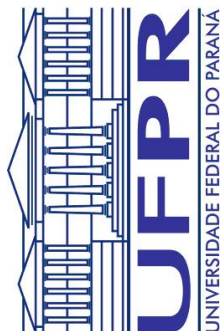
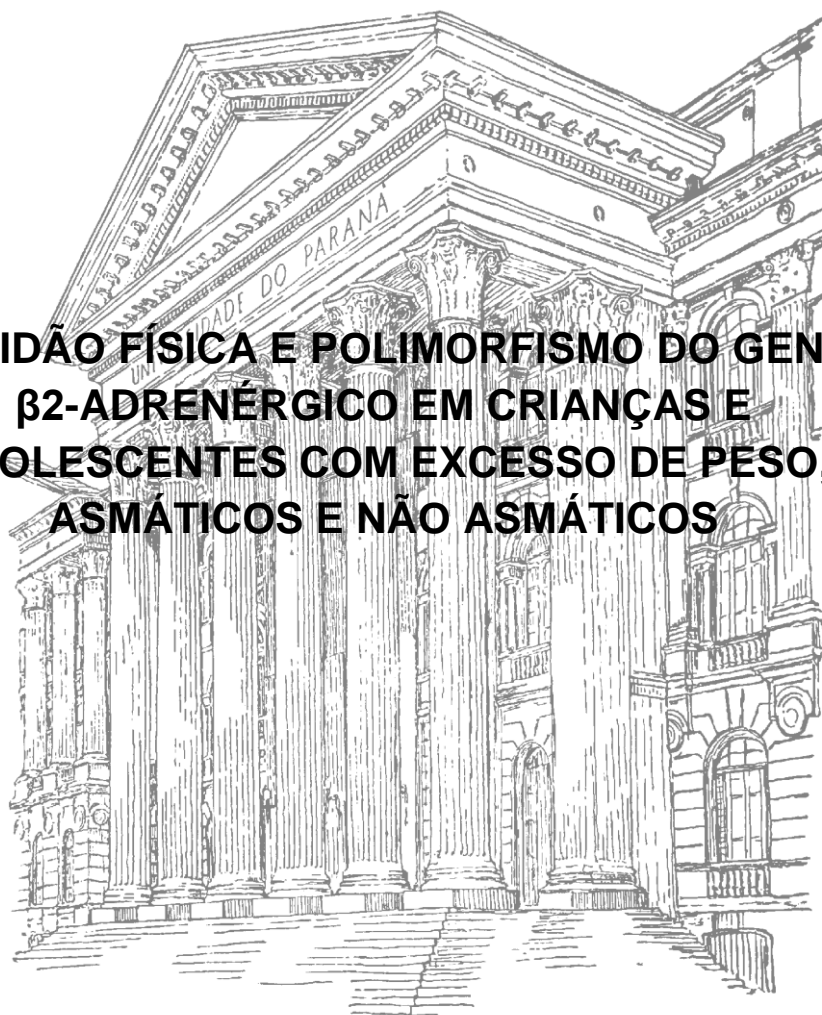


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA



LEILANE LAZAROTTO

**APTIDÃO FÍSICA E POLIMORFISMO DO GENE
 β 2-ADRENÉRGICO EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM EXCESSO DE PESO,
ASMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS**



CURITIBA

2013

LEILANE LAZAROTTO

**APTIDÃO FÍSICA E POLIMORFISMO DO GENE β 2-
ADRENÉRGICO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM EXCESSO DE PESO, ASMÁTICOS E NÃO
ASMÁTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a NEIVA LEITE

TERMO DE APROVAÇÃO



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Educação Física



TERMO DE APROVAÇÃO

LEILANE LAZAROTTO

“Aptidão física e polimorfismo do gene β 2-adrenérgico em crianças e adolescentes com excesso de peso, asmáticos e não asmáticos”


Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Educação Física – Área de Concentração Exercício e Esporte, Linha de Pesquisa de Atividade Física e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Educação Física do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte Banca Examinadora:



Professora Dra. Neiva Leite
Presidente/Orientadora



Professor Dr. Paulo Cesar Barauce Bento
Membro Interno



Professora. Dra. Lupe Furtado Alle
Membro Externo

Curitiba, 27 de Março de 2013.

Aos meus pais e minha irmã,
pela dedicação e perseverança perante a vida.
Pelos gestos de amor de cada dia.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Carlos Alberto Lazarotto e Ivete Pinto Lazarotto, e minha irmã, Luana Lazarotto, exemplos de amor incondicional. Os valores transmitidos por vocês ao longo da vida refletem em minhas escolhas e me motivam a buscar o melhor, fazendo sempre o bem.

À minha orientadora, Prof^a Dra. Neiva Leite, pela oportunidade concedida e pela confiança depositada nesses 8 anos de Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, especialmente para o desenvolvimento deste trabalho. Sua compreensão dos momentos difíceis, apoio e positividade me deram suporte para continuar.

Aos amigos dessa jornada, Gerusa Eisfeld Milano, Cássio Leandro Mühe Consentino, Ana Claudia Kapp, Thais do Amaral Machado, Fernanda de Mattos, Renata Torres, Gisele Eisfeld Milano e Julia Veronese Marcon de Carli pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho, mas principalmente pela amizade, risadas e compreensão dos momentos de ansiedade e dúvidas.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, Fabrício Cieslack, Larissa Rosa da Silva, Neila Wendling, Lilian Messias, Deise Moser, por compartilharem seus projetos, este trabalho tem um pedacinho de vocês.

Aos bolsistas e voluntários envolvidos no decorrer dos projetos, pelo comprometimento e companheirismo durante os períodos de coleta. A participação de cada um foi fundamental para a realização deste trabalho.

Aos professores Ms. Maria de Fátima Aguiar Lopes e Dr. Paulo César Barauce Bento, pela agradável convivência nestes oito anos, por seus ensinamentos, amizades e fortes abraços!

À professora Lupe Alle Furtado, pela parceria, disponibilização do Laboratório de Ligação e Polimorfismo Genético da Universidade Federal do Paraná e auxílio neste projeto.

A Professora Dra. Joice Mara Facco Stefanello por sua alegria e apoio durante este período.

As minhas amigas Odivânia Krüger, Yara Carolina Schluga, Juliana Cibi Amorim, Ana Clara Franke Rodrigues e as minhas primas Andressa Hesse e Juliana Lazzarotto, pelos encontros terapêuticos gastronômicos e acima de tudo pela amizade dedicada.

As minhas amigas de trabalho, especialmente Vanessa Marfut Assis, Juliana Wiggers, Tatiane da Silva, pelas agradáveis e divertidas conversas, parcerias em novos projetos, pelo ombro e ouvido amigo de cada dia, conselhos e incentivo!

"A adversidade desperta em nós capacidades
que em circunstâncias normais ficariam adormecidas"

Autor desconhecido

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência dos alelos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene do receptor β 2-adrenérgico em crianças e adolescentes com excesso de peso asmáticos e não asmáticos, bem como comparar as condições metabólicas em crianças e adolescentes portadoras das mutações com aptidão física adequada e inadequada. Participaram deste estudo 220 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 10 e 16 anos, avaliados quanto a frequência dos alelos do gene *ADBR2*, estatura, peso, índice de massa corporal (IMC), IMC-escore Z, circunferência abdominal (CA), estágio puberal, frequência cardíaca de repouso (FCrep) e pressão arterial (PA). Considerou-se excesso de peso o IMC acima do percentil 85 do CDC. O diagnóstico de asma foi realizado em 206 participantes, por meio do questionário *International Study of Asthma and Allergies Childhood* (ISAAC), os quais foram divididos em quatro grupos: excesso de peso asmáticos (G1; n=39), excesso de peso não asmáticos (G2; n=115), eutróficos asmáticos (G3; n=12) e eutróficos não asmáticos (G4; n=40). Foram dosados glicemia, insulinemia, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-C), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triacilglicerol (TG). O *Homeostasis Metabolic Assessment* (HOMA2-IR) e o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) foram determinados. O consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$) foi avaliado em 150 participantes, que foram divididos em dois grupos: aptidão física adequada (n=25) e inadequada (n=125). A genotipagem das mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADBR2* foi desenvolvida pelo método de Taqman utilizando aparelho de PCR em Tempo Real. Utilizaram-se os testes t de student, Mann Whitney, análise de variância (ANOVA), Kruskal Wallis, Qui-quadrado e Regressão Multipla Escalonada, com nível de significância de $p < 0,05$. O alelo Gly16 foi encontrado em frequência de 62,9% no G1, 60,5% no G2 e 68,6% no G4, enquanto o alelo Arg16 apresentou frequência de 60% no G3. O alelo Gln27 teve frequência de 50% no G1, 66,2% no G2, 65% no G3 e 70,7% G4. Foram encontradas diferenças nas frequências do alelo *Arg16Gly* entre o G3 e G4 ($\chi^2=5,4$ e $p=0,02$) e do alelo *Gln27Glu* entre o G1 e G4 ($\chi^2=4,54$ e $p=0,03$). As condições metabólicas foram semelhantes entre os grupos, exceto o HDL-C que foi menor nos portadores do alelo *Arg16Gly* do G1 ($p<0,05$) e o CT que apresentou-se alterado nos indivíduos usuais do G2 ($p<0,05$). Na avaliação de aptidão física, o $VO_{2m\acute{a}x}$ foi inadequado entre os portadores do alelo *Arg16Gly*, em comparação aos seus pares usuais no G3 ($p<0,05$). A PAS e o LDL-C foram menores no grupo com aptidão adequada com variante genético em relação ao grupo com aptidão inadequada e sem variante genético ($p<0,05$), o mesmo foi observado na PAD para genótipos do alelo *Gln27Glu* ($p<0,05$). O IMC escore-Z foi associado inversamente com $VO_{2m\acute{a}x}$, QUICKI, e HDL-C e apresentou tendência de associação positiva com o genótipo *Gln27Glu*. Sugere-se que a presença de Arg16 pode estar associado à ocorrência de asma e de Glu27 ao excesso de peso. A aptidão física adequada pode ser fator de proteção sobre as condições metabólicas em portadores de variantes genéticas

