor resposta na reatividade microvascular endotélio-dependente;
- redução na pressão arterial;
- redução da frequência cardíaca de repouso;
- melhora da modulação autonômica cardíaca;
- melhora da distribuição de gordura;
- redução nos níveis de insulina, fibrinogênio e ET-1 e no HOMA-IR;
- redução na incidência de síndrome metabólica;
- aumento na força muscular e melhora do condicionamento físico.

7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

7.1 Conclusões

Um treinamento exclusivo com ER, realizado sob a forma de circuito, resultou em benefícios nos variáveis metabólicas e hemodinâmicas, na função endotelial, na modulação autonômica, na composição corporal e no condicionamento físico de adolescentes obesos, independente de alterações no peso corporal. Surpreendentemente, também observamos que uma intervenção composta por ER foi capaz de reduzir a incidência de SM nos adolescentes obesos. Dessa forma, sugerimos que a prática de ER é uma intervenção valiosa para redução de fatores de risco cardiovascular e metabólicos em adolescentes com obesidade.

7.2 Perspectivas futuras

Três meses de intervenção com ER contribuiu para melhora da distribuição do tecido adiposo, principalmente na região troncular e na distribuição andróide, associados à redução na circunferência da cintura e na RCQ. Com base nesses achados, sugerimos que adolescentes obesos possam se beneficiar com redução de fatores de risco cardiovascular e metabólico através de um programa de ER, mesmo na ausência de reduções no peso corporal. Entretanto, um aumento na qualidade (estudos de longo-prazo, bem controlados) e quantidade de estudos relacionados aos ER poderia consolidá-los como estratégia de valor para prevenção da obesidade e redução de morbimortalidade cardiovascular em adolescentes.

REFERÊNCIAS

Abate N and Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. Prog Lipid Res 1995; 34:53-70.

American College of Sports Medicine (ACSM). Position Stand: Exercise and Hypertension. Med Sci Sports Exerc 2004; 36(3): 533-53.

_____. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. Med Sci Sports Exerc. 2009; 41(2): 459-71.

Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, Ebihara K, Satoh N, Iwai H, et al. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. J Clin Invest 2000; 105:1243-52.

Akselrod S. Spectral analysis of fluctuations in cardiovascular parameters: a quantitative tool for the investigation of autonomic control. Trends Pharmacol Sci 1988; 9:6-9.

Aldhahi W and Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr Diab Rep 2003; 3:293-8.

Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP and Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. Circulation 2002; 106:2533-6.

Angus JA, Ferrier CP, Sudhir K, Kaye DM and Jennings GL. Impaired contraction and relaxation in skin resistance arteries from patients with congestive heart failure. Cardiovasc Res 1993; 27:204-10.

Anton MM, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Neidre DB, Cook JN and Tanaka H. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. J Appl Physiol 2006; 101:1351-5.

Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. Trends Endocrinol Metab 2003; 14:137-45.

Bachrach LK. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 Suppl 2:983-8.

Bahia L, Kramer-Aguiar LG, Villela NR, Bottino D and Bouskela E. [The endothelium in the metabolic syndrome]. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50:291-303.

Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. J Pediatr 2005; 146:342-8.

Baldi JC and Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. Int J Sports Med 2003; 24:419-23.

Balducci S, Leonetti F, Di MU and Fallucca F. Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients? Diabetes Care 2004; 27:841-2.

Ben O, Elloumi M, Zouhal H, Makni E, Denguezli M, Amri M, et al. Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. Ann Nutr Metab 2010; 56:260-6.

Benson AC, Torode ME and Fiatarone Singh MA. Effects of resistance training on metabolic fitness in children and adolescents: a systematic review. Obes Rev 2008; 9:43-66.

Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, III, Tracy RE and Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338:1650-6.

Boardley D, Fahlman M, Topp R, Morgan AL and McNevin N. The impact of exercise training on blood lipids in older adults. Am J Geriatr Cardiol 2007; 16:30-5.

Bracic M and Stefanovska A. Wavelet-based analysis of human blood-flow dynamics. Bull Math Biol 1998; 60:919-35.

Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME and Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. Int J Med Sci 2007; 4:19-27.

Cai H and Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res 2000; 87:840-4.

Carvalho, Dorothy Nigro, Virginia Soares Lemos, Rita de Cássia Aleixo Tostes, and Zuleica Bruno Fortes. Hipertensão Arterial: O endotélio e suas múltiplas funções. Rev Bras Hipertens 2001; 8(1): 78-88.

Castro CM, de Bruin TW, de Valk HW, Shoulders CC, Jansen H and Willem ED. Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. J Clin Invest 1993; 92:160-8.

Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Ludvik B, Metz-Schimmerl S, Pacini G, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. Arch Phys Med Rehabil 2005; 86:1527-33.

Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998; 91:3527-61.

Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. Atherosclerosis 2000; 149:139-50.

Cornelissen VA and Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hypertens 2005; 23:251-9.

Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD and Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26:2977-82.

De Ferranti SD and Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. Diab Vasc Dis Res 2007; 4:285-96.

Dela F and Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. Essays Biochem 2006; 42:75-88.

Delarue J and Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10:142-8.

Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27 Suppl 1:S5-S10.

Dietz P, Hoffmann S, Lachtermann E and Simon P. Influence of exclusive resistance training on body composition and cardiovascular risk factors in overweight or obese children: a systematic review. Obes Facts 2012; 5:546-60.

Dietz WH. The obesity epidemic in young children. Reduce television viewing and promote playing. BMJ 2001; 322:313-4.

DiPietro L, Dziura J, Yeckel CW and Neufer PD. Exercise and improved insulin sensitivity in older women: evidence of the enduring benefits of higher intensity training. J Appl Physiol 2006; 100:142-9.

Dufaux B, Order U and Liesen H. Effect of a short maximal physical exercise on coagulation, fibrinolysis, and complement system. Int J Sports Med 1991; 12 Suppl 1:S38-S42.

Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, De Court, Shaw J, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:1729-36.

Ebbeling CB, Pawlak DB and Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. Lancet 2002; 360:473-82.

Elliott KJ, Sale C and Cable NT. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. Br J Sports Med 2002; 36:340-4.

Engeli S and Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. Curr Opin Cardiol 2002; 17:355-9.

Ernst E and Koenig W. Fibrinogen and cardiovascular risk. Vasc Med 1997; 2:115-25.

Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G and Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. Hypertension 2006; 48:787-96.

Fahlman MM, Boardley D, Lambert CP and Flynn MG. Effects of endurance training and resistance training on plasma lipoprotein profiles in elderly women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002; 57:B54-B60.

Faigenbaum AD. Strength training for children and adolescents. Clin Sports Med 2000; 19:593-619.

Faigenbaum AD, Kraemer WJ, Blimkie CJ, Jeffreys I, Micheli LJ, Nitka M, et al. Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. J Strength Cond Res 2009; 23:S60-S79.

Falk B and Tenenbaum G. The effectiveness of resistance training in children. A meta-analysis. Sports Med 1996; 22:176-86.

Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR and Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. J Am Coll Cardiol 2009; 54:2396-406.

Fenkci S, Sarsan A, Rota S and Ardic F. Effects of resistance or aerobic exercises on metabolic parameters in obese women who are not on a diet. Adv Ther 2006; 23:404-13.
Ferroni P, Basili S, Falco A and Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. Curr Atheroscler Rep 2004; 6:424-31.

Fitzgerald, S. J. and Blair, G. J. Muscular fitness and allcause mortality: prospective observations. Journal of Physical Activity and Health 1, 17-18. 1-1-2004.

Focht BC and Koltyn KF. Influence of resistance exercise of different intensities on state anxiety and blood pressure. Med Sci Sports Exerc 1999; 31:456-63.

Foschini D, Araujo RC, Bacurau RF, De PA, De Almeida SS, Carnier J, et al. Treatment of obese adolescents: the influence of periodization models and ACE genotype. Obesity (Silver Spring) 2010; 18:766-72.

Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA and Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27:875-88.

Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR and Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103:1175-82.

Fronchetti L, Nakamura FY Aguiar CA De-Oliveira FR. Indicadores de regulação autonômica cardíaca em repouso e durante exercício progressivo – aplicação do limiar de variabilidade da frequência cardíaca. Rev Port Ciên Desp 2006; 13(1): 21-28.

Gadegbeku CA, Dhandayuthapani A, Sadler ZE and Egan BM. Raising lipids acutely reduces baroreflex sensitivity. Am J Hypertens 2002; 15:479-85.

Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, III and Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med 1987; 16:235-51.

Giorgino F, Laviola L and Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. Acta Physiol Scand 2005; 183:13-30.

Godoy-Matos, A. Síndrome Metabólica. Editora Atheneu São Paulo. 2005.

Goldstein BJ and Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2563-8.

Gonzalez MA and Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am J Med 2003; 115 Suppl 8A:99S-106S.

Goodfriend TL. Aldosterone--a hormone of cardiovascular adaptation and maladaptation. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8:133-9.

Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G and Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. J Physiol 2004; 561:1-25.

Grossman E. Does increased oxidative stress cause hypertension? Diabetes Care 2008; 31 Suppl 2:S185-S189.

Gulli G, Cevese A, Cappelletto P, Gasparini G and Schena F. Moderate aerobic training improves autonomic cardiovascular control in older women. Clin Auton Res 2003; 13:196-202.

Guyton, AC e Hall, JE. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro: Elsevier 11ed. 2006.

Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2003; 107:3152-8.

Hauner H. The new concept of adipose tissue function. Physiol Behav 2004; 83:653-8.

Heagerty AM. Recent advances in therapy for hypertension. Br J Anaesth 1988; 61:360-4.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996; 93:1043-65.

Heffernan KS, Fahs CA, Iwamoto GA, Jae SY, Wilund KR, Woods JA, et al. Resistance exercise training reduces central blood pressure and improves microvascular function in African American and white men. Atherosclerosis 2009; 207:220-6.

Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF and Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53:294-305.

Hopkins ND, Stratton G, Tinken TM, McWhannell N, Ridgers ND, Graves LE, et al. Relationships between measures of fitness, physical activity, body composition and vascular function in children. Atherosclerosis 2009; 204:244-9.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20:1595-9.

Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA and Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. Med Sci Sports Exerc 2002; 34:1023-8.

Hurley BF, Hagberg JM, Goldberg AP, Seals DR, Ehsani AA, Brennan RE, et al. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering VO2max or percent body fat. Med Sci Sports Exerc 1988; 20:150-4.

Hurley BF, Hanson ED and Sheaff AK. Strength training as a countermeasure to aging muscle and chronic disease. Sports Med 2011; 41:289-6.

Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28:662-7.

IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-09.Antropometria e Estado Nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil. 2008.

Ikeda U, Takahashi M and Shimada K. C-reactive protein directly inhibits nitric oxide production by cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42:607-11.

Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GC, Webb DJ and Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. Cardiovasc Res 2002; 53:271-6.

Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE and Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 1989; 83:1168-73.

Jouven X, Charles MA, Desnos M and Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. Circulation 2001; 104:756-61.

Julius S. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. Am J Cardiol 1991; 67:3B-7B.

Jurca R, Lamonte MJ, Barlow CE, Kampert JB, Church TS and Blair SN. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. Med Sci Sports Exerc 2005; 37:1849-55.

Kadoglou NP, Fotiadis G, Athanasiadou Z, Vitta I, Lampropoulos S and Vrabas IS. The effects of resistance training on ApoB/ApoA-I ratio, Lp(a) and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. Endocrine 2012; 42:561-79.

Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP and D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. JAMA 1987; 258:1183-86.

Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26:2541-56.

Keese F, Farinatti P, Pescatello L and Monteiro W. A comparison of the immediate effects of resistance, aerobic, and concurrent exercise on postexercise hypotension. J Strength Cond Res 2011; 25:1429-36.

Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T and Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 278:E941-E948.

Kelley G. Dynamic resistance exercise and resting blood pressure in adults: a meta-analysis. J Appl Physiol 1997; 82:1559-65.

Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ and Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. J Pediatr 2004; 145:731-36.

Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. Obesity (Silver Spring) 2007; 15:3023-30.

Kimura T, Matsumoto T, Akiyoshi M, Owa Y, Miyasaka N, Aso T, et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. Eur J Appl Physiol 2006; 97:542-47.

Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2004; 110:2952-67.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346:393-403.

Koc M, Richards HB, Bihorac A, Ross EA, Schold JD and Segal MS. Circulating endothelial cells are associated with future vascular events in hemodialysis patients. Kidney Int 2005; 67:1078-83.

Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. Thromb Haemost 2003; 89:601-69.

Kraemer WJ and Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. Med Sci Sports Exerc 2004; 36:674-88.

Kraemer-Aguiar LG, Laflor CM and Bouskela E. Skin microcirculatory dysfunction is already present in normoglycemic subjects with metabolic syndrome. Metabolism 2008; 57:1740-46.

Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C and Sowers JR. Hypertension in obesity. Endocrinol Metab Clin North Am 2008; 37:647-62.

Kvernmo HD, Stefanovska A, Bracic M, Kirkeboen KA and Kvernebo K. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise. Microvasc Res 1998; 56:173-82.

La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M, Specchia G and Schwartz PJ. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. Circulation 2002; 106:945-49.

Laaksonen DE, Niskanen L, Lakka HM, Lakka TA and Uusitupa M. Epidemiology and treatment of the metabolic syndrome. Ann Med 2004; 36:332-46.

Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. Heart Fail Rev 2002; 7:29-49.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288:2709-16.

Laskey MA, Lyttle KD, Flaxman ME and Barber RW. The influence of tissue depth and composition on the performance of the Lunar dual-energy X-ray absorptiometer whole-body scanning mode. Eur J Clin Nutr 1992; 46:39-45.

Leahy MJ, de Mul FF, Nilsson GE and Maniewski R. Principles and practice of the laser-Doppler perfusion technique. Technol Health Care 1999; 7:143-62.

Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY and Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). Sports Med 2008; 38:1009-24.

MacDonald JR. Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. J Hum Hypertens 2002; 16:225-36.

MacDonald JR, MacDougall JD, Interisano SA, Smith KM, McCartney N, Moroz JS, et al. Hypotension following mild bouts of resistance exercise and submaximal dynamic exercise. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1999; 79:148-54.

Maeda S, Otsuki T, Iemitsu M, Kamioka M, Sugawara J, Kuno S, et al. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. Br J Sports Med 2006; 40:867-9.

Maiorana A, O'Driscoll G, Goodman C, Taylor R and Green D. Combined aerobic and resistance exercise improves glycemic control and fitness in type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2002; 56:115-23.

Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R and Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. Sports Med 2003; 33:1013-35.

Martel GF, Hurlbut DE, Lott ME, Lemmer JT, Ivey FM, Roth SM, et al. Strength training normalizes resting blood pressure in 65- to 73-year-old men and women with high normal blood pressure. J Am Geriatr Soc 1999; 47:1215-21.

Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. FASEB J 2001; 15:2727-9.

Mathieu P, Lemieux I and Despres JP. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. Clin Pharmacol Ther 2010; 87:407-16.

Matsuzawa Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. Diabetes Metab Rev 1997; 13:3-13.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF and Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28:412-9.

McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation 2002; 105:2712-8.

Metkus TS, Jr., Baughman KL and Thompson PD. Exercise prescription and primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2010; 121:2601-4.

Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P and Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. J Am Coll Cardiol 2006a; 48:1865-70.

Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P and Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. Pediatrics 2006b; 117:1560-7.

Meyers MR and Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14:365-9.

Miller JP, Pratley RE, Goldberg AP, Gordon P, Rubin M, Treuth MS, et al. Strength training increases insulin action in healthy 50- to 65-yr-old men. J Appl Physiol 1994; 77:1122-7.

Miyachi M, Tanaka H, Kawano H, Okajima M and Tabata I. Lack of age-related decreases in basal whole leg blood flow in resistance-trained men. J Appl Physiol 2005; 99:1384-90.

Modema MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F and Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2002; 40:505-10.

Mohamed-Ali V, Pinkney JH and Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22:1145-58.

Monahan KD, Dinenno FA, Tanaka H, Clevenger CM, DeSouza CA and Seals DR. Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy men. J Physiol 2000; 529 Pt 1:263-71.

Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ and Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. N Engl J Med 1992; 327:1350-5.

Mutin M, Canavy I, Blann A, Bory M, Sampol J and Dignat-George F. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. Blood 1999; 93:2951-8.

Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. Diabetes 2003; 52:172-9.

Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. Horm Metab Res 2000; 32:47-50.

Olson TP, Dengel DR, Leon AS and Schmitz KH. Moderate resistance training and vascular health in overweight women. Med Sci Sports Exerc 2006; 38:1558-64.

Olson TP, Dengel DR, Leon AS and Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. Int J Obes (Lond) 2007; 31:996-1003.

Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation 1999; 100:2473-6.

Ozmun JC, Mikesky AE and Surburg PR. Neuromuscular adaptations following prepubescent strength training. Med Sci Sports Exerc 1994; 26:510-4.

Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. Am J Clin Nutr 2000; 72:723-30.

Pena AS, Belobrajdic DP, Wiltshire E, Gent R, Hirte C and Couper J. Adiponectin relates to smooth muscle function and folate in obese children. Int J Pediatr Obes 2010; 5:185-91.

Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. UM PANORAMA da saúde no Brasil: acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde 2008. Rio de Janeiro: IBGE, 245. 2008.

Phillipi ST, Laterzza AS, Cruz ATR e Ribeiro LC. Pirâmide alimentar adaptada:guia para escolha dos alimentos. Rev Nutr 12(1), 65-80. 1999.

Piatti PM, Monti LD, Galli L, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M, et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. Metabolism 2000; 49:748-52.

Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF, Brochu M and Ades PA. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2463-8.

Polito MD, Simão R, Saccomani MG e Casonatto, J. Influência de uma sessão de exercício aeróbio e resistido sobre a hipotensão pós-esforço em hipertensos. SOCERJ 2009; 22(5): 330-335.

Polito MD, Simão R, Senna GW, e Farinatti P. Efeito hipotensivo do exercício de força realizado em intensidades diferentes e mesmo volume de trabalho. Rev Bras Med Esporte 2003; 9:74-77.

Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. Circulation 2000; 101:828-33.

Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. Diabetes 1992; 41:826-34.

Rajala MW and Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. Endocrinology 2003; 144:3765-73.

Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Hartman JW, Phillips SM and MacDonald MJ. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. J Appl Physiol 2005; 98:2185-90.

Ramsay JA, Blimkie CJ, Smith K, Garner S, MacDougall JD and Sale DG. Strength training effects in prepubescent boys. Med Sci Sports Exerc 1990; 22:605-14.

Rasouli N and Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:S64-S73.

Rayman G, Williams SA, Spencer PD, Smaje LH, Wise PH and Tooke JE. Impaired microvascular hyperaemic response to minor skin trauma in type I diabetes. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 292:1295-8.

Reaven GM and Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? Lancet 1987; 2:435-7.

Reaven GM, Lithell H and Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996; 334:374-81.

Rezk CC, Marrache RC, Tinucci T, Mion D, Jr. and Forjaz CL. Post-resistance exercise hypotension, hemodynamics, and heart rate variability: influence of exercise intensity. Eur J Appl Physiol 2006; 98:105-12.

Rhea MR, Phillips WT, Burkett LN, Stone WJ, Ball SD, Alvar BA, et al. A comparison of linear and daily undulating periodized programs with equated volume and intensity for local muscular endurance. J Strength Cond Res 2003; 17:82-7.

Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, Guazelle I, Matos L, Trombetta I, Halpern A, Negrão CE, Villares S. Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory reponses during physiological maneuvers in obese children. Circulation 2005; 111:1915-23.

Rice B, Janssen I, Hudson R and Ross R. Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. Diabetes Care 1999; 22:684-91.

Ridker PM, Wilson PW and Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? Circulation 2004; 109:2818-25.

Rissanen P, Franssila-Kallunki A and Rissanen A. Cardiac parasympathetic activity is increased by weight loss in healthy obese women. Obes Res 2001; 9:637-43.

Rodgers, G. M. Hemostatis properties of normal and perturbed vascular cells. FASEB J. 2, 116-123. 1998.

Roltsch MH, Mendez T, Wilund KR and Hagberg JM. Acute resistive exercise does not affect ambulatory blood pressure in young men and women. Med Sci Sports Exerc 2001; 33:881-6.

Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB and Kohlmann JO. Visceral obesity, hypertension and cardio-renal risk: a review. Arq Bras Endocrinol Metabol 2005; 49:196-204.

Ross R and Rissanen J. Mobilization of visceral and subcutaneous adipose tissue in response to energy restriction and exercise. Am J Clin Nutr 1994; 60:695-703.

Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J and Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. J Appl Physiol 1996; 81:2445-55.

Rubin DA, McMurray RG, Harrell JS, Hackney AC, Thorpe DE and Haqq AM. The association between insulin resistance and cytokines in adolescents: the role of weight status and exercise. Metabolism 2008; 57:683-90.

Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J and Sjostrom M. Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study. Int J Obes (Lond) 2007; 31:1545-51.

Rutkowski JM, Davis KE and Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. FEBS J 2009; 276:5738-46.

Ryan AS, Hurlbut DE, Lott ME, Ivey FM, Fleg J, Hurley BF, et al. Insulin action after resistive training in insulin resistant older men and women. J Am Geriatr Soc 2001; 49:247-53.

Santos E, Simão R, e Novaes, JS. Comportamento da pressão arterial após uma sessão de exercícios resistidos. Fitness & Performance Journal 2005; 4:227-231.

Sarsan A, Ardic F, Ozgen M, Topuz O and Sermez Y. The effects of aerobic and resistance exercises in obese women. Clin Rehabil 2006; 20:773-82.

Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes Care 2005; 28:668-74.

Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. J Card Fail 2004; 10:21-30.

Seligman BG, Polanczyk CA, Santos AS, Foppa M, Junges M, Bonzanini L, et al. Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial. Metabolism 2011; 60:1736-40.

Sgro M, McGuigan MR, Pettigrew S and Newton RU. The effect of duration of resistance training interventions in children who are overweight or obese. J Strength Cond Res 2009; 23:1263-70.

Shaibi GQ, Cruz ML, Ball GD, Weigensberg MJ, Salem GJ, Crespo NC, et al. Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight Latino adolescent males. Med Sci Sports Exerc 2006; 38:1208-15.

Sheikholeslami VD, Ahmadi S, Ahmadi DK and Gharibi F. Changes in cardiovascular risk factors and inflammatory markers of young, healthy, men after six weeks of moderate or high intensity resistance training. J Sports Med Phys Fitness 2011; 51:695-700.

Shih KC, Janckila AJ, Kwok CF, Ho LT, Chou YC and Chao TY. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. Metabolism 2010a; 59:144-51.

Shih KC, Janckila AJ, Kwok CF, Ho LT, Chou YC and Chao TY. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. Metabolism 2010b; 59:144-51.

Shore AC. Capillaroscopy and the measurement of capillary pressure. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:501-13.

Simão R, Fleck SJ, Polito M, Monteiro W and Farinatti P. Effects of resistance training intensity, volume, and session format on the postexercise hypotensive response. J Strength Cond Res 2005; 19:853-8.

Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ and Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. Hypertension 1998; 32:293-7.

Singh, P and Mailbach, H. I. Iontophoresis: an alternative to the use of carries in cutaneous drug delivery. Adv Drug Rev 1996; 18:379-394.

Smith C, Kruger MJ, Smith RM and Myburgh KH. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities. Sports Med 2008; 38:947-69.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005; 85.

Sothern MS, Loftin M, Blecker U and Udall JN, Jr. Impact of significant weight loss on maximal oxygen uptake in obese children and adolescents. J Investig Med 2000; 48:411-6.

Steene-Johannessen J, Kolle E, Reseland JE, Anderssen SA and Andersen LB. Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth. Int J Pediatr Obes 2010; 5:313-9.

Stefanovska A, Bracic M and Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique. IEEE Trans Biomed Eng 1999; 46:1230-9.

Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G and Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97:2601-10.

Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. J Pediatr 2005; 146:732-7.

Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. Pediatr Clin North Am 2001; 48:823-54.

Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Heilbronn LK, Lee JW, Wong M, et al. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. Horm Res Paediatr 2010; 73:128-34.

Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ and Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA 2002; 288:1994-2000.

Taniyama Y and Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. Hypertension 2003; 42:1075-81.

Taylor AC, McCartney N, Kamath MV and Wiley RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. Med Sci Sports Exerc 2003; 35:251-6.

The NS, Suchindran C, North KE, Popkin BM and Gordon-Larsen P. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. JAMA 2010; 304:2042-7.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106:3143-421.

Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, Volden M, Slordahl SA, Odegard R, et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. Clin Sci (Lond) 2009; 116:317-26.

Towler MC and Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. Circ Res 2007; 100:328-41.

Treuth MS, Hunter GR, Figueroa-Colon R and Goran MI. Effects of strength training on intra-abdominal adipose tissue in obese prepubertal girls. Med Sci Sports Exerc 1998; 30:1738-43.

Treuth MS, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Weinsier RL, Goran MI and Berland L. Reduction in intra-abdominal adipose tissue after strength training in older women. J Appl Physiol 1995; 78:1425-31.

Treuth MS, Ryan AS, Pratley RE, Rubin MA, Miller JP, Nicklas BJ, et al. Effects of strength training on total and regional body composition in older men. J Appl Physiol 1994; 77:614-20.

Umpierre D and Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. Arq Bras Cardiol 2007; 89:256-62.

Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJ, et al. Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. Med Sci Sports Exerc 2010a; 42:1973-80.

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345:1291-7.

Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1823-7.

Watts K, Jones TW, Davis EA and Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. Sports Med 2005; 35:375-92.

WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl 2006; 450:76-85.

Wong PC, Chia MY, Tsou IY, Wansaicheong GK, Tan B, Wang JC, et al. Effects of a 12-week exercise training programme on aerobic fitness, body composition, blood lipids and C-reactive protein in adolescents with obesity. Ann Acad Med Singapore 2008; 37:286-93.

Yanai H, Tomono Y, Ito K, Furutani N, Yoshida H and Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. Nutr J 2008; 7:10.

Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27 Suppl 3:S25-S28.

Zhang B, Sakai T, Noda K, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, et al. Multivariate analysis of the prognostic determinants of the depressor response to exercise therapy in patients with essential hypertension. Circ J 2003; 67:579-84.

Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 2007; 369:2059-6

APÊNDICE A - Artigo aceito para publicação (*Clinical Endocrinology Journal*): Relationships between emerging cardiovascular risk factors, z-BMI, waist circumference and body adiposity index (BAI) on adolescents.

Relationships between emerging cardiovascular risk factors, z-BMI, waist circumference and body adiposity index (BAI) on adolescents

Ingrid Bárbara Ferreira Dias[1], Diogo Guarnieri Panazzolo[1,2], Marcela Ferreira Marques[3], Bruno Diaz Paredes[5], Maria das Graças Coelho Souza[1], Diogo Pires Manhanini[1], Verônica Morandi[3], Paulo de Tarso Veras Farinatti[4], Eliete Bouskela[1], Luiz Guilherme Kraemer-Aguiar*[1,2].

Short title: Emerging cardiovascular risk and anthropometry on adolescents

1- Clinical and Experimental Research Laboratory on Vascular Biology (*BioVasc*), Biomedical Center, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 20550- 013 - BRAZIL.
2- Obesity Unit, Policlínica Piquet Carneiro, Department of Internal Medicine, Medical Sciences Faculty, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 20550-010 - BRAZIL.
3- Angiogenesis and Endothelial Cell Biology Laboratory, Department of Cell Biology, Institute of Biology Roberto Alcântara Gomes, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 20550- 013 - BRAZIL.
4- Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 20550- 013 - BRAZIL.
5- Molecular and Cellular Cardiology Laboratory, Institute of Biophysics Carlos Chagas Filho, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 21941-902 - BRAZIL.

***Corresponding Author:**
Luiz Guilherme Kraemer-Aguiar
gkraemer@ig.com.br
telephone 55-21-2334-0703 Fax. 55-21-2334-0692
Endocrinology, Department of Internal Medicine
Medical Sciences Faculty, State University of Rio de Janeiro, 20550-013, Rio de Janeiro, BRAZIL

Keywords: endothelial function, atherosclerosis, obesity, puberty, adipokines.

Acknowledgments:
We wish to acknowledge Erik Balthazar and Diego Marques Dantas for their excellent technical support in collecting data. IBFD and DGP had the same contribution to this manuscript. This study was supported by grants from the National Research Council of Brazil (CNPq) and the Agency for Financing Research of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ).
The authors declare no conflict of interest.

Counting:

Abstract: 249

Main text: 3503

ABSTRACT

Objective: The body adiposity index (BAI) has been recently proposed as an alternative index to body mass index (BMI) and waist circumference (WC) to evaluate adiposity in adults, with special focus on its ability to discriminate gender specificities on adiposity. Endothelial dysfunction, circulating endothelial cells (CECs), endothelin-1 and adipocytokines are all related to atherosclerosis and nowadays considered as markers of emerging cardiovascular (CV) risk. This study aimed to determine in normal weight and obese adolescents which measures of body composition (BAI and z-BMI) or distribution (WC) correlate better to emerging CV risk markers.

Patients: Forty adolescents were selected according to BMI: normal weight (n=20; 7 girls/13 boys, 14.7±1.4 y, 53.4±6.0 Kg, z-BMI 0.6±0.1) and obese ones (n=20; 13 girls/7 boys, 14.1±1.0 y, 86.7±11.5 Kg, z-BMI 2.7±0.4).

Measurements: Body fat and fat mass were measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Non-nutritive skin microvascular reactivity was evaluated by laser-Doppler flowmetry with iontophoretic release of vasoactive drugs. Activated CECs were assessed by flow cytometric analysis.

Results: In adolescents, the measurement of %fat by DXA showed high correlation to BAI (rho=0.75, P<0.0001), z-BMI (r=0.84, P<0.0001) and WC (r=0.83, P<0.0001). Endothelin-1 and activated CECs did not correlate to any anthropometric measures while adipocytokines expressed variable associations among them. Endothelium-dependent vasodilation showed higher correlation to BAI (r=-0.51; P<0.0001) compared to z-BMI (r=-0.40 P<0.001) or WC (r=-0.45 P<0.001), specially on females.

Conclusions: BAI was associated to emerging CV risk markers in adolescents but further research is needed to evaluate its potential in clinical and epidemiological sets.

INTRODUCTION

Obesity is a major health problem increasing the risk for cardiovascular diseases (CVD), especially atherosclerosis. The atherogenic process is progressive and begins early, particularly in overweighed children (1). At the beginning of this process, inflammation and endothelial dysfunction are both present and become progressively worse throughout its evolution.

Body fat content and distribution indexes are currently used as indicators of health and risk for CVD. The body mass index (BMI), the most widely used index to characterize obesity (2), is clinically applied for such purpose. On the counterpart, the waist circumference (WC) expresses better the fat distribution, being well correlated to visceral adiposity. In this sense, we have previously demonstrated in adults that not only BMI, but also WC were both directly associated to microvascular dysfunction (3).

Clinical markers that identify subjects at risk for CVD are important tools for physicians. This is particularly relevant in paediatric obesity, since interventions may alter the course of the metabolic disease and associated atherogenic process, with possible reduction of cardiovascular risk. Several methods have been developed to quantify percent body fat (%fat) such as dual-energy X-ray absortiometry (DXA), the gold-standard one aimed to assess fat mass and %fat (4). At puberty, the growth process determines large variations on corpulence between individuals and populations and the adoption of an universal index of adiposity is very difficult. In adolescents, BMI is currently normalized by age and gender (5) aiming to classify them according to nutritional status. However it requires mathematical calculations or the use of population-based charts and tables (6). Furthermore, the correlation between BMI and %fat estimated by DXA in adolescents ranged between 0.4 and 0.9, according to age, sex and ethnicity (7;8).

Limitations of BMI are well-known, especially because it lacks information on adiposity distribution and is not always associated to CV morbimortality (9). Opposed to BMI, metabolic and CV outcomes have already been associated to increased WC values in different populations (10), although as a draw-back it lacks information on fat mass.

Recently, a new method to estimate %fat that combines one component from BMI, i.e. height, with hip circumference has been developed in a sample of Mexican-American adults (18-67 years) (11). Denominated as *body adiposity index* (BAI), it is calculated as follows: BAI (%fat) = hip circumference (cm)/height $(m)^{1.5}$ - 18 (11). On its assumptions, it is able to estimate %fat by easily assessing hip circumference and height, and possibly reflects better male-female differences in adiposity. However, few studies investigated its potential to discriminate traditional and/or emerging CV risk factors in different populations (1;12-16). For instance, we could not find previous studies addressing this question in groups of children or adolescents.

Hence, the present study aimed to determine in adolescents with a bimodal range of nutritional status, whether BAI correlates better than z-BMI and WC to emerging CV risk factors.

METHODS

Subjects

A total of 40 sedentary adolescents (normal weight and obese) with body mass ranging from -2 to 3 accordingly to z-BMI were selected to participate in the study. Beyond being at normal or obese status according to z-BMI, they also had to be at least on level 3 at Tanner´s pubertal maturation stage for breast (girls) and pubic hair (girls and boys); to be aged between 13 and 17 years-old and also to be at least six months without regular physical activity (non-trained). Adolescents at overweight range (z-BMI from 1 to 2) were excluded. Additionally,

main exclusion criteria were the presence of any chronic diseases [like, type 2 diabetes mellitus (T2DM), nephropathy or hypertension], smoking and use of any medication. All subject´s parents gave written informed consent to the investigation and the protocol has been approved by the Ethics Committee for Clinical Research of Pedro Ernesto University Hospital (CAE: 0165.0.228.000-09).

Procedures

At the first visit, subjects performed clinical and anthropometric measures. At the second one blood samples were collected at fasting and 2 hour post-load [75-g oral anhydrous glucose, oral glucose tolerance test (OGTT)]. Arterial hypertension, metabolic syndrome (MS), and T2DM were diagnosed according respectively to JNC 7, IDF and ADA diagnostic criteria (17-19). At the third visit, they were subjected to DXA and laser-Doppler flowmetry with iontophoretic release of vasoactive drugs. All measures were performed on three non-consecutive days with a maximum interval of three days between them. At the end of the study, all adolescents were advised to follow treatment at our outpatients care unit with the first appointment already scheduled for the next days.

Anthropometry and Pubertal Status

All subjects were evaluated by the same trained examiner, who performed twice the anthropometric measures: body mass (kg), height (m), WC (cm), hip circumference (cm), and waist-to-hip ratio (WHR) according to previously published data (3). BMI was calculated as body mass in kilograms divided by the squared height in meters (kg/m^2). Age and gender specific z-BMI (standard deviation score) was calculated using growth charts of the National Center for Health Statistics/World Health Organization (NCHS/WHO; Anthroplus 1.0.3,

Geneva, SWI). Adolescent´s BAI was calculated (11). Pubertal status was categorized by experienced endocrinologists (DGP and LGKA) according to Tanner stages (20).

Body fat analysis

The DXA scan was performed using the Hologic 4500A device (Hologic™, Bedford, MA, USA) to quantify the amount of fat expressed in absolute (fat mass - g) or relative (%fat - %) terms.

Blood pressure

Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were measured following recommendations from the American Heart Association (21) by a semi-automatic device (G·TECH, Onbo Eletronics™; Shenzhen, Guangdong, CHN).

Laboratory analysis

All biochemical measures were performed twice after 10-12 hours fast using an automated method (Modular Analytics E 170 and P; Roche™, Basel, SWZ). Fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), insulin, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) were measured respectively, by enzyme-colorimetric GOD-PAP, enzymatic GPO-PAP, enzymatic GPO-PAP, and enzyme-colorimetric without pre-treatment. Plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) was calculated using Friedewald equation (22). The homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated as follows: fasting insulin (μUI/ml) X FPG (mmol/L)/22.5 (23). Adiponectin, interleukin-6 (IL-6), leptin, tumour necrosis factor-α (TNF-α), resistin, and endothelin-1 (ET-1) were measured by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, R & D Systems™, Minneapolis, MN, USA) and

non-esterified fatty acids (NEFA) by enzymatic colorimetric method assay (Wako Chemicals™, Richmong, Virginia, USA).

Circulating endothelial cells (CECs)

Percentage of CECs in peripheral blood (PB) was assessed by flow cytometric analysis, based on a modified protocol (24). Briefly, 400 μL cellular stabilization solution was added to a 4 ml of PB to preserve cell surface antigens (Transfix; Cytomark; little Balmer; Buckingham). The sample was incubated for 20 minutes with 20 μL FcR blocking reagent (Miltenyi; Bergisch Gladbach, GER) and 200 μL of mouse serum (Sigma-Aldrich™, St Louis, Missouri, USA). PB was aliquoted in 100 μL amounts and samples were subsequently incubated for 15 minutes at room temperature with monoclonal antibodies: anti-CD34-APC (8G12; BD Biosciences; San Jose, California; USA), CD106-FITC (1G11B1; Southern Biotech, New Orleans, Louisiania; USA), CD146-PE (P1H12; Chemicon International; Temecula, California; USA) and also with anti-CD45-PerCP (2D1; BD Biosciences; San Jose, California; USA) to exclude hematopoietic cells. VCAM-1 (CD106-FITC) was employed to activate CECs. After incubation, 2 ml of lysing solution (BD FACS Lysing solution; BD Biosciences, San Jose, California; USA) was added to eliminate red blood cells and the remaining was washed with *p*hosphate buffered saline (PBS) before data acquisition at BD FACSAria IIu cytometry (BD Biosciences, San Jose, California; USA). Analysis was performed using FlowJo 7.6 software (Ashland, Oregon, USA). Calculation of activated CECs was based on Körbling and co-workers (2006). In brief, the absolute CEC number was derived from the absolute number of white blood cells provided by a haematological analyser (Sysmex™ XE2100, Mundelein, Illinois, USA) and the percentage of activated CECs was determined, as follows: percentage of cells x white blood cell count /100. This index was used for data analysis.

Skin microvascular blood flow

Laser-Doppler flowmetry (LDF) (Perimed^{TM} AB, Stockholm, Sweden) measures microvascular blood flow, via a fiber-optic probe, based on transmission of low-power laser light (780 nm) that penetrates the skin from 0.4 to 1.0 mm. It allows the evaluation of net red blood cell flux [in arbitrary units (PU)] as the product of concentration of moving blood cells and its velocity, in an area of approximately 1 mm^2, in capillaries, arterioles and venules, as well as in anastomosis of deeper blood vessels in dermal layers. The site of choice was the ventral side of the forearm and was assessed 20 min after acclimatization in a quiet, temperature-controlled room with subjects in sitting position. Skin temperature was continuously monitored.

Endothelium-dependent and -independent vasodilatations were evaluated respectively after iontophoretic release of acetylcholine and sodium nitroprusside according to previously published protocol (25). In summary, a protocol of multiple fixed doses (current intensity x delivery time) was employed resulting in an incremental dose–response curve. Acetylcholine (Acetilcolina^{TM} 1%, USP, São Paulo, SP, BRA) was delivered in the left forearm using an anodal current; seven doses [0.1 milliamps (mA) for 20 s], with a 60-s interval between each dose while sodium nitroprusside (Nitrop^{TM} 0.1%, Hypofarma, Ribeirão das Neves, MG, BRA) was given on the right forearm using a cathodal current; nine doses (0.2 mA for 20 sc), with a 90-s interval between each dose.

Statistical analyses

All analysis were performed using Graphpad Prism 5.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA; USA) and data expressed as mean ± SD or median [1^{st} – 3^{rd}], unless stated otherwise. Power analysis and sample size estimation were calculated using a point biserial model

(G*Power 3.1.3, Düsseldorf, GER), with a coefficient of determination ρ^2 of 0.3, two-tailed, 0.05 (α error prob), 0.95 (1- β error) resulting in an actual power of 0.9537 and an estimated total sample size of 33 subjects. Comparisons between groups (normal weight vs. obese or male vs. females) were performed by Student *t* test or Mann-Whitney test. Pearson´s correlation coefficient or Spearman´s rank R test were used to test associations between normal or non-normal variables, respectively. Specifically, Pearson´s coefficient was used only between %fat and z-BMI and WC. To further investigate gender-specifities, correlations were also made according to it. Statistically significant differences were assumed to be present at $P \leq 0.05$.

RESULTS

Population characteristics

Our sample consisted of healthy normal weight (n=20; 7 girls/13 boys) and obese adolescents (n=20; 13 girls/7 boys) which volunteered to participate in the study. None of them had MS diagnosis but one obese adolescent was diagnosed as having impaired fasting glucose (FPG=101 mg/dl). Table 1 depicts clinical differences between tested adolescents. As expected, obese adolescents had higher BMI, BAI, WC, hip circumference, WHR, insulin, HOMA-IR, post-load PG, triglycerides and TC than normal weight ones. Lower levels of HDL-c was observed on obese adolescents compared to normal weight ones. Body composition showed that obese adolescents had %fat and fat mass higher than normal weight ones, respectively (42.9±4.7 vs. 23.4±6.8 %, P<0.0001 and 36.6±7.6 vs. 13.1±5.2 g, P<0.0001).

On the pooled sample, mean BMI was 27.6±6.1 kg/m^2 and ranged from 17.6 to 37.1 kg/m^2, while WC ranged from 63 to 120 cm (88.3±9.2 cm) and hip circumference from 61 to 120 cm (96.6±8.0 cm). According to gender, females had higher hip circumferences than

males (98.6±14.1 vs. 93.8±14.5 cm, P<0.01). Age and gender-specific standard deviation score for BMI resulted in a z-BMI that ranged from 0.4 to 3.0 (1.6±0.1). DXA estimates of fat mass showed that altogether they had 33.1±5.7% (15.3-50.8) of fat with a fat mass of 24.8±1.9g (15.3-50.8) and females had higher %fat than males (38.8±9.9 vs. 26.1±10.2%, P<0.01). The pooled sample had BAI of 28.4 [22.8-34.0]. Again, females also had higher BAI compared to males (31.5 [25.1-34.8] vs. 25.7 [20.3-32.4], P<0.05). No other significant differences between genders could be noted (data not shown). In the pooled sample, median leptin, TNF- α, IL-6, resistin and adiponectin were respectively 22.7 [8.2-40.9]ng/ml, 1.8 [1.4-3.1]pg/ml, 1.0 [0.6-1.8]pg/ml, 6.8 [5.2-8.5]ng/ml, and 9.7 [1.7-10.2]μg/ml. Levels for ET-1 and NEFA were respectively, 1.4 [1.0-1.6]pg/ml and 0.50 [0.37-0.63]mmol/l. Percent increment from baseline after iontophoretic release of Ach was 959.0 [721.5- 1.432]%, while after SNP was 1.550 [976.1-1.870]%. Peripheral leucocyte count was 6.478±1.297 /mm^3. The quantity of activated CECs was 58.3 [0.0-120.6]ml/blood.