Palavras-chave: Excesso de peso, Asma, Aptidão física, Sedentarismo, Polimorfismo, Alelo *Arg16Gly*, Alelo *Gln27Glu*, Receptor β 2-adrenérgico.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the frequency of alleles *Arg16Gly* and *Gln27Glu* of β 2-adrenergic receptor gene in overweight asthmatics and non-asthmatics children and adolescents and compare the metabolic conditions in the mutation carriers with adequate and inadequate physical fitness.. The study included 220 children and adolescents of both sexes, aged between 10 and 16 years, evaluated for frequency of ADBR2 gene alleles, height, weight, body mass index (BMI), BMI Z-score, waist circumference (WC), pubertal stage, resting heart rate (HRres) and blood pressure (BP). It was considered overweight BMI above the 85th percentile of the CDC. The diagnosis of asthma was conducted on 206 participants through the questionnaire International Study of Asthma and Allergies Childhood (ISAAC), which were divided into four groups: overweight asthmatics (G1, n = 39), overweight nonasthmatic (G2, n = 115), normal weight asthmatics (G3, n = 12) and normal nonasthmatic (G4, n = 40). Were measured blood glucose, insulin, total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C) and triglyceride (TG). Homeostasis Metabolic Assessment (HOMA2-IR) and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) were determined. The maximal oxygen uptake (VO_{2max}) was assessed in 150 participants, who were divided into two groups: adequate physical fitness (n=25) and inadequate (n = 125). Genotyping of mutations *Arg16Gly* and *Gln27Glu* of ADBR2 gene was developed by Real Time PCR method with Taqman. It was used the Student t test, Mann Whitney test, analysis of variance (ANOVA), Kruskal Wallis test, chi-square and multiple step-wise regression analysis, with a significance level of $p < 0.05$. The Gly16 allele was found at a frequency of 62.9% on the G1, 60.5% on the G2 and 68.6% on the G4, while the Arg16 allele had a frequency of 60% on the G3. The Gln27 allele frequency was 50% on the G1, 66.2% on the G2, 65% on the G3 and 70.7% on the G4. There were differences in *Arg16Gly* allele frequencies between G3 and G4 ($\chi^2=5.4$, $p=0.02$) and in *Gln27Glu* allele between G1 and G4 ($\chi^2=4.54$, $p=0.03$). The metabolic conditions were similar between groups, except that HDL-C was lower in patients with genetic variants for genotype *Arg16Gly* on the G1 ($p < 0.05$) and that CT was abnormal in usual individuals on the G2 ($p < 0.05$). In the assessment of physical fitness, VO_{2max} was inadequate among carriers of genetic variants for genotype *Arg16Gly*, compared to their usual peers on the G3 ($p < 0.05$). The SBP and LDL-C were lower on the adequate fitness with genetic variant group in relation to the inadequate fitness usual group ($p < 0.05$), the same was observed for DBP for *Gln27Glu* allele genotypes ($p < 0.05$). The BMI Z-score was associated inversely with VO_{2MAX} , QUICKI and HDL-C and tended to a positive association with *Gln27Glu* genotype. It is suggested that the presence of Arg16 may be associated with asthma occurrence and Glu27 to overweight. Adequate physical fitness can be protective factor on metabolic conditions in patients with genetic variants.

Keywords: Overweight, Asthma, Physical fitness, Sedentary, Polymorphism, *Arg16Gly* Allele, *Gln27Glu* Allele, β 2-adrenergic receptor.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIO-PADRÕES DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO E EUTRÓFICOS.....	47
TABELA 2 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIO-PADRÕES DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO E EUTRÓFICOS.....	48
TABELA 3 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIO-PADRÕES DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO E EUTRÓFICOS.....	48
TABELA 4 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIO-PADRÕES DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE INDIVÍDUOS AMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS.....	49
TABELA 5 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE INDIVÍDUOS AMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS.....	49
TABELA 6 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE INDIVÍDUOS ASMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS....	50
TABELA 7 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS, CONFORME ESTADO NUTRICIONAL E PRESENÇA OU NÃO DE ASMA.....	50

TABELA 8 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE GRUPOS, CONFORME ESTADO NUTRICIONAL E PRESENÇA OU NÃO DE ASMA.....	51
TABELA 9 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE GRUPOS, CONFORME ESTADO NUTRICIONAL E PRESENÇA OU NÃO DE ASMA.....	52
TABELA 10 -	FREQUÊNCIA DO ALELO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	54
TABELA 11 -	FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO ALELO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i> POR GRUPO.....	55
TABELA 12 -	FREQUÊNCIA DO ALELO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	55
TABELA 13 -	FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO ALELO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i> POR GRUPO.....	55
TABELA 14 -	COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	56
TABELA 15 -	COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	56
TABELA 16 -	COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	57
TABELA 17 -	COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	57

TABELA 18 -	COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	58
TABELA 19 -	COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	58
TABELA 20 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	59
TABELA 21 -	VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E LIPÍDICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	60
TABELA 22 -	PARÂMETROS METABÓLICOS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	61
TABELA 23 -	VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	62
TABELA 24 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	63
TABELA 25 -	VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E LIPÍDICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	64
TABELA 26 -	PARÂMETROS METABÓLICOS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i>	65

TABELA 27 -	VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO GLN27GLU DO GENE DO ADRB2.....	66
TABELA 28 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICOS, POR ESTADO NUTRICIONAL (ARG16GLY)	67
TABELA 29 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICOS, POR ESTADO NUTRICIONAL (ARG16GLY)	68
TABELA 30 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICOS, POR ESTADO NUTRICIONAL (GLN27GLU)	69
TABELA 31 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICOS, POR ESTADO NUTRICIONAL (GLN27GLU)	70
TABELA 32 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (ARG16GLY)	70
TABELA 33 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (ARG16GLY)	71

TABELA 34 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (ARG16GLY)	71
TABELA 35 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (GLN27GLU)	72
TABELA 36 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (GLN27GLU)	73
TABELA 37 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (GLN27GLU)	73
TABELA 38 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM APTIDÃO FÍSICA (ARG16GLY)	74
TABELA 39 -	COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM APTIDÃO FÍSICA (GLN27GLU)	75
TABELA 40 -	ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA ESCALONADA, CONSIDERANDO-SE O IMC SCORE-Z COMO VARIÁVEL DEPENDENTE (Y)	76

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	VALORES DE REFERÊNCIA PARA LIPÍDIOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	43
FIGURA 2 -	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS POR GRUPO.....	52
FIGURA 3 -	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS, POR GRUPO.....	53
FIGURA 4 -	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES NA INSULINEMIA BASAL, HOMA2-IR E QUICKI, POR GRUPO.....	54

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - RESUMO DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO <i>ADRB2</i> E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	34
QUADRO 2 - RESUMO DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO <i>ADRB2</i> E ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