Correlations

The measurement of %fat obtained by DXA showed significant and high association with BAI, z-BMI, and also WC (figure 1). In addition, estimation of body fat using BAI also showed significant correlation to z-BMI (rho=0.71, P<0.0001) and WC (rho=0.78, P<0.0001).

Adipocytokines, ET-1, NEFA, microvascular reactivity and activated CECs were considered as markers of emerging CV risk factors. Table 2 shows correlations among BAI, z-BMI, WC and the gold-standard method to quantify adiposity (%fat) to traditional and emerging CV risk markers. Some of them should be emphasized. With regard to adipocytokines, adiponectin and resistin were correlated only to z-BMI and %fat. z-BMI was the only index that did not correlate to IL-6. Leptin levels correlated to the three anthropometric indexes tested and also to %fat; slightly better to %fat and to indexes of fat

mass (z-BMI and BAI) than to index of fat distribution (WC). Some markers of endothelial activation (endothelin-1 and activated CECs) did not correlate to any anthropometric index. However, a correlation was detected between BAI and endothelium-dependent microvascular vasodilatation (figure 2) over z-BMI, WC and also %fat. In respect of traditional CV risk factors, SBP significantly correlated to BAI and DBP to %fat.

Gender-specificities

Since BAI uses the hip circumference on its formula, it could discriminate better differences between male-female adiposity. In respect to this assumption, we have further evaluated gender-specific correlations (table 3). Some of them should be emphasized. According to markers of traditional CV risk, we could note that male gender influenced observed correlations on FPG, post-load PG and triglycerides. This pattern was also observed for HDL-c, except in respect to BAI. Female gender possibly influenced the associations between TC and BAI and also between the former and %fat. Concerning the emerging CV risk markers and adipocytokines, the male gender influenced the correlation between WC and leptin and also between z-BMI and resistin. Of note, BAI and %fat were the only ones that showed gender-specific influence (female one) on their correlations to endothelium-dependent vasodilatation. Additionally, male gender influenced the weak correlation between endothelium-independent microvascular reactivity and BAI.

DISCUSSION

Our main purpose was to determine if there was a relationship between emerging markers of early atherogenic process and anthopometric indexes that reflect fat mass and its distribution, that is, z-BMI, WC and the recently proposed BAI, in a sample of adolescents with bimodal distribution on nutritional status. We noticed that all anthropometric indexes

and also the gold-standard one for adiposity (%fat by DXA) were associated to endothelium-dependent microvascular reactivity, but BAI showed higher correlation compared to others. Additionally, BAI was the only anthropometric index able to discriminate gender influences on the observed association with endothelium-dependent vasodilatation. The same pattern was noted in respect to %fat by DXA. Although z-BMI is widely applied to estimate body fat and to classify overweight and obesity in children, limitations of this index are clear and well-known. Conceptually, the advantage of BAI over BMI is based on the use of hip circumference, which could better reflect male-female differences in adiposity. Our findings suggest that this ability was highlighted by the observed association between one of the emerging CV risk marker tested, i.e. endothelial-dependent vasodilatation, and the influence of female gender on this result. Additionally, the gold-standard method for adiposity corroborated this finding. However, the ability of BAI to estimate CV risk in different populations certainly still warrants additional research (1;13-16). Although tested in a small sample size of normal weight and obese adolescents, we have added new data in the relationship of CV risk and adiposity, showing that the newly proposed index was well-correlated to precocious microvascular damage.

There are many techniques to investigate endothelial homeostasis. Some of them focus on cellular and molecular aspects, by methods that involve tissue culture and molecular biology tools. Other techniques are used in clinical trials, using invasive and noninvasive procedures to evaluate endothelium-dependent and -independent vasoreactivity, such as LDF tested on this study; or determination of plasmatic substances that could indicate endothelial activation and damage, like ET-1 level and number of activated CECs. Although all anthropometric indexes tested correlated well to microvascular reactivity, none of them exhibited significant association to ET-1 or activated CECs. Endothelial dysfunction is a marker of early atherosclerosis, most frequently expressed as impaired endothelium-dependent vasodilatation

and associated to diminished bioactivity of local vasodilating factors, especially nitric oxide. Impaired endothelial microvascular reactivity tested at the muscle site was able to predict CV events in adults at primary prevention care (26). In obese pre-pubertal children (27) and also in pubertal obese adolescents (28), microvascular function was inversely correlated to %fat, pointing to the deleterious role of fat-induced inflammation on endothelial homeostasis, with possible additional and detrimental role of sex hormones. The number of CECs is directly correlated to structural damage and injury to the endothelial layer (29). Their phenotype can also be assessed and activated ones (VCAM-1´s labeled) express an endothelial inflammatory phenotype (30). Actually, they are also considered as predictor of CV events in subjects with established cardiac disease (31). ET-1, an endothelial derived vasoconstrictor peptide, is related to endothelial dysfunction. Low-grade inflammation, i.e. increased levels of adipocytokines, is especially associated to visceral obesity and also relates to CV and metabolic risks (32). In spite of been considered markers of endothelial dysfunction, CECs, ET-1 and adipocytokines are still not currently used to quantify CV risk, but as emerging CV risk markers, due to their involvement in the pathophysiology of the atherosclerotic process since its beginning.

We have expected that all markers of endothelial activation would be related to BAI, but ET-1 and CECs expressed no correlation to any of the anthropometric indexes tested. Possibly, the pharmacological stimuli imposed to microvascular tissue could explain this result since the microvasculature was subjected to cumulative doses of vasoactive drugs, which could possibly result in a stronger stimulus. On the other hand, CECs and ET-1 are both baseline methods without any stimuli, and possibly less sensitive to capture endothelial damage in precocious stages.

Recently, it was observed in adults that SBP was better correlated to BMI and WC than to BAI (14). This was not reproduced in the present study, since BAI was the only method that

showed significant association (although weak) with SBP. It is well-accepted that nitric oxide bioavailability is reduced by obesity and its association to lower arterial compliance has already been observed in obese adults (33) and also in adolescents (34), despite some conflicting results on the latter age group (35). Therefore, the concomitant correlation observed between BAI and SBP and between BAI and endothelium-dependent microvascular reactivity, would be probably a consequence of reduced NO biovailability due to obesity and possibly associated (although not tested) to lower arterial compliance.

In adults, it has been shown that BAI correlated well to %fat (36). It was not on our purpose to test whether BAI in adolescents would be a better predictor of %fat compared to z-BMI. However, we should have to validate BAI on our adolescents and it is worth to mention that BAI, z-BMI and WC were all highly correlated to %fat. In other words, there is no ground to believe that the relationship of BAI with %fat would be inferior to what is obtained in more conventional anthropometric indexes. These findings validated our results. Previous studies have investigated the relationship between BAI and traditional CV risk factors in selected groups, suggesting that there would not be a clear advantage in using it instead of BMI (14-16). Our results seem to confirm such assumption with the exception of SBP, although gender-specific influences on it were not denoted by subsequent analysis. We also noticed that WC had the strongest correlation to fasting and post-load PG and also to HOMA-IR with special influence of male gender on the former two but surprisingly not to adiponectin. These findings reinforce the need of clinical assessment of fat distribution by measures of WC, even in adolescents.

Limitations of the present study warrant mention. Although comparable correlations between BAI, BMI and WC to %fat were noted, BAI is not a validated index for children. Ideally, testing standard deviation scores for BAI and also for WC would possibly reinforce our findings. The observed correlations could have been influenced by the recruitment of

adolescents with bimodal distribution of body adiposity. Therefore, the addition of an overweight group would strengthen our findings. Gender-specificities were depicted on this study, but they should be viewed with caution since power calculation was based solely on correlations for the pooled sample.

At this study, we could validate BAI in our tested adolescents since it was able to predict %fat, like z-BMI. By taking it into account, we concluded that limited to our tested adolescents, z-BMI as well as WC and BAI were all associated to endothelium-dependent microvascular reactivity but BAI showed higher correlation than the others. Further research in larger population of adolescents is needed to support the usefulness of BAI as a measure of body adiposity with special focus on its ability as a surrogate measure to predict early atherosclerotic process.

REFERENCES

(1) Freedman, D.S., Patel, D.A., Srinivasan, S.R., et al. (2008) The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)*, 32(5), 749-756.

(2) Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M.J., et al. (1972) Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*, 25(6), 329-343.

(3) Kraemer-Aguiar, L.G., Maranhão, P.A., Sicuro, F.L., et al. (2010) Microvascular dysfunction: a direct link among BMI, waist circumference and glucose homeostasis in young overweight/obese normoglycemic women? *Int J Obes (Lond)*, 34(1), 111-117.

(4) Plank, L.D. (2005) Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8(3), 305-309.

(5) Mei, Z., Grummer-Strawn, L.M., Pietrobelli, A., et al. (2002) Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*, 75(6), 978-985.

(6) Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M., et al. (2000) Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320(7244), 1240-1243.

(7) Pietrobelli, A., Faith, M.S., Allison, D.B., et al. (1998) Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr*, 132(2), 204-210.

(8) Dietz, W.H. & Bellizzi, M.C. (1999) Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. *Am J Clin Nutr*, 70(1), 123S-125S.

(9) Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., et al. (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, 366(9497), 1640-1649.

(10) Heim, N., Snijder, M.B., Heymans, M.W., et al. (2011) Optimal cutoff values for high-risk waist circumference in older adults based on related health outcomes. *Am J Epidemiol*, 174(4), 479-489.

(11) Bergman, R.N., Stefanovski, D., Buchanan, T.A., et al. (2011) A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*, 19(5), 1083-1089.

(12) Schulze, M.B., Thorand, B., Fritsche, A., et al. (2012) Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55(6), 1660-1667.

(13) Melmer, A., Lamina, C., Tschoner, A., et al. (2012) Body Adiposity Index and Other Indexes of Body Composition in the SAPHIR Study: Association With Cardiovascular Risk Factors. *Obesity (Silver Spring)*, e-pub ahead of print 22 June 2012, doi: 10.1038/oby.2012.160.

(14) Snijder, M.B., Nicolaou, M., van Valkengoed, I.G., et al. (2012) Newly proposed body adiposity index (bai) by Bergman et al. is not strongly related to cardiovascular health risk. *Obesity (Silver Spring)*, 20(6), 1138-1139.

(15) de Lima, J.G., Nobrega, L.H. & de Souza, A.B. (2012) Body adiposity index indicates only total adiposity, not risk. *Obesity (Silver Spring)*, 20(6), 1140.

(16) Hung, C.S., Yang, C.Y., Hsieh, H.J., et al. (2012) BMI correlates better to visceral fat and insulin sensitivity than BAI. *Obesity (Silver Spring)*, 20(6), 1141.

(17) Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., et al. (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289(19), 2560-2572.

(18) Zimmet, P., Alberti, G., Kaufman, F., et al. (2007) The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*, 369(9579), 2059-2061.

(19) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2004) *Diabetes Care*, 27 Suppl 1, S5-S10.

(20) Tanner, J.M. & O'Keeffe, B. (1962) Age at menarche in Nigerian school girls, with a note on their heights and weights from age 12 to 19. *Hum Biol*, 34, 187-196.

(21) Pickering, T.G., Hall, J.E., Appel, L.J., et al. (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*, 111(5), 697-716.

(22) Friedewald, W.T., Levy, R.I. & Fredrickson, D.S. (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, 18(6), 499-502.

(23) Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., et al. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia,* 28(7), 412-419.

(24) Mariucci, S., Rovati, B., Bencardino, K., et al. (2010) Flow cytometric detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in healthy subjects. *Int J Lab Hematol*, 32, e40-e48.

(25) Jonk, A.M., Houben, A.J., Schaper, N.C., et al. (2011) Obesity is associated with impaired endothelial function in the postprandial state. *Microvasc Res,* 82(3), 423-429.

(26) Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, et al. (2011) Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation,* 123(2), 163-169.

(27) Bhattacharjee, R., Alotaibi, W.H., Kheirandish-Gozal, L., et al. (2010) Endothelial dysfunction in obese non-hypertensive children without evidence of sleep disordered breathing. *BMC Pediatr*, 10, 8.

(28) Khan, F., Green, F.C., Forsyth, J.S., et al. (2003) Impaired microvascular function in normal children: effects of adiposity and poor glucose handling. *J Physiol,* 551(2), 705-711.

(29) Solovey, A., Lin, Y., Browne, P., et al. (1997) Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med*, 337(22), 1584-1590.

(30) Korbling, M., Reuben, J.M., Gao, H., et al. (2006) Recombinant human granulocyte-colony-stimulating factor-mobilized and apheresis-collected endothelial progenitor cells: a novel blood cell component for therapeutic vasculogenesis. *Transfusion*, 46(10), 1795-1802.

(31) Quilici, J., Banzet, N., Paule, P., et al. (2004) Circulating endothelial cell count as a diagnostic marker for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 110(12), 1586-1591.

(32) Wormser, D., Kaptoge, S., Di, A.E., et al. (2011) Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*, 26, 377(9771), 1085-1095.

(33) Fahs, C.A., Smith, D.L., Horn, G.P., et al. (2009) Impact of excess body weight on arterial structure, function, and blood pressure in firefighters. *Am J Cardiol*, 104(10), 1441-1445.

(34) Mimoun, E., Aggoun, Y., Pousset, M., et al. (2008) Association of arterial stiffness and endothelial dysfunction with metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr*, 153(1), 65-70.

(35) Chalmers, L.J., Copeland, K.C., Hester, C.N., et al. (2011) Paradoxical increase in arterial compliance in obese pubertal children. *Angiology*, 62(7), 565-570.

(36) Johnson, W., Chumlea, W.C., Czerwinski, S.A., et al. (2012) Concordance of the recently published body adiposity index with measured body fat percent in European-American adults. *Obesity (Silver Spring)*, 20(4), 900-903.

Table 1. Clinical differences between tested adolescents

	Normal Weight	Obese
Age (years)	14.7±1.4	14.1±1.0***
Weight (kg)	53.4±6.0	86.7±11.5***
BMI (kg/m^2)	20.2±2.2	31.1±4.2***
z-BMI	0.6±0.1	2.7±0.4***
BAI	22.3±4.7	33.6±2.9***
Waist (cm)	73.4±8.1	103.3±10.4***
Hip (cm)	84.9±9.4	108.4±6.7***
WHR	0.84±0.1	0.93±0.1***
SBP (mmHg)	115.7±8.7	120.2±7.2
DBP (mmHg)	67.3±7.5	70.7±6.7
Fasting PG (mg/dl)	82.8±12.3	103.1±18.3
Insulin (mU/ml)	5.4±1.4	25.5±10.5***
HOMA-IR	1.5±1.0	6.2±3.4***
Post-load PG (mg/dl)	82.8±12.2	106.1±26.6**
Cholesterol (mg/dl)	137.6±23.0	160.3±62.4*
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.5±7.6	44.7±16.1**
LDL-cholesterol (mg/dl)	84.5±20.4	96.2±23.6
Triglycerides (mg/dl)	62.1±20.4	116.6±34.5*

Values were expressed by mean ± SD.
BMI – body mass index; z-BMI – standard deviation score for BMI; BAI – Body adiposity index;
WHR - waist-to-hip ratio; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure;
PG – plasma glucose; HDL - high-density lipoprotein cholesterol;
LDL - low-density lipoprotein cholesterol.
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001

Table 2: Correlations among body adiposity index (BAI), standard score deviation for BMI (z-BMI), waist circumference (WC), and percent body fat estimation (%Fat) and traditional and emerging CV risk factors on adolescents

Variables	BAI	z-BMI	WC	%Fat
Traditional CV risk factors				
Glucose metabolism				
Fasting PG	**0.36[a]**	**0.33[a]**	**0.40[b]**	**0.43[a]**
Post-load PG	**0.48[b]**	**0.47[b]**	**0.57[c]**	**0.42[a]**
Insulin	**0.69[c]**	**0.73[c]**	**0.78[c]**	**0.77[c]**
HOMA-IR	**0.74[c]**	**0.72[c]**	**0.81[c]**	**0.77[c]**
Lipid profile				
Total cholesterol	**0.34[a]**	**0.35[a]**	**0.38[b]**	**0.50[b]**
HDL-cholesterol	**- 0.41[b]**	**-0.45[b]**	**-0.31[a]**	-0.19
LDL-cholesterol	0.28	0.18	0.08	0.26
Triglycerides	**0.43[b]**	**0.48[b]**	**0.37[b]**	**0.98[c]**
Blood pressure				
SBP	**0.34[a]**	0.06	0.20	0.13
DBP	0.23	0.29	0.24	**0.32[a]**
Emerging CV risk factors				
Adipocytokines and non-esterified fatty acids				
Adiponectin	-0.28	**-0.41[b]**	-0.26	**-0.40[b]**
Leptin	**0.60[c]**	**0.68[c]**	**0.56[a]**	**0.72[c]**
IL-6	**0.42[a]**	0.27	**0.35[a]**	**0.46[b]**
TNF-α	0.01	0.01	0.06	0.06
Resistin	0.18	**0.39[b]**	0.28	**0.40[a]**
NEFA	0.10	0.10	0.24	0.15
Endothelial acivation markers				
Ach %	**-0.51[c]**	**-0.40[b]**	**-0.45[b]**	**-0.46[b]**
SNP %	**-0.28[a]**	**-0.28[a]**	-0.22	-0.16
ET-1	-0.04	-0.04	-0.07	-0.10
Activated CECs	0.13	0.28	0.24	0.21

PG - plasma glucose; HDL high-density lipoprotein cholesterol; LDL - low-density lipoprotein cholesterol; SBP - systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure; IL-6 - interleukin-6; TNF- α - tumor necrosis factor α; NEFA - non-esterified fatty acids; Ach - acetylcholine; Snp - sodium nitroprusside; ET-1 - endothelin-1; CECs - circulating endothelial cells.

[a]p<0.05; [b]p<0.01; [c]p<0.001.

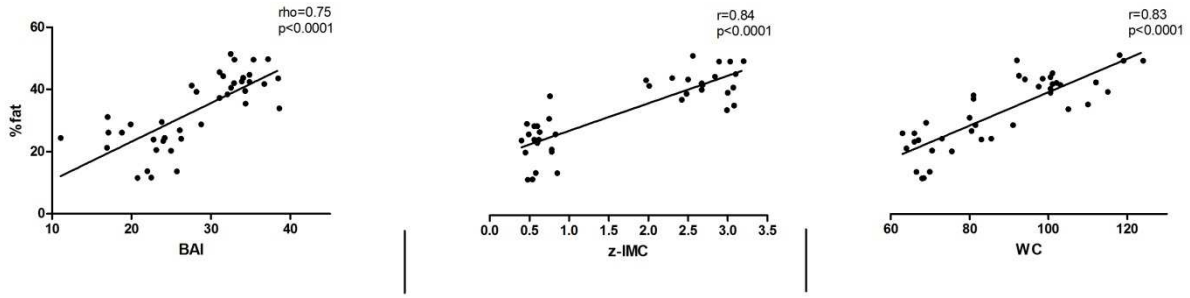

Figure 1. Correlations between percent fat estimated by DXA (%fat) and body adipose index (BAI), z-score BMI (z-BMI) and waist circumference (WC) on adolescents.

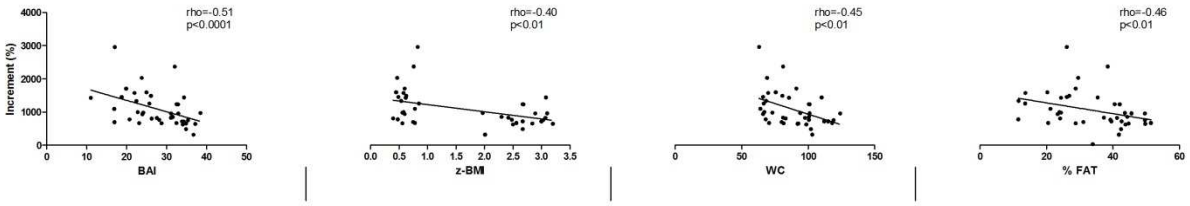

Figure 2. Correlations between endothelium-dependent microvascular reactivity and body adipose index (BAI), z-score BMI (z-BMI) and waist circumference (WC) on adolescents.

APÊNDICE B – Artigo submetido (*Obesity Reviews*): Physical activity in overweight and obese adolescents: a systematic review of the effects on physical fitness components and cardiovascular risk factors

TITLE PAGE

Physical activity in overweight and obese adolescents: a systematic review of the effects on physical fitness components and cardiovascular risk factors

Fabrício V. A. Vasconcellos[1,2]; Paulo Farinatti[1,3]; Ingrid B. F. Dias[4]; Luiz Guilherme Kraemer-Aguiar[4,5]; Eliete Bouskela[5]; André Seabra[2]; Peter T. Katzmarzyk[6]

1 - Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 2 - Centre of Research, Education, Innovation and Intervention in Sport, Faculty of Sport, University of Porto, Portugal. 3 - Physical Activity Sciences Graduate Program, Salgado de Oliveira University, Niterói, RJ, Brazil. 4 – Internal Medicine, Medical Sciences Faculty, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 5 – Clinical and Experimental Research Laboratory on Vascular Biology, Biomedical Center, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. 6 – Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University System, Baton Rouge, LA, USA.

Key Words: Obesity, Overweight, Adolescents, Physical activity.

Running Title: Physical activity in overweight and obese adolescents.

Address for correspondence:

Paulo T. V. Farinatti

Institute of Physical Education and Sports, Laboratory of Physical Activity and Health Promotion, Rio de Janeiro State University. Rua São Francisco Xavier 524 / sala 8121F - Maracanã, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP: 20550-013; Phone: (00-55-21) 2334-0775

Email: pfarinatti@gmail.com or farinatt@uerj.br

Physical activity in overweight and obese adolescents: a systematic review of their effects on physical fitness components and cardiovascular disease risk factors.

Abstract

The increasing prevalence of obesity in the pediatric age range has become a major concern. Studies have investigated the role of physical activity (PA) to prevent obesity in this population. However, previous reviews did not focus on the effects of PA in overweight/obese adolescents on physical fitness and risk factors for cardiovascular disease altogether. The present systematic review analyzed randomized controlled clinical trials investigating the effect of PA on aerobic capacity, muscle strength, body composition, hemodynamic variables, biochemical markers, and endothelial function in obese/overweight adolescents. The search was performed in Medline, Lilacs, Web of Science, Scopus and Embase databases. Primary search retrieved a total of 1248 articles, 23 of which met the inclusion criteria. The results indicated that PA are associated with significant changes in fat percentage, waist circumference, systolic blood pressure, insulin, LDL cholesterol, and total cholesterol, as well as with small non-significant changes in diastolic blood pressure, glucose, and HDL cholesterol. However, additional research is needed to ratify the effects on muscle strength, resting heart rate, inflammatory markers, and endothelial function. In conclusion, results evaluating the effects of PA in obese/overweight adolescents are limited, but suggest that it may improve physical fitness and cardiovascular disease risk factors.

Introduction

Obesity is closely related to the risk of developing cardiovascular diseases (CVD) [1] and is currently considered as a serious public health concern in several countries [1, 2]. Epidemiological studies have shown a rapid increase in the prevalence of overweight and obesity not only in adults, but also in children and adolescents, thus increasing the risk of developing early CVD and comorbidities [3, 4]. According to the World Health Organization (WHO), approximately 20% of children and adolescents in western countries are overweight or obese [5]. Evidence also suggests that childhood obesity may persist throughout life, compromising the quality of life and its expectancy [6-8].

Adipose tissue produces and secretes peptides and proteins called adipocytokines, which are involved in inflammation and immune response [9]. In obesity, the concentrations of various adipocytokines are high and have been associated with hypertension (angiotensinogen), inhibition of fibrinolysis (plasminogen activator inhibitor-1), insulin resistance (tumor necrosis factor-α, interleukin-6 and resistin) [10] and the onset or progression of atherosclerotic lesions (C-reactive protein) [11]. Conversely, adiponectin, which has anti-inflammatory and antiatherogenic properties, is inversely associated with body mass index (BMI) and percentage of body fat [12-15]. Several mechanisms suggest a causal relationship between obesity and atherosclerosis. These factors are also related to endothelial dysfunction, as evidenced not only in adults but also in children and adolescents [6, 7]. Ruiz et al. [16] demonstrated that low-grade inflammation was negatively associated with cardiovascular fitness and positively related with percentage of body fat in prepubertal obese children. Steene-Johannessen et al. (14) have also analyzed low-grade systemic inflammation present in young people with increased waist circumference, and suggested that inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), hepatocyte growth factor (HGF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), are related to metabolic risk profile observed in obese children and adolescents.

Given these trends, early intervention to positively impact weight and behaviours that contribute to obesity and comorbidities is important. Multiple strategies to combat childhood obesity appear to be effective in the prevention of obesity in adulthood [17, 18]. Diet and physical activity (PA) are two of the most common strategies in the treatment and prevention of obesity. Considered as an important

strategy to increase energy expenditure [19], regular PA is associated with improvements in BMI and percentage of fat [20], cardiorespiratory fitness [21], metabolic syndrome components [22], hemodynamic variables [23] and psychological and socio-affective aspects [24], but the strength of the results varies among studies.

Despite several reviews and meta-analyses on the efficacy of PA interventions on obesity and its comorbidities [25, 26], systematic reviews on the effectiveness of PA interventions to induce changes in body composition, physical fitness components and CVD risk factors among overweight and obese adolescents remain sparse. Although findings from recent reviews [34] suggest that PA interventions are globally effective to improve these factors in children and adolescents, there is still no conclusive evidence.

The present systematic review moves beyond previous studies in two ways. Firstly, given that previous reviews did not analyze physical fitness components and CVD risk factors together, they could not provide a comprehensive understanding of the overall effects of PA. This would be important in order to identify trends related to the possible effects of these types of interventions. Secondly, to our knowledge, only one study has reviewed the efficacy of PA interventions on endothelial function and inflammatory markers in adolescents [27] and no studies have analyzed these factors with other desirable outcomes in obese adolescents.

Therefore it is important to update the emerging evidence in this area, analyzing the results of intervention studies that evaluated the efficacy of PA on a wide range of markers of physical fitness and CVD risk factors in overweight and obese adolescents. Thus, the objective of this study was to systematically review the effect of PA interventions on body composition, physical fitness components, hemodynamic variables, biochemical markers, endothelial function and low-grade inflammation in overweight and obese adolescents (aged 12-17 years).

Methods

A literature review was conducted in parallel by F.V. and I.D. in accordance with the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) guidelines [28]. An extensive search of online electronic databases was conducted in the Lilacs, Medline, Web of Science, Scopus, and Embase without time limits. Text words, key words and subject headings used in the searches

included: *(adolescent) AND (prevent OR intervention) AND (physical activity) AND (obesity OR overweight OR (weight gain)) OR ((increase OR gain OR change) AND (BMI OR body mass index OR fat mass)).* The inclusion criteria included studies published in English or Portuguese, with overweight and obese adolescents (12 to 17 years of age), as defined from BMI percentiles for age and sex. Studies were also eligible for inclusion in the present review if applied any type of PA intervention, alone or combined with other kind of intervention, regardless of their duration. Repeated publications for the same studies were excluded. In the presence of any doubt about study inclusion, a final consensus decision was taken after the full text was jointly reviewed.

Study quality was valued using the PEDro scale, which is an 11-item scale designed to assess the methodological quality of the studies [29]. The first criterion is not included in the final score, so the total score is out of 10. The score is only awarded when a criterion is clearly described; if there is doubt about identifying a criterion, it does not receive a score. The following criteria were evaluated on the PEDro scale: i) eligibility criteria were specified; ii) subjects were randomly allocated to groups; iii) allocation was concealed; iv) groups were similar at baseline; v) subjects were blinded; vi) therapists who administered the treatment were blinded; vii) assessors were blinded; viii) measures of key outcomes were obtained from more than 85% of subjects; ix) data were analysed by intention to treat; x) statistical comparisons between groups were conducted; xi) point measures and measures of variability were provided. All studies were included in the sample, but only studies scoring six points or more were considered to be of high quality [29]. The studies were evaluated by two experienced investigators and in the event of disagreement a third reviewer was invited.

Results

The electronic search identified 1248 potentially relevant studies and the manual search of reference lists identified another 15. After excluding 364 studies which have been returned more than once in the different search engines, the remaining 899 studies were manually reviewed. Abstract examination for eligibility excluded 763 articles due to the following reasons: 158 studies did not include overweight and obese adolescents; 234 studies adopted animal models; 371 studies did not propose any PA intervention. In brief, only 136 articles were fully assessed. Of these, 113 studies were excluded for other reasons: i) 33 did not evaluate the impact of PA interventions; ii) 44 only encouraged PA participation; iii) 19 did not provide essential data; and iv) 17 included age greater or less than the

inclusion criteria. Therefore, 23 studies met all the inclusion criteria for this review. A total of 1592 participants underwent PA programs and completed their respective studies. In all studies, a significance level of 0.05 was set for the type I error. The Figure 1 summarizes the studies selection process.