ADBR2	- receptores β 2-adrenérgicos
ADR	- receptores adrenérgicos
bpm	- batimentos por minuto
CA	- circunferência abdominal
CDC	- <i>Center of Disease Control</i>
cm	- centímetros
CT	- colesterol total
DP	- desvio padrão
EP	- erro padrão
FC	- frequência cardíaca
FCmáx	- frequência cardíaca máxima
FCrep	- frequência cardíaca de repouso
G1	- grupo com excesso de peso asmático
G2	- grupo com excesso de peso não asmático
G3	- grupo eutrófico asmático
G4	- grupo eutrófico não asmático
G10	- grupo com excesso de peso sem variante genético
G11	- grupo com excesso de peso com variante genético
G20	- grupo eutrófico sem variante genético
G21	- grupo eutrófico com variante genético
GLI	- glicemia em jejum
HDL-C	- <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
HOMA2-IR	- <i>Homeostasis Metabolic Assessment</i>
IgE	- imunoglobulina E
IL-6	- interleucina 6
IMC	- índice de massa corporal
ISAAC	- <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
kg	- quilos
LDL-C	- <i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
m²	- metros quadrados

mg/dL	- miligramas por decilitros
ml/kg/min	- mililitros divididos por quilos e minutos
μU/mL	- micro unidades por mililitros
n	- número da amostra
PA	- pressão arterial
PAD	- pressão arterial diastólicas
PAS	- pressão arterial sistólica
PFE	- pico do fluxo expiratório
QUICKI	- <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
RI	- resistência insulínica
SI	- sensibilidade insulínica
SMS	- Secretaria Municipal de Saúde
SNC	- sistema nervoso central
TG	- triacilglicerol
UFPR	- Universidade Federa do Paraná
US	- Unidade de Saúde
VEF₁	- volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO_{2MÁX}	- consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 OBJETIVOS.....	23
1.1.1 Objetivo Geral.....	23
1.1.2 Objetivos Específicos.....	23
1.2 HIPÓTESES.....	23
2 REVISÃO DE LITERATURA	25
2.1 EXCESSO DE PESO INFANTO-JUVENIL:.....	25
2.2 ASMA.....	27
2.3 ASMA E EXCESSO DE PESO.....	28
2.4 FATORES GENÉTICOS NA OBESIDADE E ASMA.....	29
2.4.1 Polimorfismo do Receptor β 2-Adrenérgico.....	31
2.5 APTIDÃO FÍSICA.....	37
3 MATERIAIS E MÉTODOS	40
3.1 PLANEJAMENTO DA PESQUISA.....	40
3.2 PARTICIPANTES.....	40
3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	41
3.3.1 Avaliações Antropométricas e Clínicas.....	41
3.3.2 Avaliação da Asma.....	42
3.3.3 Exames Laboratoriais.....	43
3.3.4 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória.....	44
3.3.5 Avaliações Genéticas.....	45
3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	45
4 RESULTADOS	47
5 DISCUSSÃO	77
5.1 PROPORÇÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E METABÓLICAS.....	78
5.2 FREQUÊNCIAS DO POLIMORFISMO NOS ALELOS <i>ARG16GLY</i> E <i>GLN27GLU</i> DO ADBR2.....	79
5.3 VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, PRESSÓRICAS, METABÓLICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA EM INDIVÍDUOS USUAIS E PORTADORES DOS VARIANTES GENÉTICOS DO ADBR2.....	80

5.4 APTIDÃO FÍSICA EM PORTADORES OU NÃO DOS VARIANTES GENÉTICOS DO ADBR2.....	83
6 CONCLUSÕES.....	85
REFERÊNCIAS.....	87
APÊNDICES.....	100
ANEXOS.....	108

1 INTRODUÇÃO

O excesso de peso e a asma são doenças crônicas, que atingem índices alarmantes de prevalência e morbidade (SHORE, 2008). A etiologia do excesso de peso é multifatorial, consequência da combinação entre inatividade física e mudanças de hábitos alimentares, podendo estar associada a fatores genéticos, ambientais, demográficos, socioeconômicos e psicológicos (GUEDES & GUEDES, 2003; TERRES *et al.*, 2006; VITALLE *et al.*, 2003). A asma não possui etiologia bem definida, mas parece estar associada ao histórico de exposição ao tabaco, poluentes e alérgenos (BUSSE & LEMANSKE, 2001; NIH, 2011).

Estudos têm associado o excesso de peso ao surgimento de problemas respiratórios, como a asma (SHORE, 2008; LOPES *et al.*, 2009). A quantidade excessiva de tecido adiposo no organismo, especialmente na região torácica, possibilita a ocorrência de alterações na mecânica ventilatória, levando ao aumento da contratilidade e responsividade da musculatura lisa brônquica (POULAIN *et al.* 2006). O tecido adiposo produz elevada concentração de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a interleucina-6 (IL-6), leptina, interleucina-18 e fator de necrose tumoral (alfa), que contribuem para modificações na resposta inflamatória das vias aéreas (CHINN, 2006; FANTUZZI, 2005).

A associação do excesso de peso e asma possivelmente está relacionada ao estilo de vida dos indivíduos, pois tanto o excesso de peso como o desenvolvimento da asma possuem fatores de risco ambientais que estão associados ao tipo de alimento consumido e maior tempo de permanência em casa, aumentando o sedentarismo e a exposição aos alérgenos intradomiciliares (SEARS, 1997; LOPES, 2007). A interação entre fatores ambientais e genéticos em relação ao desenvolvimento do excesso de peso e asma foi relatada isoladamente, mas os resultados são contraditórios quanto à influência genética sobre as duas doenças (RAMSAY *et al.*, 1999; GRAFF *et al.*, 2011, SELASSIE *et al.*, 2011).

A presença de polimorfismos nos genes dos receptores β 2-adrenérgicos (*ADRB2*) parece estar relacionada ao desenvolvimento de excesso de peso, hipertensão, síndrome metabólica (LARGE *et al.*, 1997; MASUO *et al.*, 2010) e crises de asma (LIGGETT, 2000; LEE *et al.*, 2011). Os polimorfismos do *ADRB2* estão associados às modificações na atividade do sistema nervoso simpático,

podendo alterar a lipólise (LARGE *et al.*, 1997; VILLARES *et al.*, 2010), a regulação cardiovascular e metabólica (SILVA, 2007), reduzir a função pulmonar e a capacidade de resposta broncodilatadora à terapia com β 2-agonistas (HIZAWA, 2009).

Diversos estudos abordaram a associação entre os polimorfismos dos genes *Arg16Gly* e *Gln27Glu*, com a obesidade ou asma, isoladamente, em crianças e adolescentes, no entanto nenhuma pesquisa relatou os polimorfismos relacionados à asma em crianças e adolescentes obesos. Além disso, a contribuição da aptidão física na prevenção de comorbidades em quem apresenta os polimorfismos não está esclarecida. A atividade física faz parte da terapêutica da obesidade e asma (OLIVEIRA & LEITE, 2007). O sedentarismo potencializa a permanência da obesidade e pode provocar agravamento das condições clínicas metabólicas da asma (SHORE & JOHNSTON, 2005). A adequada aptidão física pode proteger os indivíduos portadores de variantes genéticas do *ADRB2* do aumento de peso corporal, gordura corporal e desenvolvimento da obesidade (MEIRHAEGHE *et al.*, 1999), mas não existem estudos publicados que avaliem essa proteção sobre as condições metabólicas.

A asma e a obesidade são duas doenças crônicas com elevada frequência na população pediátrica e de difícil tratamento. Portanto, o diagnóstico de aspectos genéticos que possam interferir no manejo terapêutico de crianças e adolescentes asmáticos são questões importantes para a saúde pública, minimizando os riscos cardiovasculares que ocorrem em idades precoces. Se existir associação entre polimorfismo nos receptores *ADRB2* e os indivíduos com obesidade e asma, há necessidade da realização de estratégias que visem interferir nos fatores de riscos ambientais, intensificando o combate ao sedentarismo e a alimentação inadequada. Assim, conhecer o genótipo do receptor β 2-adrenérgico de indivíduo obeso e asmático possibilita tomar medidas adicionais ao tratamento multidisciplinar dessas complicações.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho foi comparar a frequência dos alelos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene do receptor β 2-adrenérgico em crianças e adolescentes com excesso de peso asmáticos e não asmáticos e comparar as condições metabólicas em crianças e adolescentes portadoras das mutações com aptidão física adequada e inadequada.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Verificar a proporção das variáveis pressóricas e metabólicas nas crianças e adolescentes com e sem excesso de peso, asmáticos e não asmáticos;
- Verificar a frequência do polimorfismo nos alelos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do receptor β 2-adrenérgico nas crianças e adolescentes com e sem excesso de peso, asmáticos e não-asmáticos;
- Comparar as variáveis antropométricas, pressóricas, metabólicas e de aptidão cardiorrespiratória nas crianças e adolescentes com e sem excesso de peso, asmáticos e não asmáticos, portadores ou não dos variantes genéticos do receptor β 2-adrenérgico;
- Comparar os parâmetros metabólicos dos indivíduos com aptidão física adequada ou inadequada, em relação a presença ou não dos variantes genéticos do receptor β 2-adrenérgico.

1.2 HIPÓTESES

H₁: As crianças e adolescentes com excesso de peso apresentam maiores proporções de alterações das variáveis pressóricas e metabólicas;

H₂: Os alelos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADRB2* tem maior frequência nas crianças e adolescentes asmáticos com excesso de peso;

H₃: Os portadores dos variantes genéticos apresentam maiores alterações dos indicadores de excesso de peso (peso, IMC, IMC score-z e circunferência abdominal), nas variáveis pressóricas, (pressão arterial sistólica e diastólica), metabólicas (glicemia, insulinemia, perfil lipídico) e de aptidão cardiorrespiratória ($VO_{2máx}$ e FCrep) em relação ao grupo usual;

H₄: Indivíduos portadores de variantes genéticos apresentarão piores condições metabólicas em relação ao grupo usual, quando classificados conforme a aptidão física.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Ao longo dos últimos anos, o excesso de peso tornou-se um dos mais sérios problemas de saúde pública mundial e se constitui motivo de preocupação entre os profissionais da área, devido ao aumento de sua ocorrência (MARTOS-MORENO & ARGENTE, 2011). O exercício físico atua como estratégia terapêutica em indivíduos com excesso de peso e asmáticos, entretanto fatores genéticos podem influenciar no manejo das doenças. Tem sido sugerido que indivíduos com polimorfismos específicos no *ADRB2* são mais resistentes à perda de peso, mesmo com a prática de exercícios físicos (MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002). A revisão de literatura apresentará os aspectos epidemiológicos e conceituais do excesso de peso e da asma, revelando a associação das duas doenças descritas na pesquisa, bem como os fatores genéticos envolvidos e sua relação com a aptidão física.