INSERT FIGURE 1

Table 1 presents the characteristics of the 23 studies included in the systemic review. Sixteen studies were classificated as 'high quality' studies (range: 6 – 8 of PEDro scale score), and seven as 'low quality' studies (range: 4- to 5 in PEDro scale score). In most low quality studies, the following methodological limitations were found: i) subjects were not randomly allocated to groups; ii) the allocation was not concealed; iii) subjects, therapists, or evaluators were not blinded. Fourteen of the 23 studies were PA-only intervention [30-43] and 9 studies were PA plus another kind of intervention (lifestyle or dietary) [44-52]. Fourteen studies included both girls and boys [32, 33, 35, 38, 40-42, 45-48, 50-52], five included only girls [36, 41, 46, 47, 51], and four included only boys [53-55]. Seventeen studies had a follow-up not exceeding three months [33-39, 42, 43, 44, 46, 48-53], while only six studies provided longer follow-ups [31, 33, 35, 42, 50, 52]. This fact may be due to the difficulty in maintaining the participants for a longer period of time, as a result of the difficulty in keeping the team, the lack of interest of researchers for a long-term monitoring, or even the choice of unattractive activities leading to high drop-out during the study.

INSERT TABLE 1

Effect of physical activity on BMI and physical fitness variables

Table 2 summarizes the effects of interventions tested in the reviewed studies on BMI and other physical fitness variables. Twenty-one studies quantified the impact of PA on BMI. Fourteen of these studies were effective in reducing the BMI, six studies did not report any significant change, and only one study showed a BMI increase after the intervention. Of the eighteen studies that measured the percentage of body fat, eleven studies have reported a decrease and seven studies no change. Seven of the 8 studies that measured waist circumference showed significant improvements after the intervention programs. Only eight studies assessed changes in cardiorespiratory fitness. Five of these studies showed an improvement in cardiorespiratory fitness, while three studies did not report any

significant difference pre and post intervention program. With regard to muscle strength effect, all five studies showed an improvement after the intervention.

INSERT TABLE 2

Effect of physical activity on hemodynamic variables

Table 3 exhibits the effects of PA interventions on blood pressure (BP) and heart rate (HR). Data on resting BP were available from nine studies. Six of the nine studies showed significant decreases in systolic BP (SBP) after the intervention, while three studies did not report significant changes. Only two studies presented data on mean arterial pressure, one of them reporting a decrease, while the other showed no change. Nine studies examined the diastolic BP (DBP). Three of them observed a reduction in their values, but the other six did not report significant changes. Only six studies measured the HR at rest or during submaximal exercise. Three of them showed a reduction due to the intervention, while the other three did not find significant differences.

INSERT TABLE 3

Effect of physical activity on biochemical markers

Studies investigating the effects of PA on biochemical markers are shown in Table 4. Of the ten studies that measured insulin level, six reported a decrease and four did not detect significant *changes.* Plasma glucose levels were measured in nine studies, most of them reporting significant improvements. Nine studies examined the response of HDL cholesterol to PA interventions and no significant change was reported. However, of the seven studies that measured LDL cholesterol levels, four showed a significant decrease, while three did not report significant changes. Five studies showed a decrease in the total cholesterol level, but other five did not observe significant changes.

INSERT TABLE 4

Effect of physical activity on endothelial function and inflammatory markers

As shown in Table 5, few studies have investigated the effects of PA on inflammatory markers in overweight and obese adolescents. Of the eight studies that evaluated C-reactive protein (CRP)

levels, four showed a reduction, three did not report significant changes and only one study reported an increase after the intervention. Six studies have examined the response of interleukin-6 (IL-6) to PA, four of them showing a significant decrease in their levels and two reporting no significant change. Three studies evaluated the adiponectin levels, two of them detecting an increase in the basal levels. Among the three studies that measured the fibrinogen levels, two reported a reduction, but one showed an increase after the intervention. Only three studies assessed the endothelial function (EF) in obese adolescents after PA interventions. In all cases the EF measured by flow mediated dilation of the brachial artery (FMD) showed an improvement after PA interventions.

INSERT TABLE 5

Discussion

This systematic review appraised the peer-reviewed literature published between 1995 and 2012 that reported the effects of PA interventions on body composition, physical fitness components, hemodynamic variables, biochemical markers, endothelial function, and low-grade inflammation in overweight and obese adolescents. There is accumulated evidence suggesting that PA is an effective strategy to prevent and treat obesity and its comorbidities. Such evidence is fairly consistent, as demonstrated by a relatively large number of studies [17, 55-57]. While the 23 studies identified in this review varied widely in their objectives, designs, mode, and setting of intervention delivery, PA appears to promote beneficial effects in obese adolescents [17, 22, 58].

It is worthy to point out that very often the studies reported results that not always reflected their main purpose. This is important since studies designed to test one outcome generally do better on that specific variable than on other outcomes, which may introduce a measurement bias. For instance, Nassis et. al. [34] did not observe a significant decrease in BMI, body fat and inflammatory markers, but the main objective of the study was to investigate the effect of exercise on insulin sensitivity. Other studies [32, 36] aimed to observe responses related to vascular dysfunction and insulin sensitivity, but reported secondary outcomes on BP and HR.

<u>Body composition, cardiorespiratory fitness and muscle strength</u>

Body composition measurements were analyzed in all 23 studies included in this systematic review. All of them except one reported a favorable change in at least one body composition variable. Nonetheless, a meta-analysis by Harris et. al. [59] could not confirm the effectiveness of school-based PA programs on body composition, cardiorespiratory fitness and muscle strength. Hills et. al. [60] suggested that different anthropometric assessment methods and cut-off points for determining overweight and obesity in adolescents may contribute to such inconsistent results. A recent review ratified this opinion, proposing that the ineffectiveness of some PA interventions in children and adolescents could be due to a lack of strict control on the criteria and methods for assessing body composition [61]. However, previous studies using randomized controlled designs and sophisticated assessment, such as dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), have reported a significant decrease in body composition after PA interventions [62, 63].

In most of the reviewed studies aerobic exercise was considered an effective strategy to increase cardiorespiratory fitness in obese adolescents [32, 34]. However, cardiorespiratory fitness assessment in this population is usually performed through submaximal tests, which may explain the difficulty of comparing the available data. Only two studies included in this systematic review reported an increase of cardiorespiratory fitness in children and adolescents by assessing their VO_2max [33]. However, independent of the assessment methods, current evidence suggests that PA intervention programs may improve the cardiorespiratory fitness in overweight and obese children [64].

Only a few studies have investigated the effect of PA programs on the muscle strength of obese adolescents, and their results are generally favorable, either after programs including resistance training [55] or team sports [65, 66]. Previous systematic review [67] concur with these results, concluding that it is quite plausible that obese adolescents increase their muscle strength in response to PA programs.

Hemodynamic variables

The effects of PA programs on hemodynamic variables in overweight and obese adolescents has not been extensively evaluated. In which concerns the BP, it is well accepted that in adults the possible effects of PA rely on the pretreatment baseline levels [68]. Our results suggest that this is also the case in obese and overweight adolescents. One study [44] found a significant decrease of DBP and SBP in

adolescents with relatively high baseline BP at rest. However the same was not detected by studies with normotense obese adolescents [36, 47]. Weight control programs that did not include PA appear to be less likely to influence hemodynamic variables. Watts [55], for example, demonstrated that dietary and PA interventions were more efficacious than dietary intervention alone in achieving declines in BP and HR.

Biochemical markers

Current evidence suggests a significant correlation between the degree of adiposity and biochemical markers [69]. Obese children and adolescents tend to exhibit higher levels of total cholesterol compared to normal weight ones [70]. The present systematic review indicated that PA may induce beneficial effects on biochemical variables, as LDL cholesterol, insulin, and glucose levels [35], while, in some studies these variables remained unchanged [37].These disparities may be related to the type, intensity and volume of PA programs [71]. Dietary characteristics can also contribute to such inconclusive results, since the dieting pattern may have an independent action from PA and weight reduction over several biochemical markers [72].

Endothelial function and inflammatory markers

As aforementioned, a proinflammatory state associated with disturbances in EF can accelerate the atherosclerotic process [73]. An association between endothelial dysfunction, low-grade inflammation and weight excess has been observed in children and adolescents [16, 74-77], as well as an increased risk of morbidity and atherosclerotic coronary disease in adulthood [75, 78]. Such evidence reinforces the need for early detection and treatment of these risk factors. Studies examining the effect of PA on low-grade inflammation related to obesity in adolescents are scarce and do not provide consistent results. Some studies have shown that PA could reduce inflammatory markers [39, 45, 51, 79], whereas others did not report significant differences [34-37]. A possible explanation for this discrepancy could be the relatively wide variation in the components of PA programs, as the type of exercise, weekly frequency, intensity, and duration, among other factors. With respect to EF, we could find only three studies that evaluated it through flow-mediated dilation. All of them reported improvement after intervention with PA. For this reason, it has been suggested that PA may exert a direct and beneficial effect on vascular

function, likely due to increased bioavailability of nitric oxide resulting from the shear stress during activity [80].

Final remarks

Some limitations of the results provided by this systematic review should be mentioned. Firstly, despite of the strict inclusion criteria, it must be acknowledged that the reviewed studies were very heterogeneous. Study populations differed in several aspects (sample size, age and sex, country of recruitment and specific BMI criteria to define overweigth and obesity), as well as PA programs varied widely both in their components (intensity, duration and frequency) and in type of the intervention.

Secondly, most of the studies did not provide information about the drop-out rates across the intervention programs. As stated above, one of the main purposes of any PA intervention with overweight and obese adolescents should be to promote the interest and enjoyment of participation [18]. Traditionally, the literature in the area of obesity prevention has focused upon PA interventions that are very monotonous, boring, and similar to those commonly used with adults [59, 81]. In fact, typical PA interventions for overweight and obese adolescents have generally incorporated a variety of aerobic and resistance activities aimed at accommodating individual differences in body mass and PA interests (e.g., rowers, cycle ergometer, circuit activities), and rarely attempted to link interests of children in team-games and sport activities [82]. Recently published studies have suggested that team-games and sport activities in addition to meet children's interest to participate in PA can be a highly effective alternative for the prevention/reduction of childhood obesity and comorbidities [83-86]. These studies have shown that the impact of such activities on physical fitness components and body composition is similar to the impact of typical PA intervention programs. Furthermore, team-games and sport activities seem to be more beneficial in improving psychological and socio-affective dimensions [65, 66, 84, 85].

In conclusion, despite the diversity of methods and intervention designs employed by the included studies, this systematic review detected important trends regarding the effects of PA programs for the treatment and prevention of overweight and obesity at an early ages. Interventions including PA programs are very likely to induce favorable adaptations on body composition and physical fitness of

overweight and obese adolescents. Even though the evidence in this sense remains inconclusive, our findings suggest that PA programs may also improve biochemical variables, inflammatory markers, and endothelial function in this population.

Future studies should focus on large-scale studies and especially in large randomized controlled trials using different types of activities and components of training (intensity, duration and frequency) to confirm these findings. Another major challenge for the future is to design studies to investigate the response of specific risk factors to PA programs, rather than to assess these factors marginally as part of protocols designed with other purposes. In other words, if children exhibit normal cholesterol, blood pressure or any other risk factor at baseline, there is no reason to expect much change. Inclusion criteria of research aiming at disclosing the specific effects of PA over any risk factor should not consider only the body weight or body composition in the selection of subjects, but also the profile related to that given risk factor.

Another challenging aspect is the need to identify the reasons for poor compliance of children and adolescents to PA intervention programs. Most of the studies reviewed have applied typical PA programs in which control of intensity and volume could be more easily performed. Unfortunately, none of the reviewed studies assessed the level of satisfaction and compliance of adolescents to the intervention program. In addition to the potential clinical benefits, it is important to better understand what types of activities can motivate adolescents to adopt an active lifestyle, without which any initiative becomes innocuous.

References

1 Organization WH. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. *Technical report Series 916*: Geneva: Joint FAO/WHO Expert Consultation 2003.

2 Swinburn B, Gill T, Kumanyika S. Obesity prevention: a proposed framework for translating evidence into action. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2005; 6: 23-33.

3 Dietz WH, Gortmaker SL. Preventing obesity in children and adolescents. *Annual review of public health*. 2001; 22: 337-53.

4 Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet*. 2002; 360: 473-82.

5 Saha AK, Sarkar N, Chatterjee T. Health consequences of childhood obesity. *Indian journal of pediatrics*. 2011; 78: 1349-55.

6 Herman KM, Craig CL, Gauvin L, Katzmarzyk PT. Tracking of obesity and physical activity from childhood to adulthood: the Physical Activity Longitudinal Study. *Int J Pediatr Obes*. 2009; 4: 281-8.

7 Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kahonen M, Hutri-Kahonen N, Jula A*, et al.* Tracking of Serum Lipid Levels, Blood Pressure, and Body Mass Index from Childhood to Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr*. 2011.

8 Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International journal of obesity*. 2011; 35: 891-8.

9 Hauner H. The new concept of adipose tissue function. *Physiology & behavior*. 2004; 83: 653-8.

10 Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93: S64-73.

11 Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE*, et al.* C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149: 139-50.

12 Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y*, et al.* Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20: 1595-9.

13 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y*, et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473-6.

14 Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M*, et al.* An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2000; 32: 47-50.

15 Olson TP, Dengel DR, Leon AS, Schmitz KH. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *International journal of obesity*. 2007; 31: 996-1003.

16 Ruiz JR, Ortega FB, Warnberg J, Sjostrom M. Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study. *International journal of obesity*. 2007; 31: 1545-51.

17 Lavelle HV, Mackay DF, Pell JP. Systematic review and meta-analysis of school-based interventions to reduce body mass index. *Journal of public health*. 2012.

18 Griffiths LJ, Parsons TJ, Hill AJ. Self-esteem and quality of life in obese children and adolescents: a systematic review. *Int J Pediatr Obes*. 2010; 5: 282-304.

19 Morano M, Colella D, Capranica L. Body image, perceived and actual physical abilities in normal-weight and overweight boys involved in individual and team sports. *Journal of sports sciences*. 2011; 29: 355-62.