2.1 EXCESSO DE PESO INFANTO-JUVENIL

O sobrepeso e a obesidade podem ser caracterizados como doenças crônicas de etiologia multifatorial, envolvendo interações genéticas, endócrinas, psicológicas, sócio culturais e ambientais (CAMPIÓN *et al.*, 2009; RAJ & KUMAR, 2010). O excesso de peso refere-se ao excesso de tecido adiposo capaz de alterar as funções bioquímicas e fisiológicas do organismo, aumentando o risco em desenvolver patologias associadas e diminuindo a expectativa de vida do indivíduo (WILMORE & COSTILL, 2001).

Dentre as comorbidades associadas ao excesso de peso estão a síndrome metabólica, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças osteomusculares, problemas psicológicos, doenças dermatológicas, alguns tipos de câncer, asma e outros problemas respiratórios (RAJ & KUMAR, 2010; SELASSIE *et al.*, 2011; SPEISER *et al.*, 2005).

O diagnóstico clínico padrão para avaliação do sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes pode ser estimado de forma indireta, mediante o emprego do Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pela divisão do peso (kg) pela

estatura (m) ao quadrado (m²). Os valores do IMC para essa população variam de acordo com o crescimento, gênero e idade. Crianças e adolescentes com IMC entre os percentis 85^o e o 95^o são consideradas com sobrepeso e aqueles com valor maior ou igual ao percentil 95^o são caracterizados como obesos (KUCZMARSKI *et al.*, 2000). Recentemente foi reportada associação entre o índice de massa corporal (IMC) de crianças e adolescentes com idade entre 7 e 13 anos e o risco em desenvolver doenças coronarianas na vida adulta (BAKER *et al.*, 2007).

A predição da adiposidade central, por meio da circunferência abdominal (CA), também pode ser considerada como diagnóstico do excesso de peso em crianças e adolescentes. Os valores de referência para essa população consideram a etnia, gênero e idade. Crianças e adolescentes com a CA igual ou superior ao percentil 75^o apresentam correlação com o excesso de peso e são mais propensos a desenvolver fatores de risco associados (FERNÁNDEZ *et al.*, 2004).

O IMC score Z, em unidades de desvio padrão, é outro parâmetro que pode ser utilizado para identificar riscos para saúde associados ao excesso de peso. O IMC score $Z \geq 2$ demonstra associação com aumentos na glicemia de jejum, insulina, triglicerídeos, proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6), intolerância à glicose e hipertensão arterial sistólica, bem como contribui para a redução das concentrações de HDL-Colesterol e adiponectina (SPEISER *et al.*, 2005).

Nos Estados Unidos, o excesso de peso em indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos atinge 80,5% da população de gênero masculino e 76,7% do feminino. No Brasil, para essa mesma faixa etária, os valores representam 54% e 60,3%, respectivamente (WHO, 2010). O excesso de peso atinge 33,5% da população com idade entre 5 e 9 anos, 20,5% entre 10 a 19 anos e 49% com 20 anos ou mais. Sua prevalência é observada em maior frequência entre o gênero masculino para todas as faixas etárias, representando 34,8%, 21,5% e 50,1%, respectivamente. Na população feminina a prevalência foi de 32%, 19,4% e 48% (IBGE, 2010).

O perfil nutricional da população usuária das Unidades de Saúde (US) da Secretaria Municipal da Saúde (SMS) de Curitiba indica que 12,5% e 11,9% das crianças entre 5 e 9 anos estão respectivamente, com sobrepeso e obesidade. Entre os adolescentes de 10 a 19 anos, os valores são de 12,5% e 7,5% e entre adultos de 20 a 59 anos a prevalência atinge 32,4% e 21,4%. A mesma pesquisa descreve que para os escolares da Rede Municipal de Ensino houve aumento de 100% na

prevalência de obesidade no período de 1996 a 2008, passando de 5,2% para 10,4% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Em escolares da rede pública de ensino de Curitiba, observou-se 30,6% de excesso de peso (LEITE & TITSKI, 2008).

Os elevados índices de excesso de peso, especialmente na infância e adolescência, alertam para uma preocupação mundial, pois é importante fator para o surgimento de riscos de morbidade e mortalidade na vida adulta. O aumento da obesidade observado em escolares da Rede Municipal de Ensino e o excesso de peso dessa população em Curitiba, sugerem a necessidade da promoção de programas de incentivo à prática de atividades físicas e reeducação alimentar, pois esse é o melhor período para a intervenção terapêutica, uma vez que crianças e adolescentes possuem maiores possibilidades de mudanças comportamentais do que adultos.

2.2 ASMA

A asma é doença inflamatória crônica, caracterizada por obstrução reversível das vias aéreas e hiperresponsividade brônquica a diferentes estímulos, a qual é responsável por limitar o fluxo de ar e agravar a manifestação de sibilância, dispneia e tosse (NIH, 2011; HIZAWA, 2009). Sua ocorrência constitui problema de saúde pública, devido a sua prevalência e morbidade (BRITTO *et al.*, 2004).

O projeto *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), em sua primeira fase, concluída em 1996, avaliou 257.800 crianças de 6 e 7 anos de idade em 38 países e 463.801 adolescentes de 13 e 14 anos em 56 países. Com relação à asma, a prevalência de sibilos nos últimos 12 meses variou entre 4,1% a 32,1% para as crianças e entre 2,1% e 32,2% entre os adolescentes (ISAAC, 1998). No Brasil, foram investigados 13.604 crianças e 20.544 adolescentes nas cidades de Curitiba, Itabira, Recife, Salvador, São Paulo, Porto Alegre e Uberlândia. A prevalência média de asma diagnosticada por médico em crianças foi de 7,3% nos meninos e 4,9% nas meninas e entre os adolescentes 9,8% e 10,2%, respectivamente (SOLÉ *et al.*, 2001). Em Curitiba a prevalência encontrada foi de 15,7% para crianças e 11,6% para adolescentes (FERRARI *et al.*, 1998). Os resultados da terceira fase do ISAAC, desenvolvido no Brasil, apontaram prevalência

de asma, a partir de diagnóstico médico, de 10,3% nas crianças e de 13,8% nos adolescentes (SOLÉ *et al.*, 2008).

Antes da puberdade, a asma ocorre com maior frequência nos meninos, em uma relação de 2 para 1 em comparação as meninas. Essa relação modifica na adolescência e vida adulta, em que a prevalência é maior entre as mulheres (AÏT-KHALED *et al.*, 2008). As razões para essa diferença entre os gêneros ainda não é bem definida, no entanto, existem evidências de que os hormônios sexuais desempenham papel importante no processo inflamatório e conseqüentemente na gênese da asma (TESSE *et al.*, 2011).

O III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma (SBPT, 2002), indica que o diagnóstico da asma deve ser clínico, funcional ou por testes adicionais (ANEXO 1). Quanto à classificação da gravidade, a asma pode ser intermitente, persistente leve, moderada e grave (NIH, 2011). Estima-se que 60% dos pacientes sejam classificados em asma intermitente ou persistente leve, 25% a 30% em moderada e 5% a 10% em grave (SBPT, 2002) (ANEXO 2).

Embora a etiologia exata ainda não seja bem definida, a obstrução do fluxo aéreo, causada pelo espasmo da musculatura lisa dos brônquios e/ou bronquíolos, edema de mucosa pulmonar e aumento da secreção brônquica, parece estar associada ao histórico de exposição a tabaco, poluentes e alérgenos, tais como os ácaros, produtos químicos e animais domésticos (BUSSE & LEMANSKE, 2001; NIH, 2011).

2.3 ASMA E EXCESSO DE PESO

Estudos também têm associado o surgimento da asma ao excesso de peso (SHORE, 2008; LOPES *et al.*, 2009). Os efeitos mais demonstrados sobre o pulmão são as reduções na capacidade pulmonar total e na capacidade residual funcional (BEUTHER, 2009). A quantidade excessiva de tecido adiposo no organismo, especialmente na região torácica, possibilita a ocorrência de alterações na mecânica ventilatória, levando a um aumento da contratilidade e responsividade da musculatura lisa brônquica (POULAIN *et al.* 2006). Estudo recente encontrou que a perda de peso de obesos mórbidos, por meio de intervenção cirúrgica bariátrica, contribuiu para a melhora da função pulmonar (SCIPIONI *et al.*, 2011).

Algumas células inflamatórias, como mastócitos, eosinófilos e linfócitos estão envolvidas no desenvolvimento da asma (TRIPPIA, ROSÁRIO FILHO & FERRARI, 1998). O tecido adiposo produz elevado nível de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a IL-6, leptina, interleucina-18 e fator de necrose tumoral alfa, que contribuem para modificações na resposta inflamatória das vias aéreas (CHINN, 2006; FANTUZZI, 2005). É possível que a associação entre o excesso de peso e asma esteja relacionada ao estilo de vida e aos fatores de risco ambientais, como o tipo de alimento consumido, por meio da ingestão excessiva de sódio, e o maior tempo de permanência em casa, aumentando o sedentarismo e a exposição à alérgenos intradomiciliares (SEARS, 1997; LOPES, 2007).