20 Brambilla P, Pozzobon G, Pietrobelli A. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. *International journal of obesity*. 2010.

21 Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2010; 7: 40.

22 Flynn MA, McNeil DA, Maloff B, Mutasingwa D, Wu M, Ford C*, et al.* Reducing obesity and related chronic disease risk in children and youth: a synthesis of evidence with 'best practice'

recommendations. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2006; 7 Suppl 1: 7-66.
23 Stone EJ, McKenzie TL, Welk GJ, Booth ML. Effects of physical activity interventions in youth. Review and synthesis. *Am J Prev Med*. 1998; 15: 298-315.
24 Ekeland E, Heian F, Hagen KB. Can exercise improve self esteem in children and young people? A systematic review of randomised controlled trials. *British journal of sports medicine*. 2005; 39: 792-8; discussion 92-8.
25 Sodlerlund A, Fischer A, Johansson T. Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review. *Perspectives in public health*. 2009; 129: 132-42.
26 Wu T, Gao X, Chen M, van Dam RM. Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2009; 10: 313-23.
27 Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012; 13: 441-55.
28 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA*, et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Brit Med J*. 2009; 339.
29 Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*. 2003; 83: 713-21.
30 Flores R. Dance for health: improving fitness in African American and Hispanic adolescents. *Public health reports*. 1995; 110: 189-93.
31 Neumark-Sztainer D, Story M, Hannan PJ, Rex J. New Moves: a school-based obesity prevention program for adolescent girls. *Preventive medicine*. 2003; 37: 41-51.
32 Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G*, et al.* Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43: 1823-7.
33 Carrel AL, Clark RR, Peterson SE, Nemeth BA, Sullivan J, Allen DB. Improvement of fitness, body composition, and insulin sensitivity in overweight children in a school-based exercise program: a randomized, controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159: 963-8.
34 Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M*, et al.* Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism: clinical and experimental*. 2005; 54: 1472-9.
35 Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48: 1865-70.
36 Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES*, et al.* Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity*. 2007; 15: 3023-30.
37 Wong PC, Chia MY, Tsou IY, Wansaicheong GK, Tan B, Wang JC*, et al.* Effects of a 12-week exercise training programme on aerobic fitness, body composition, blood lipids and C-reactive protein in adolescents with obesity. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2008; 37: 286-93.
38 Van Der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu Z, Toffolo G, Manesso E, Sauer PJ*, et al.* Strength exercise improves muscle mass and hepatic insulin sensitivity in obese youth. *Medicine and science in sports and exercise*. 2010; 42: 1973-80.
39 Shih KC, Janckila AJ, Kwok CF, Ho LT, Chou YC, Chao TY. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010; 59: 144-51.
40 Buchan DS, Ollis S, Thomas NE, Buchanan N, Cooper SM, Malina RM*, et al.* Physical activity interventions: effects of duration and intensity. *Scand J Med Sci Sports*. 2011.
41 McMurray RG, Zaldivar F, Galassetti P, Larson J, Eliakim A, Nemet D*, et al.* Cellular immunity and inflammatory mediator responses to intense exercise in overweight children and adolescents. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2007; 55: 120-9.
42 Davis JN, Gyllenhammer LE, Vanni AA, Meija M, Tung A, Schroeder ET*, et al.* Startup circuit training program reduces metabolic risk in Latino adolescents. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011; 43: 2195-203.

43 Lee S, Bacha F, Hannon T, Kuk JL, Boesch C, Arslanian S. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes*. 2012; 61: 2787-95.
44 Bayne-Smith M, Fardy PS, Azzollini A, Magel J, Schmitz KH, Agin D. Improvements in heart health behaviors and reduction in coronary artery disease risk factors in urban teenaged girls through a school-based intervention: the PATH program. *American journal of public health*. 2004; 94: 1538-43.
45 Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E*, et al.* Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146: 342-8.
46 Melnyk BM, Small L, Morrison-Beedy D, Strasser A, Spath L, Kreipe R*, et al.* The COPE Healthy Lifestyles TEEN program: feasibility, preliminary efficacy, & lessons learned from an after school group intervention with overweight adolescents. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*. 2007; 21: 315-22.
47 Johnston CA, Tyler C, McFarlin BK, Poston WS, Haddock CK, Reeves R*, et al.* Weight loss in overweight Mexican American children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007; 120: e1450-7.
48 Foschini D, Araujo RC, Bacurau RF, De Piano A, De Almeida SS, Carnier J*, et al.* Treatment of obese adolescents: the influence of periodization models and ACE genotype. *Obesity*. 2010; 18: 766-72.
49 Lee KJ, Shin YA, Lee KY, Jun TW, Song W. Aerobic exercise training-induced decrease in plasma visfatin and insulin resistance in obese female adolescents. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2010; 20: 275-81.
50 Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, Volden M, Slordahl SA, Odegard R*, et al.* Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clinical science*. 2009; 116: 317-26.
51 Ben Ounis O, Elloumi M, Zouhal H, Makni E, Denguezli M, Amri M*, et al.* Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. *Annals of nutrition & metabolism*. 2010; 56: 260-6.
52 Johnston CA, Tyler C, McFarlin BK, Poston WSC, Haddock CK, Reeves RS*, et al.* Effects of a School-based Weight Maintenance Program for Mexican-American Children: Results at 2 Years. *Obesity*. 2010; 18: 542-47.
53 Johnston CA, Tyler C, Fullerton G, McFarlin BK, Poston WS, Haddock CK*, et al.* Effects of a school-based weight maintenance program for Mexican-American children: results at 2 years. *Obesity*. 2010; 18: 542-7.
54 Johnston CA, Tyler C, Fullerton G, Poston WS, Haddock CK, McFarlin B*, et al.* Results of an intensive school-based weight loss program with overweight Mexican American children. *Int J Pediatr Obes*. 2007; 2: 144-52.
55 Watts K, Jones TW, Davis EA, Green D. Exercise training in obese children and adolescents: current concepts. *Sports medicine*. 2005; 35: 375-92.
56 Freeman E, Fletcher R, Collins CE, Morgan PJ, Burrows T, Callister R. Preventing and treating childhood obesity: time to target fathers. *International journal of obesity*. 2012; 36: 12-5.
57 Zorba E, Cengiz T, Karacabey K. Exercise training improves body composition, blood lipid profile and serum insulin levels in obese children. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2011; 51: 664-9.
58 Spruijt-Metz D. Etiology, Treatment and Prevention of Obesity in Childhood and Adolescence: A Decade in Review. *Journal of research on adolescence : the official journal of the Society for Research on Adolescence*. 2011; 21: 129-52.
59 Harris KC, Kuramoto LK, Schulzer M, Retallack JE. Effect of school-based physical activity interventions on body mass index in children: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180: 719-26.
60 Hills AP, Andersen LB, Byrne NM. Physical activity and obesity in children. *British journal of sports medicine*. 2011; 45: 866-70.
61 Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgraduate medical journal*. 2006; 82: 429-37.
62 Owens S, Gutin B, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Litaker M*, et al.* Effect of physical training on total and visceral fat in obese children. *Medicine and science in sports and exercise*. 1999; 31: 143-8.
63 Gutin B, Owens S, Slavens G, Riggs S, Treiber F. Effect of physical training on heart-period variability in obese children. *J Pediatr*. 1997; 130: 938-43.
64 Krustrup P, Aagaard P, Nybo L, Petersen J, Mohr M, Bangsbo J. Recreational football as a health promoting activity: a topical review. *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20 Suppl 1: 1-13.

65 Faude O, Kerper O, Multhaupt M, Winter C, Beziel K, Junge A*, et al.* Football to tackle overweight in children. *Scand J Med Sci Sports*. 2010; 20 Suppl 1: 103-10.
66 Weintraub DL, Tirumalai EC, Haydel KF, Fujimoto M, Fulton JE, Robinson TN. Team sports for overweight children: the Stanford Sports to Prevent Obesity Randomized Trial (SPORT). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008; 162: 232-7.
67 Benson AC, Torode ME, Fiatarone Singh MA. Effects of resistance training on metabolic fitness in children and adolescents: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2008; 9: 43-66.
68 Katzmarzyk PT, Lear SA. Physical activity for obese individuals: a systematic review of effects on chronic disease risk factors. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012; 13: 95-105.
69 Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M*, et al.* Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*. 2011; 62: 499-505.
70 Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes & metabolism*. 2005; 31: 55-62.
71 Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C*, et al.* Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obesity research*. 2003; 11: 1048-54.
72 Ruano Gil M, Silvestre Teruel V, Aguirregoicoa Garcia E, Criado Gomez L, Duque Lopez Y, Garcia-Blanch G. [Nutrition, metabolic syndrome and morbid obesity]. *Nutricion hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*. 2011; 26: 759-64.
73 Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, Hoke L, Florea N, Cohn JN. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *Journal of human hypertension*. 2005; 19: 515-9.
74 Holt NL, Black DE, Tamminen KA, Fox KR, Mandigo JL. Levels of social complexity and dimensions of peer experiences in youth sport. *J Sport Exerc Psychol*. 2008; 30: 411-31.
75 Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40: 505-10.
76 Steene-Johannessen J, Kolle E, Reseland JE, Anderssen SA, Andersen LB. Waist circumference is related to low-grade inflammation in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2010; 5: 313-19.
77 Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Heilbronn LK, Lee JW, Wong M*, et al.* IL-6, IL-8 and IL-10 Levels in Healthy Weight and Overweight Children. *Horm Res Paediat*. 2010; 73: 128-34.
78 Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-Term Morbidity and Mortality of Overweight Adolescents - a Follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *New Engl J Med*. 1992; 327: 1350-55.
79 Sheikholeslami Vatani D, Ahmadi S, Ahmadi Dehrashid K, Gharibi F. Changes in cardiovascular risk factors and inflammatory markers of young, healthy, men after six weeks of moderate or high intensity resistance training. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2011; 51: 695-700.
80 Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao XQ, Chen ZY, Huang Y. Exercise, Vascular Wall and Cardiovascular Diseases An Update (Part 1). *Sports medicine*. 2008; 38: 1009-24.
81 Brown T, Summerbell C. Systematic review of school-based interventions that focus on changing dietary intake and physical activity levels to prevent childhood obesity: an update to the obesity guidance produced by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2009; 10: 110-41.
82 Souza EA, Barbosa Filho VC, Nogueira JA, Azevedo Junior MR. [Physical activity and healthy eating in Brazilian students: a review of intervention programs]. *Cadernos de saude publica / Ministerio da Saude, Fundacao Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saude Publica*. 2011; 27: 1459-71.
83 Allender S, Cowburn G, Foster C. Understanding participation in sport and physical activity among children and adults: a review of qualitative studies. *Health Educ Res*. 2006; 21: 826-35.
84 Nelson TF, Stovitz SD, Thomas M, Lavoi NM, Bauer KW, Neumark-Sztainer D. Do Youth Sports Prevent Pediatric Obesity? A Systematic Review and Commentary. *Curr Sport Med Rep*. 2011; 10: 360-70.
85 Drake KM, Beach ML, Longacre MR, Mackenzie T, Titus LJ, Rundle AG*, et al.* Influence of sports, physical education, and active commuting to school on adolescent weight status. *Pediatrics*. 2012; 130: e296-304.

86 Katzmarzyk PT, Malina RM. Contribution of organized sports participation to estimated daily energy expenditure in youth. *Pediatr Exerc Sci*. 1998; 10: 378-86.

TABLE 1 Characteristics of the studies that examined the effect of physical activity on overwight and obesity in adolescence

Study	PEDro Scale	Year	Simple size	Country	Gender	Age (years)	Physical Activity	Duration (weeks)
Flores [30]	5	1995	110	USA	F	12 - 13	Dance → 3x / W – 1h	12
Neumark-Sztainer et al.[31]	6	2003	201	USA	F	15.4 ± 1.1	Varied activities → 4x / W – 1h	32
Bayne-Smith et al. [44]	6	2004	442	USA	F	16.2 ± 1.2	Circuit training → 5x / S - 20min and others	12
Watts et al.[32]	5	2004	19	Australia	M / F	14.3 ± 1.5	Circuit training → 3x / W 1h	8
Carrel et al.[33]	6	2005	50	USA	M / F	12 - 14	Strengh → 3x / W – 45min	36
Balagopal et al.[45]	7	2005	21	USA	M / F	16 ± 0.4	Aerobic activities→ 3x / W – 45min and others	12
Nassis et al.[34]	4	2005	19	Greece	F	13.1 ± 1.8	Circuit training + sports → 3x / W – 40min	12
Meyer et al.[35]	5	2006	67	Germany	M / F	14.7 ± 2.2	Sports and walking → 3x / W – 1h	24
Melnyk et al. [46]	6	2007	23	USA	M / F	15.4 ± 0.5	Sports → 2x / W – 1h and others	8
Kim et al.[36]	6	2007	40	Korea	M	16.9 ± 0.1	Jump roping → 5x / W – 40min	6
McMurray et al.[41]	5	2007	58	USA	M / F	15.2 ± 0.5	Exercise bike → 3x / W – 60min	12
Johnston et al.[47]	6	2007	60	USA	M / F	12.3 ± 0.7	Circuit Training and sports → 4x / W – 40min and others	12
Wong at al. [37]	7	2008	24	Singapore	M	13.8 ± 1.1	Circuit training and sports → 2x / W – 55min	12
Foschini et al.[48]	6	2009	32	Brazil	M / F	16.5 ± 1.7	Aerobic activity and strengh → 3x / W – 30min and others	12
Tjonna et al.[50]	8	2009	62	Norway	M / F	14 ± 0.6	Interval running → 2x / W – 4x 4min	12 e 48

							Multidisciplinary treatment in hospital and others	12 e 48
Kyu-Jin Lee et al. [49]	6	2010	18	Korea	F	16.7 ± 0.7	Running → 4x / W – 50min and others	12
Gert-Jan van der Heijden et al.[38]	5	2010	12	USA	M / F	15.5 ± 0.5	Strengh → 2x / W – 1h and others	12
Ounis et al.[51]	6	2010	28	Tunisia	M / F	13.2 ± 0.7	Running, jump and sports with ball → 4x /W – 90min and others	8
Johnston et al.[52]	7	2010	60	USA	M / F	12.3 ± 0.7	Circuit Training and sports → 4x / W – 40min and others	24
Shih et al.[39]	5	2010	106	China	M	15.8 ± 0.1	Running → 5x / W – 40min	12
Buchan et al.[40]	7	2011	57	England	M / F	16.4 ± 0.7	Running → 3x / W – 20min	7
Davis et al.[42]	6	2011	38	USA	M / F	15.8 ± 1.1	Circuit Training → 2x / W – 1h	16
SoJung Lee et al.	7	2012	45	USA	M	14.9±1.7	Strength → 3x / W – 1h Aerobic → 3x / W – 1h	12

USA, United State of America; F, Female; M, Male; M / F Male and Female; x, Times; W, weeks; H, hour; min, minutes; Others, Other methods of intervention beyond the physical activity.