O sedentarismo contribui para a redução na função pulmonar, em consequência a situação respiratória dos asmáticos é agravada (SHORE & JOHNSTON, 2005). Estudos recentes têm demonstrado que indivíduos asmáticos com excesso de peso apresentam crises mais intensas e maior tempo de recuperação do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) quando comparados aos seus pares eutróficos (LOPES *et al.*, 2009; LOPES, ROSÁRIO FILHO & LEITE, 2010). Portanto, a presença de excesso de gordura corporal está associada a mudanças anatômicas e fisiológicas no aparelho respiratório que refletem em exacerbações dos sintomas respiratórios (POULAIN *et al.*, 2006)

2.4 FATORES GENÉTICOS NA OBESIDADE E ASMA

A complexa interação entre exposição ambiental e predisposição genética em relação às mudanças no IMC e ao desenvolvimento da asma ainda não está bem definida, pesquisas têm demonstrado que fatores genéticos possuem influência sobre a susceptibilidade do indivíduo em desenvolver obesidade (GRAFF *et al.*, 2011; SELASSIE *et al.*, 2011) e associação entre genética e presença ou não de asma foram relatados (DEWAN *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2010; MATHIAS *et al.*, 2010; MUNTHE-KAAS *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2010; THOMSEN *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2010). Desse modo, nessa interação complexa, cada fator genético contribui com pequena quantidade para a variação total do fenótipo (REIBMAN & LIU, 2010).

Estudos familiares sugerem que crianças filhas de pais obesos possuem risco duas vezes maior em se tornar adultos obesos (WHITAKER *et al.*, 1997), e que

gêmeos apresentam estimativa de herdabilidade que varia entre 50% e 90%, com maior índice de concordância entre gêmeos monozigóticos, criados juntos ou separados (BOUCHARD *et al.*, 1990; HAWORTH *et al.*, 2008; STUNKARD *et al.*, 1986; WARDLE *et al.*, 2008). Além disso, crianças adotadas possuem forte correlação com o IMC de seus pais biológicos (PRICE *et al.*, 1987).

Do ponto de vista genético, a obesidade pode ser classificada em: 1) obesidade monogênica, a qual está associada com mutação de único gene e cujos indivíduos geralmente apresentam fenótipos extremamente graves, sendo caracterizada pelo aparecimento de obesidade durante a infância e frequentemente associada com distúrbios comportamentais, de desenvolvimento ou endócrinos; 2) obesidade sindrômica, que inclui transtornos mendelianos e cujos indivíduos apresentam retardo mental e no desenvolvimento; e 3) obesidade poligênica, a mais comum e que diz respeito à grande maioria das crianças obesas, pois surge quando o indivíduo apresenta a predisposição genética e está inserido em ambiente que promove maior consumo de energia em relação ao seu dispêndio energético (BELL *et al.*, 2005; FAROOQI, 2008; HETHERINGTON & CECIL, 2010; RANKINEN *et al.*, 2006; PERRONE *et al.*, 2010).

Recentes estudos de associação de genoma identificaram diversos fatores genéticos associados com a obesidade infanto-juvenil e adulta (COTSAPAS *et al.*, 2009; FRAYLING *et al.*, 2007; HERBERT *et al.*, 2006; HINNEY & HEBEBRAND, 2009; HOFKER & WIJMENGA, 2009; JIA *et al.*, 2009; JIA *et al.*, 2010; LOOS *et al.*, 2008; MEYRE *et al.*, 2009; WALLEY *et al.*, 2009), no entanto, até o momento, nenhuma das regiões genômicas identificadas foi capaz de explicar variações significativas nos fenótipos da obesidade (LIU *et al.*, 2008).

Os estudos de associação de genoma identificaram mais de 200 genes candidatos a asma nos cromossomos 6p, 2q, 5q, 12q e 13q, contudo poucos foram reproduzidos em maior extensão ou em outras populações humanas (LI *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2010). Dentre os estudos replicados, inclui-se o receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*), localizado no cromossomo 5q31 (REIBMAN & LIU, 2010), amplamente distribuído no trato respiratório, especialmente no músculo liso das vias respiratórias, atuando no controle da musculatura lisa brônquica (JOHNSON, 1998). Sugere-se também que esses receptores são distribuídos em células epiteliais, endoteliais, inflamatórias, nas paredes alveolares e nos terminais nervosos pré-sinápticos (PAIVA, 2007).

2.4.1 Polimorfismo do Receptor β 2-adrenérgico

Os receptores adrenérgicos (ADR) são encontrados no sistema nervoso central (SNC) e no componente periférico, sobre os quais atuam as catecolaminas. São classificados em α 1, α 2 e β adrenérgicos, esses subdivididos em β 1, β 2 e β 3, codificados por genes localizados nos cromossomos 10, 5 e 8, respectivamente (ATALA, 2006).

Os receptores adrenérgicos beta 2 (*ADRB2*) distribuem-se por diversas regiões do organismo, inclusive entre as células adiposas, vasos sanguíneos, coração e vias aéreas (ATALA & COLOMBO, 2007). Esses receptores desempenham papel importante na gênese da obesidade e regulação do balanço energético, pois são reponsáveis pela estimulação da atividade lipolítica no tecido adiposo (ARNER & HOFFSTEDT, 1999; CORBALÁN *et al.*, 2002; HUANG *et al.*, 2001; JALBA *et al.*, 2008) e pelo controle da musculatura lisa brônquica (LIGGETT, 1997), por meio do relaxamento e broncodilatação dos músculos lisos nas vias aéreas (GORAL *et al.*, 2011). Sua estimulação também associa-se à vasodilatação e ao aumento da força e frequência com que o coração se contrai (ATALA & COLOMBO, 2007).

A presença de polimorfismos nos *ADRB2*, quando existe a substituição do aminoácido arginina pela glicina (*Arg16Gly*), no códon 16, e da glutamina pelo ácido glutâmico (*Gln27Glu*), no códon 27, parece estar associada ao desenvolvimento de crises de asma e obesidade (LARGE *et al.*, 1997; LIGGETT, 2000; LEE *et al.*, 2011).

Fatores genéticos e seus polimorfismos são determinantes na resposta ao tratamento broncodilatador, podendo afetar a regulação do receptor (SYAMSU, 2007). Essas alterações podem estar associadas a diversos fenótipos da asma, incluindo função pulmonar reduzida e precária capacidade de resposta broncodilatadora à terapia com β 2 agonistas (HIZAWA, 2009). Alguns estudos sugerem que a presença de Gly16 confere regulação negativa de *ADRB2* durante exposição à β 2 agonistas, enquanto que o alelo Glu27 apresenta resistência à essa baixa regulação (GREEN *et al.*, 1994; LIGGETT, 2000; TURKI *et al.*, 1995).

Nenhum alelo tem sido associado com a asma por si só, mas indivíduos asmáticos homozigotos para o alelo Gly16 apresentam formas mais graves da asma, fazem mais uso de esteróides via oral, apresentam asma noturna e aumento da hiperreatividade das vias aéreas, enquanto que homozigotos do alelo Glu27, e

para Arg16, tem sido associado com reduzida hiperreatividade das vias aéreas e níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) (BINAEI *et al.*, 2003; SUMMERHILL *et al.*, 2000).

O impacto da variação nos aminoácidos 16 e 27 do *ADRB2* na asma ainda apresenta resultados contraditórios (EISENACH & WITTEWER, 2010). Estudos não encontraram diferenças nas frequências alélicas desses dois polimorfismos em pacientes com e sem asma, por outro lado, outros demonstraram que o risco de susceptibilidade à asma é aumentado em pacientes portadores dessas variações (AL-RUBAISH, 2011). Pesquisas recentes também têm demonstrado que esses polimorfismos estão relacionados à presença de obesidade e ganho de peso, devido à alteração nos efeitos termogênicos das catecolaminas (MASUO *et al.*, 2005; MASUO, RAKUGI, OGIHARA, 2010), pois estão associados com modificações na atividade do sistema nervoso simpático, podendo alterar a lipólise (VILLARES *et al.*, 2000).

Estudos de associações de polimorfismos com obesidade para esse gene têm sido relatados, no entanto os resultados são contraditórios (MASUO & LAMBERT, 2011). A substituição isolada na posição 27 foi associada à obesidade nas pesquisas de Large *et al.* (1997), Ukkola *et al.* (2001), Pereira *et al.* (2003). Por outro lado, Echwald *et al.* (1998) e Kortner *et al.* (1999) não observaram nenhuma associação para esse alelo. Em análise por gênero, Hellström *et al.* (1999) encontraram associação entre o polimorfismo *Gln27Glu* e obesidade somente em mulheres, enquanto Meirhaeghe *et al.* (1999) encontraram apenas em homens.

Quanto à posição 16, a substituição isolada foi associada à obesidade nos estudos de Masuo *et al.* (2005a), Masuo *et al.* (2005b), Kawaguchi *et al.* (2006). Quando analisados em conjunto, ambos os polimorfismos apresentaram associação com a obesidade nos estudos de Masuo *et al.* (2006) e Petrone *et al.* (2006). Em contraposição, Gjesing *et al.* (2009) não observaram efeitos consistentes dos polimorfismos no *ADRB2* sobre a obesidade.

A presença do alelo *Arg16Gly* foi associada significativamente com elevada distribuição central de gordura corporal e pressão arterial sistólica, enquanto que o alelo *Gln27Glu* associou-se significativamente com elevadas concentrações de leptina e triglicerídeos em adultos (ROSMOND *et al.*, 2000). Outro estudo demonstrou que o alelo *Glu27* parece ser fator de risco para obesidade abdominal em adultos, especialmente aqueles com baixo nível de HDL-C (CORBALÁN *et al.*,

2002). Mais recentemente, foi relatado que o alelo *Arg16Gly* possivelmente está associado com a presença de síndrome metabólica em homens adultos (GJESING, 2007).

Vários são os estudos que abordam a associação entre os polimorfismos no *ADRB2*, nos códons 16 e 27, com a obesidade ou asma, isoladamente, em crianças e adolescentes, os quais estão sumarizados nos QUADROS 1 e 2, respectivamente. No entanto, nenhum relatou os polimorfismos relacionados à asma em crianças e adolescentes com excesso de peso.

QUADRO 1 – RESUMO DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO *ADRB2* E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

Referência	Objetivo	Sujeitos	Resultados
Ellsworth <i>et al.</i> , 2002	Avaliar os efeitos de polimorfismo do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i>) nas mudanças longitudinais na obesidade da infância à idade adulta jovem.	1151 homens e mulheres.	Associação dos polimorfismos <i>ARG16GLY</i> e <i>Gly16</i> com propensão para ganhar peso em homens.
Tafel <i>et al.</i> , 2004	Investigar a possível associação de polimorfismos do <i>ADRB1</i> (<i>Gly49Ser</i> , <i>ArG389Gly</i>), <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> , <i>Gln27Glu</i>) e <i>ADRB3</i> (<i>Trp64Arg</i>) com obesidade de início precoce.	- 296 crianças e adolescentes obesos. - 134 adultos desnutridos.	Não foram encontradas diferenças significativas entre as frequências dos alelos e genótipos.
Ellsworth <i>et al.</i> , 2005	Avaliar as interações entre polimorfismos do <i>ADRB1</i> (<i>ArG389Gly</i>), <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i>) e <i>ADRB3</i> (<i>Trp64Arg</i>) nas mudanças longitudinais na obesidade da infância à idade adulta jovem.	1179 homens e mulheres.	Homens com polimorfismos <i>Gly389</i> e <i>Gly16</i> apresentam aumento significativo no IMC do período da infância a idade adulta jovem.
Ochoa <i>et al.</i> , 2006	Avaliar a interação entre polimorfismo do <i>ADRB2</i> (<i>Gln27Glu</i>) e assistir televisão sobre o risco de obesidade.	- 165 crianças e adolescentes obesos. - 165 controles.	Associação significativa do polimorfismo <i>Glu27</i> com risco de obesidade em meninas. Interação significativa e negativa entre o polimorfismo <i>Gln27Glu</i> e tempo de assistir televisão para o risco de obesidade em meninas.
Podolsky <i>et al.</i> , 2007	Investigar a associação dos polimorfismos de 11 genes candidatos com o desenvolvimento da adiposidade geral e central da infância à idade adulta	526 indivíduos.	Mulheres afroamericanas com polimorfismo <i>Glu27</i> apresentam maior CA.
Chou <i>et al.</i> , 2012	Investigar a associação de polimorfismos do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> e <i>Gln27Glu</i>) e <i>ADRB3</i> (<i>Trp64Arg</i>) com a obesidade em adolescentes do Taiwan.	- 278 adolescentes obesos - 281 adolescentes eutróficos	Associação significativa do polimorfismo <i>ARG16GLY</i> com obesidade em meninas e pressão arterial elevada em meninos

QUADRO 2 – RESUMO DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO *ADRB2* E ASMA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Referência	Objetivo	Sujeitos	Resultados
Martinez <i>et al.</i> , 1997	Avaliar se diferentes genótipos dos polimorfismos apresentam diferentes respostas a $\beta 2$ agonistas.	269 crianças	Crianças ArG16 têm 5,3 vezes mais chances de apresentar resposta positiva a broncodilatadores do que Gly16 e 2,3 vezes mais vezes do que <i>ARG16GLY</i> .
Hopes <i>et al.</i> , 1998	Identificar a importância dos polimorfismos na expressão da asma.	419 crianças e adolescentes	Associação significativa do polimorfismo na posição 27, em hetero e homozigose, com asma; Gln27 confere maior risco. Não foram encontradas associações na posição 16.
Fu <i>et al.</i> , 2002	Determinar se os polimorfismos do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> , <i>Gln27Glu</i> e <i>Thr164Ile</i>) afetam a susceptibilidade à asma e se desempenham um papel na regulação da doença.	166 crianças asmáticas	Não foram encontradas associações
Leung <i>et al.</i> , 2002	Determinar as frequências alélicas de polimorfismos em crianças chinesas e estudar os marcadores polimórficos envolvidos na patogênese de doenças alérgicas.	- 76 crianças asmáticas - 70 crianças saudáveis	Não foram encontradas associações
Lin <i>et al.</i> , 2003	Examinar o papel dos polimorfismos do <i>ADRB2</i> na relação entre a contagem de eosinófilos, de proteína catiônica eosinofílica e função pulmonar.	149 crianças (42 asmáticas, 38 asmáticas sem sintomas e 69 não asmáticas)	Não foram encontradas associações entre os polimorfismos nas posições 16 e 27 e asma; Correlação inversa entre função pulmonar e eosinófilos em asmáticos com alelos ArG16 ou <i>Gln27Glu</i> .
Turner <i>et al.</i> , 2004	Determinar se o polimorfismo <i>ARG16GLY</i> é importante na relação entre responsividade das vias aéreas e função pulmonar reduzida.	253 crianças	Ao 1 mês de idade, ArG16 foi associado com aumento da responsividade das vias aéreas quando comparado com Gly16. Aos 11 anos de idade, ArG16 foi associado com redução do VEF1 comparado com Gly 16.
Guerra <i>et al.</i> , 2005	Determinar se os polimorfismos do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> e <i>Gln27Glu</i>) são preditores significativos de asma persistente durante a adolescência.	414 crianças saudáveis	Risco significativamente aumentado para chiado persistente em meninos após a puberdade para Gly16.

QUADRO 2 – CONTINUAÇÃO

Zhang <i>et al.</i> , 2006	Avaliar a influência dos polimorfismos do <i>ADRB2</i> na função pulmonar e responsividade das vias aéreas em uma coorte pediátrica.	180 crianças	Associação entre ArG16Gln27 com a prevalência de responsividade das vias aéreas para idade de 6 anos; Associação entre Gly16Gln27 e alto VEF1 e CVF para idade de 11 anos; Crianças com Gly16Gln27 apresentaram menor propensão a ter asma aos 11 anos.
Paiva, 2007	Determinar o genótipo de pacientes asmáticos e saudáveis quanto aos polimorfismos do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> e <i>Gln27Glu</i>) e verificar as suas correlações com a gravidade da asma	- 87 crianças e adolescentes asmáticos - 141 adultos controle saudáveis	Associação entre ArG16 e presença de asma; Gln27 foi mais frequente entre asmáticos graves.
Giubergia <i>et al.</i> , 2009	Determinar a contribuição dos polimorfismos do <i>ADRB2</i> aos níveis séricos de imunoglobina E (IgE) em crianças com asma leve, moderada e grave	124 crianças asmáticas	Diferença significativa de níveis séricos de IgE nos polimorfismos da posição 16, com maior nível no grupo ArG16.
Szczepankiewicz <i>et al.</i> , 2009	Encontrar associações entre os polimorfismos do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> , <i>Gln27Glu</i> , -1023 G/A, -367 T/C, -47 C/T) e asma, definir o desequilíbrio de ligação na região do gene e analisar a importância dos polimorfismos na resposta aos medicamentos broncodilatadores	- 113 crianças asmáticas -123 sujeitos saudáveis	Não foram encontradas associações quanto aos polimorfismos nas posições 16 e 27.
Al-Rubaish, 2011	Investigar a associação dos polimorfismos no receptor <i>ADRB2</i> em pacientes com asma noturna.	- 40 crianças e adolescentes com asma noturna - 96 crianças e adolescentes saudáveis.	Associação significativa entre <i>ARG16GLY</i> com asma noturna, quando comparado ao Gly16.
Lee <i>et al.</i> , 2011	Investigar a relação entre os polimorfismos do <i>ADRB2</i> (<i>ARG16GLY</i> , <i>Gln27Glu</i> e Thr164Ile) e respostas ao tratamento com β 2 agonista (terbutalina)	- 27 crianças com asma noturna - 24 crianças sem asma noturna.	Associação significativa entre o polimorfismo na posição 27 e resposta a terbutalina; Associação significativa entre o polimorfismo na posição 16 e asma noturna; Gly16 foi mais prevalente no grupo com asma noturna. ArG16 foi menos prevalente na asma noturna.
Isaza <i>et al.</i> , 2012	Estabelecer a relação entre os alelos <i>Gln27Glu</i> e <i>ARG16GLY</i> quanto à susceptibilidade para asma, com a gravidade da asma e com a resposta ao tratamento em crianças e adolescentes Colombianas	- 109 crianças e adolescentes asmáticos - 137 crianças e adolescentes não asmáticos	Não foram encontradas relações.