TABLE 2 – Effect of interventions on physical fitness variables

Study	Body composition			Cardiorespiratory fitness	Muscle strength
	BMI	Fat percentage	Waist circumference		
Flores [30]	↓	NE	NE	↔	NE
Neumark-Sztainer et al.[31]	↔	NE	NE	↔	NE
Bayne-Smith et al. [44]	↔	↓	NE	↔	NE
Watts et al.[32]	↔	↔ (↓Tr. ↓ Ab.)	↔	NE	↑
Carrel et al.[33]	↔	↓	NE	↑	NE
Balagopal et al.[45]	↓	↓	NE	NE	NE
Nassis et al.[34]	↔	↔	↓	NE	NE
Meyer et al.[35]	↓	↔	↓	NE	NE
Melnyk et al. [46]	↓	NE	NE	NE	NE
Kim et al.[36]	↓	↓	↓	NE	NE
Johnston et al.[47]	↓	↔	NE	NE	NE
Wong at al.[37]	↓	↔	NE	NE	NE
Foschini et al.[48]	↓	↓	NE	↑	↑
Tjonna et al.[50]	↔	↓	↓	↑	↑
Lee et al. [49]	↓	↔	↓	↑	NE
van der Heijden et al.[38]	↑	↔	NE	NE	↑
Ounis et al.[51]	↓	↓	NE	NE	NE
Johnston et al.[52]	↓	↓	NE	NE	NE
Shih et al.[39]	↓	↓	↓	NE	NE
Buchan et al.[40]	↓	↓	↓	↑	↑
Lee et al.[43]	↓(st) ↔(at)	↓(st) ↓(at)	↓(st) ↓(at)	↑(st) ↑(at)	↑(st) ↔(at)

↓, Significant decrease in the mean value; ↔, No significant change in the average value; ↑, Significant increase of the average value; Tr., Percentage of fat in the trunk; Ab., Percentage of fat in the abdomen; NE, Not evaluated st, strength training; at, aerobic training.

TABLE 3 – Effect of physical activity interventions on hemodynamic variables.

Study	SBP	DBP	HR
Flores[30]	NE	NE	↓
Bayne-Smith et al. [44]	↓	↓	NE
Watts et al.[32]	NE	NE	↔
Nassis et al.[34]	NE	NE	↓
Meyer et al.[35]	↓	↔	NE
Kim et al.[36]	↔	↔	↔
Johnston et al.[47]	↔	↔	NE
Wong at al. [37]	↓	↔	↓
Foschini et al.[48]	↓	↓	NE
Tjonna et al.[50]	↓	↓	NE
Johnston et al.[52]	↔	↔	↔
Buchan et al.[40]	↓	↔	NE

SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; HR, heart rate; ↓, Significant decrease in the mean value; ↔, No significant change in the average value; ↑, Significant increase of the average value; NE, Not evaluated.

TABLE 4 – Effects of physical activity on biochemical markers.

Study	Insulin	Glucose	HDL	LDL	Total Cholesterol
Bayne-Smith et al. [44]	NE	NE	NE	NE	↔
Watts et al.[32]	↔	NE	NE	NE	↔
Carrel et al.[33]	↓	↔	NE	NE	NE
Nassis et al.[34]	↓	↔	NE	NE	NE
Meyer et al.[35]	↓	NE	↔	↓	↓
Kim et al.[36]	↔	↓	↔	↔	↔
Johnston et al.[47]	↔	↔	↔	↓	↓
Wong at al. [37]	NA	↔	↔	↔	↔
Foschini et al.[48]	↓	↔	↔	↓	↓
Tjonna et al.[50]	↓	↓	↔	NE	NE
Lee et al. [49]	↓	↑	↔	NE	↓
van der Heijden et al.[38]	↔	↔	↔	↔	↔
Johnston et al.[52]	NE	NE	↔	↓	↓
Lee et al.[43]	↔(st)	↔(st)	NE	NE	NE
	↔(at)	↔(at)	NE	NE	NE

HDL, High density lipoprotein; LDL, Low density lipoprotein; ↓, Significant decrease in the mean value; ↔, No significant change in the average value; ↑, Significant increase of the average value; NE, Not evaluated; st, strength training; at, aerobic training.

.

TABLE 5 – Effect of physical activity on endothelial function and inflammatory markers.

Study	CRP	IL-6	Adiponectin	Fibrinogen	Endothelial function
Watts et al.[32]	NE	NE	NE	NE	↑FMD
Balagopal et al.[45]	↓	↓	NA	↓	NA
Nassis et al.[34]	↔	↔	↔	NE	NA
Meyer et al.[35]	↑	NE	NE	↑	↑FMD
Kim et al.[36]	↔	↔	↑	NE	NE
Wong et al.[37]	↔	NE	NE	NE	NE
Tjonna et al.[50]	NE	NE	↑	NE	↑FMD
Ounis et al.[51]	↓	↓	NE	NE	NE
Shih et al.[39]	↓	↓	NE	NE	NE
Sheikholeslami et al.[79]	↓	↓	NE	↓	NE

CRP, C-reactive protein; IL-6, 6-Interleukine; FMD, Flow-mediated dilation; ↓, Significant decrease in the mean value; ↔, No significant change in the average value; ↑, Significant increase of the average value; NE, Not evaluated.

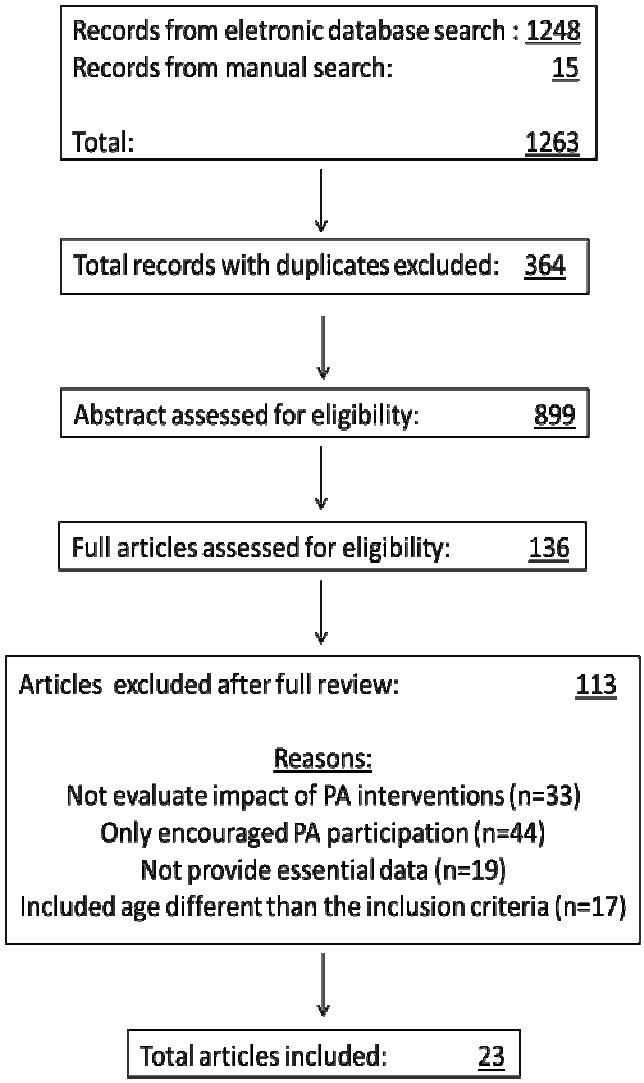

FIGURE 1 – Results of literature search for physical activity and obesity/overweigth in adolescents

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido para participação em estudo clínico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO CLÍNICO

EM ADOLESCENTES

Investigadores: Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar, Ingrid Bárbara Ferreira Dias, Paulo de Tarso Veras Farinatti.

Local de estudo:

Laboratório de Pesquisas Clínica e Experimental em Biologia Vascular (BioVasc)
Instituto de Educação Física e Desportos (IEFD)

Este termo de consentimento poderá conter palavras que você não entenda. Por favor, pergunte ao seu médico ou à sua equipe de estudo sobre qualquer palavra ou informação que você não entenda perfeitamente. Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento para o seu registro.

Introdução e objetivos do estudo:

Avaliar o efeito da intervenção precoce com exercícios resistidos, em adolescentes obesos sobre a reatividade endotelial e microvascular, sobre variáveis hemodinâmicas, composição corporal, marcadores inflamatórios e condicionamento físico.

Duração do estudo:

A duração deste estudo é de 1 ano, e a participação do seu filho(a) será de 3 meses. No entanto, se for necessário, o estudo poderá ser suspenso ou você poderá retirá-lo, se for do seu interesse, ou para seu benefício.

Descrição do estudo:

Este estudo objetiva analisar o efeito dos exercícios resistidos na função endotelial e microvascular, composição corporal, pressão arterial, freqüência cardíaca e condicionamento físico de adolescentes obesos. Este estudo será realizado pelo investigador com voluntários.

1 - Primeira Visita: No primeiro dia de participação serão realizados exames iniciais (exame clínico), avaliação antropométrica (medidas como peso e altura, estimativa do percentual de gordura, composição corporal), avaliação nutricional e exames de sangue. Para a coleta do sangue o voluntário deverá chegar ao laboratório no horário indicado, tendo feito jejum de 12 horas.

2 - Segunda Visita: Na segunda consulta o voluntário será submetido à avaliação do condicionamento físico. Serão realizados exames físicos compostos por testes de força muscular e avaliação ergoespirométrica em esteira rolante. Todos os testes físicos possuem caráter não-invasivo. O VOLUNTÁRIO NÃO DEVERÁ REALIZAR NENHUM TIPO DE ATIVIDADE FÍSICA NAS 24 HORAS QUE PRECEDEM OS EXAMES FÍSICOS.

3 - Terceira Visita: Na terceira visita o voluntário deverá chegar tendo feito 12 horas de jejum, para a realização do exame de microcirculação, que não provoca qualquer dor ou mal estar. Ao chegar ao local do exame, o voluntário será confortavelmente instalado (a) em sala climatizada e aguardará vinte minutos para o início. Será realizado o exame de Laser-doppler fluxometria na pele do antebraço, que é indolor e não invasivo. Durante o exame serão colocados adesivos plásticos nos dedos. Neste adesivo serão aspergidos dois tipos de drogas vasodilatadoras e estas são capazes de provocar vasodilatação da pele somente. Após a retirada dos adesivos poderá ser observada uma pequena área de hiperemia (vermelhidão) que normalizará em alguns minutos. Após os exames, o voluntário poderá retornar às suas atividades normais. O intervalo entre os dias de participação será de aproximadamente uma semana. Antes de iniciar a pesquisa, após a primeira sessão de atividade física e ao final da intervenção (3 meses), os voluntários serão avaliados por todos os exames e/ou testes supracitados, com exceção da avaliação da composição corporal e dos testes de condicionamento físico que serão realizados em dois momentos, no início e ao final do período de intervenção.

Riscos e desconfortos

Os métodos utilizados para o estudo não provocam qualquer desconforto ou risco para a saúde do voluntário.

Benefícios

Você não terá gastos. Todos os exames serão feitos gratuitamente. Os resultados do estudo poderão alertá-lo sobre a saúde do voluntário, caso algum problema de saúde seja detectado nos exames. Os resultados do estudo poderão trazer avanços para o estudo de mecanismos iniciais de doenças como a Obesidade e a Hipertensão Arterial, consideráveis problemas de saúde pública, e condições associadas, através da publicação de artigos e apresentações em congressos científicos. Nos dias de exames e consultas o voluntário receberá vale transporte, de acordo com o local da sua residência.

Confidencialidade

As informações que forem obtidas no estudo, incluindo registros clínicos e/ou hospitalares, serão tratadas de forma confidencial e não serão liberadas ou reveladas a qualquer pessoa, exceto ao médico do voluntário, sem o seu consentimento por escrito.

Participação voluntária/retirada

A participação neste estudo é voluntária. Você pode recusar-se a participar ou retirar o voluntário do estudo a qualquer momento. Se você decidir fazê-lo, solicitamos que telefone para o investigador (médico, nutricionista ou outra pessoa da equipe). A sua decisão de recusar-se a participar do estudo não afetará qualquer benefício que tenha recebido neste local.

Novos achados

Você será comunicado, assim que a informação estiver disponível, sobre qualquer novo achado importante registrado no decorrer deste estudo que possa eventualmente influenciar o seu desejo de continuar no estudo.

Consentimento do paciente

Li e entendi as informações precedentes descrevendo este estudo e todas as minhas dúvidas em relação ao estudo e à participação do meu filho(a) foram respondidas satisfatoriamente. Dou livremente meu consentimento para participação do meu filho (a) no estudo até que eu decida pelo contrário.

Assinando este termo de consentimento concordo com a participação do meu filho(a) neste estudo e não abro mão, na condição de responsável pelo participante da pesquisa, de nenhum dos direitos legais que eu teria de outra forma.

_____ _____

Assinatura do responsável Data

_____ _____

Assinatura da testemunha Data

O RESPONSÁVEL ACIMA MENCIONADO RECEBEU TODAS AS INFORMAÇÕES SOBRE O ESTUDO

_____ _____

Assinatura do Investigador Data

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rio de Janeiro, 09 de dezembro de 2009

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Profª. Patrícia Maria C. O. Duque
Para: Aut. Ingrid Bárbara F. Dias
Orient. Prof. Luiz Guilherme K. de Aguiar

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (2532-CEP/HUPE – CAAE: 0165.0.228.000-09) "SOBREPESO/OBESIDADE, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E MICROVASCULAR, E PARÂMETROS HEMODINÂMICOS EM ADOLESCENTES PRÉ-HIPERTENSOS" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Profª Patrícia Maria C. O. Duque
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HUPE/UERJ

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030
TEL: 21 2587-6353 – FAX: 21 2264-0853 - E-mail: cep-hupe@uerj.br