2.5 APTIDÃO FÍSICA

A aptidão física é definida como a capacidade em realizar tarefas diárias com vigor, sem fadiga excessiva e com ampla energia para desfrutar de momentos de lazer e atender emergências imprevistas (GARATACHEA & LUCIA, 2012). É operacionalizada como conjunto integrado de medidas relacionadas à saúde, que incluem aptidão cardiorrespiratória, composição corporal, força e resistência muscular (aptidão muscular), flexibilidade, equilíbrio, agilidade, tempo de reação (aptidão neuromotora) (GARBER *et al.*, 2011). O consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo) tem sido considerado como um dos melhores indicadores do nível de aptidão física e cardiorrespiratória em crianças e adolescentes (MILANO *et al.*, 2009). O VO_2 máximo refere-se a maior taxa de oxigênio consumido, transportado e utilizado pelo corpo durante exercício máximo ou exaustivo (BASSET & HOWLEY, 2000)

No domínio da composição corporal, o excesso de peso está associado com risco aumentado de resultados adversos de saúde e os níveis mais elevados de aptidão cardiorrespiratória estão associados com menor risco para condição inadequada de saúde (GARBER *et al.*, 2011). Assim, pode ser pensada como medida do estado funcional dos sistemas corporais envolvidos no desempenho da atividade física diária e/ou do exercício físico, razão pela qual é considerada importante marcador de saúde, bem como preditor de morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (ESMAEILZADEH & EBADOLLAHZADEH, 2012).

A inatividade física é considerada fator de risco associado a mortalidade e desde o período de infância o estilo de vida sedentário e forma física inadequada são reponsáveis por efeitos desfavoráveis na saúde (PAHKALA *et al.*, 2011). Desse modo, participação em atividades físicas diárias é importante para o desenvolvimento da criança e adolescente, em termos social, psicológico, ósseo, habilidades motoras, aptidão cardiovascular, prevenindo a longo prazo o surgimento de doenças associadas ao estilo de vida (VAHLKVIST & PEDERSEN, 2009; WILLIAMS *et al.*, 2008). A aptidão adequada na infância e adolescência aumenta os efeitos biológicos benéficos e comportamentais na idade adulta, permanecendo fisicamente ativo (ESMAEILZADEH & EBADOLLAHZADEH, 2012).

A associação entre excesso de peso e asma na infância e adolescência tem sido encontrado na literatura e alguns estudos sugerem que o aumento da gordura corporal parece preceder o diagnóstico de asma (VAHLKVIST, INMAN & PEDERSEN, 2010). Em comparação com grupo controle saudável, crianças asmáticas são menos aptas fisicamente, correm distâncias mais curtas durante testes de exercícios, apresentam maior IMC, percentual de gordura corporal e maior frequência de obesidade (VAHLKVIST & PEDERSEN, 2009).

O excesso de peso reduz a capacidade de exercício e com isso diminui as aptidões físicas relacionadas à saúde, como a aptidão cardiorrespiratória (ESMAEILZADEH & EBADOLLAHZADEH, 2012). Em indivíduos asmáticos, a atividade física pode, por um lado, provocar aumento da resistência das vias aéreas, levando a asma induzida pelo exercício e por outro, ser útil no manejo da doença. No entanto, o medo da indução de episódio de dispneia impede que muitos participem de atividades físicas, o que por sua vez resulta em baixo nível de aptidão física e consequente menor aptidão cardiorrespiratória (RAM, ROBINSON & BLACK, 2000; VILLA *et al.*, 2011).

O exercício físico atua como uma das estratégias no controle do excesso de peso ao contribuir com a melhora da aptidão física (LEITE *et al.*, 2013), gerando aumento na capacidade de se exercitar em maiores intensidades durante maior período, mostrando-se, portanto, eficiente na redução da gordura corporal (MELBY, 2003). É possível que a perda de peso, por meio do aumento da prática de atividade física, em crianças e adolescentes asmáticos com excesso de gordura corporal pode melhorar os sintomas da asma e o estado geral de saúde, minimizando os riscos associados com baixos níveis de atividade física (WILLIAMS *et al.*, 2008).

A aptidão física pode ser melhorada com o aumento da atividade física, contudo, é determinada fortemente por fatores genéticos (PAHKALA *et al.*, 2011). Portanto, assim como a variação em fator ambiental ou no estilo de vida está associada ao estado de saúde, a variação genética também pode estar relacionada, explicando em parte as diferenças inter-individuais nas características fenotípicas, como os indicativos de aptidão física, por exemplo o VO₂ máximo, cuja herdabilidade em indivíduos sedentários pode ser superior a 50% (GARATACHEA & LUCIA, 2012). Dentre as variações genéticas ligadas a aptidão física, o polimorfismo *Gln27Glu* no receptor β 2 foi relacionado com o fenótipo de VO₂ durante exercício

em esteira em mulheres idosas. O grupo homozigoto para Glu27, apresentou menor $VO_{2m\acute{a}x}$ em comparação com os demais genótipos (McCOLE *et al.*, 2004).

Não foram encontrados estudos que relacionem polimorfismos no receptor $\beta 2$ adrenérgico e aptidão física em crianças e adolescentes. Portanto, devido ao aumento do excesso de peso e do reduzido nível de atividade física, faz-se necessário compreender como a aptidão física relaciona-se com fatores genéticos em crianças e adolescentes.

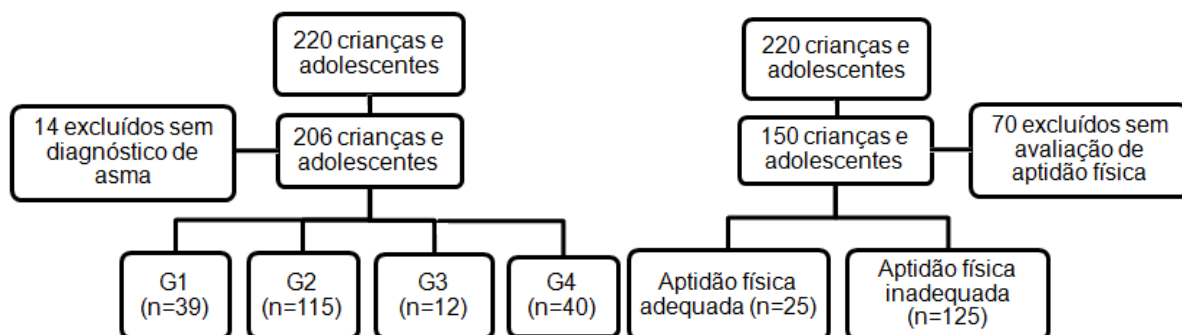
3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PLANEJAMENTO DA PESQUISA

Pesquisa de caráter transversal desenvolvida em crianças e adolescentes com e sem excesso de peso, asmáticos e não asmáticos.

3.2 PARTICIPANTES

A amostra foi composta por um grupo total de 220 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 10 e 16 anos, das quais 206 foram divididas em quatro grupos: excesso de peso asmáticos (G1, n=39), excesso de peso não asmáticos (G2, n=115), eutróficos asmáticos (G3, n=12) e eutróficos não asmáticos (controle) (G4, n=40) e 150 em dois grupos: aptidão física adequada (n= 25) e aptidão física inadequada (n=125), conforme fluxograma apresentado a seguir.



Os participantes com excesso de peso preencheram os seguintes critérios: IMC acima do percentil 85 do *Center of Disease Control* (CDC) (KUCZMARSKI *et al.*, 2000); peso estável em período maior ou igual há dois meses; não utilizar medicamento anorexígenos ou outros que possam interferir no controle de peso e na hiperinsulinemia.

Todos os participantes e responsáveis foram informados quanto aos objetivos, procedimentos do experimento e as possíveis eventualidades que os protocolos possam causar. Os participantes e responsáveis assinaram Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), conforme documento aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná (CEP/HC 2460.067/2011-03) (ANEXO A).

3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

3.3.1 Avaliações Antropométricas

As técnicas utilizadas para a obtenção das medidas antropométricas foram realizadas conforme descrito no *Anthropometric Standardization Reference Manual* (LOHMAN *et al.*, 1988). As variáveis foram mensuradas três vezes, considerando-se o valor médio.

A estatura foi mensurada em centímetros (cm), utilizando estadiômetro fixado à parede (precisão de 0,1 cm), realizada ao final de uma inspiração máxima. O indivíduo permaneceu em posição ortostática, cabeça no plano horizontal de Frankfort, pés descalços, superfícies posteriores do calcanhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o equipamento de medida. O peso foi aferido em quilos (kg), por meio de uma balança digital (capacidade máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas). O participante permaneceu descalço, utilizando roupas íntimas, posicionado em pé no centro da plataforma e com os braços ao longo do corpo.

O IMC, expresso em kg por m², foi calculado, utilizando a seguinte fórmula: $IMC (kg/m^2) = \text{Peso}(kg) / \text{Estatura}^2(m)$. Para acompanhamento dos indivíduos, foram utilizados os pontos de corte para idade e sexo conforme a proposta CDC (KUCZMARSKI *et al.*, 2000).

O IMC foi convertido para IMC-escore Z, utilizando-se o *software WHO AnthroPlus* v 1.0.4, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde. Os pontos de corte para idade e sexo são de acordo com material divulgado pelo Ministério da Saúde (2008), caracterizando como sobrepeso os indivíduos com IMC escore-z entre +1 e +2 e obesos $\geq +2$.

A circunferência abdominal (CA) foi medida em cm, com uma fita antropométrica flexível e inextensível (precisão de 0,1 cm), realizada acima da crista

ilíaca, paralelamente ao solo. O indivíduo permaneceu em pé, com o abdômen relaxado e braços ao longo do corpo. Foram considerados os valores acima ou iguais ao 75º percentil como limítrofes ou aumentados, para idade e sexo e etnia (FERNÁNDEZ *et al.*, 2004).

A avaliação do estágio puberal foi realizada de forma indireta pelos pesquisadores, considerando-se a autoavaliação, por meio do fornecimento de uma série de desenhos quanto ao desenvolvimento da pilificação pubiana, baseada no estadiamento proposto por Tanner (1986) (ANEXO B). A partir da explicação do procedimento, os participantes identificaram as gravuras que correspondem ao seu estágio de desenvolvimento puberal. Foram classificados em pré-púberes as meninas e meninos com ausência de pilificação (P1), como púberes aqueles com pilificação entre P2 e P4 e como pós-púberes o estágio P5. Meninas que relataram a ocorrência de menarca foram consideradas pós-púberes (KATON *et al.*, 2009). Esse método apresenta uma concordância satisfatória com a avaliação médica para meninos (MARTIN, *et al.*, 2001) e meninas (LEITE *et al.*, 2009).

A frequência cardíaca de repouso (FCrep) foi obtida através de um frequencímetro cardíaco da marca *Polar* e a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio, do tipo aneroide, previamente calibrado conforme o INMETRO, com o tamanho do manguito apropriado ao perímetro do braço do indivíduo. Ambas as mensurações foram realizadas após 10 minutos de repouso, com o indivíduo sentado. A PA foi mensurada no braço direito apoiado em nível cardíaco. Foram considerados como limítrofes ou aumentados, os valores iguais ou superiores ao percentil 90º, para idade, sexo e percentil de estatura para crianças e adolescentes (THE FOURTH REPORT ON THE DIAGNOSIS, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, 2004).

3.3.2 Avaliação da Asma

O diagnóstico de asma foi realizado por avaliação médica e história clínica, conforme as recomendações do III Consenso Brasileiro do Manejo da Asma (SBPT, 2002). Foi aplicado o questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC, 1998), considerando a questão 6 para confirmação do

diagnóstico de asma (ANEXO 5). Neste estudo, os participantes não foram classificados quanto à gravidade da asma.

3.3.3 Exames Laboratoriais

As amostras sanguíneas foram coletadas diretamente no laboratório de análises clínicas, no período da manhã, após 12 horas de jejum, para realização de hemograma e dosagens de glicose, insulina, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-C), lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triacilglicerol (TG).

As concentrações de CT, HDL-C e TG (mg/dL) foram analisadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado. O LDL-C (mg/dL) foi calculado pela fórmula de Friedewald: $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$.

Os valores de referência para lipídios foram os apresentados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (SBC, 2005). Foram considerados alterados os valores para CT superiores a 170mg/dL, para LDL-C e TG superiores a 130mg/dL e para HDL-C inferiores a 45mg/dL (FIGURA 1).

Lípides	Desejáveis (mg/dL)	Limítrofes (mg/dL)	Aumentados (mg/dL)
CT	<150	150-169	≥170
LDL-C	<100	100-129	≥130
HDL-C	≥45		
TG	<100	100-129	≥130

FIGURA 1 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA LIPÍDIOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Os níveis de glicemia foram determinados com o método enzimático. Foram considerados diabéticos os indivíduos com glicemia de jejum (GLI) maior ou igual a 126 mg/dL

A insulina em jejum foi dosada pela técnica de quimiluminescência por imunoenensaio imunométrico em $\mu U/mL$. Para o cálculo da resistência a insulina foi utilizado o *software HOMA Calculator v2.2.*, desenvolvido pela Universidade de

Oxford. Para avaliação da sensibilidade a insulina foi utilizada o Quantitative Insulin Sensivity Check Index (QUICKI), descrito por Katz *et al.* (2000):

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{[\log (\text{Insulinemia Basal})(\mu\text{U/mL}) + \log (\text{Glicemia Basal}) (\text{mg/dL})]}$$

Os pontos de corte para hiperinsulinemia ($> 12,68 \mu\text{U/mL}$), resistência insulínica (RI) ($> 2,94$) e sensibilidade insulínica (SI) ($< 0,305$) foram utilizados conforme Leite (2005).

3.3.4 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

Os participantes foram avaliados por médica previamente a realização do teste. A aptidão cardiorrespiratória foi avaliada em esteira ergométrica (marca Ecafex EG 700X), por meio de analisador de gases (marca Parvo Medics MMS2400, USA), utilizando protocolo com intensidade de carga progressiva, de acordo com a faixa etária.

Previamente, os indivíduos avaliados utilizaram o ergômetro durante um minuto para familiarização do equipamento e aquecimento muscular. Para o teste incremental, o protocolo utilizado foi o de Balke modificado, com velocidade fixa de 3,25 milhas por hora, iniciando com inclinação de 6%, com incremento de 2% a 3% a cada três minutos até a exaustão volitiva, desistência, ou interrupção do teste pelo avaliador responsável devido à presença de distúrbios orgânicos (LEITE, 2005). A FC foi avaliada com frequencímetro em intervalos de 30 segundos durante o teste. Ao término do teste incremental máximo, foi conduzido procedimento de volta à calma, durante cinco minutos.

A frequência cardíaca máxima ($F_{c\text{máx}}$) foi mensurada utilizando frequencímetro cardíaco. O teste foi considerado máximo quando dois dos seguintes critérios foram observados: a) exaustão ou incapacidade para manter a velocidade requerida; b) $RER \geq 1,0$; c) Alcançar a FC máxima prevista pela fórmula, $208 - 0,7 \times$ (idade). O $VO_{2\text{max}}$ foi determinado pela média dos três maiores valores seguidos obtidos durante o teste máximo (MILANO, 2009).

A aptidão cardiorrespiratória pelo $VO_{2máx}$ foi classificada conforme Rodrigues et al. (2006). Para comparação de resultados, os indivíduos classificados em “muito fraco”, “fraco” e “regular” foram considerados com “aptidão inadequada”, aqueles classificados em “bom” e “excelente” foram considerados com “aptidão adequada”.

3.3.5 Avaliações Genéticas

A avaliação genética foi realizada no Laboratório de Polimorfismo e Ligação do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e envolveu a investigação de duas mutações do gene *ADRB2*: *Arg16Gly* e *Gln27Glu*.

As amostras de sangue foram submetidas à extração de DNA leucocitário pelo método de Lahiri & Nurnberger (1991) com modificações (APÊNDICE 2). A extração de DNA das amostras de plasma foi realizada por meio do Mini Kit DNAamp (*QIAGEN*), evaporadas e ressuspendidas em água milli-Q para aumento da concentração.

A genotipagem das mutações foi desenvolvida pelo método Taqman, utilizando aparelho de PCR em Tempo Real. Foi construído gráfico representativo de dispersão (XY) para separação FAM-VIC e determinação do genótipo de cada indivíduo para a leitura e análise dos dados. Para a genotipagem foi utilizado o *Kit TaqMan SNP genotyping assays* da *Applied Biosystems* para o gene *ADRB2*, as reações foram realizadas em aparelho *Eppendorf Mathercycler Realplex 2* e as análises foram feitas com o *software Eppendorf realplex v. 1.5*.

3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Na análise descritiva das variáveis foram utilizadas as médias, desvios-padrão e distribuições de frequências das variáveis nos grupos. O Teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a normalidade dos dados, em casos de ausência de normalidade foi utilizado teste estatístico não paramétrico.

Os genótipos do gene *ADRB2* foram comparados pelo teste T nas variáveis que apresentaram normalidade e o teste de Mann Whitney nas variáveis não paramétricas. As diferenças entre características clínicas, antropométricas e laboratoriais entre os grupos foram analisadas por análise de variância (ANOVA),

seguido do Teste de Tukey, para determinar onde ocorreram as diferenças. O teste não paramétrico de Kruskal Wallis foi utilizado em caso de ausência de normalidade dos dados.

O Teste Qui-quadrado foi aplicado para verificar as diferenças de proporções entre os grupos: excesso de peso asmáticos, excesso de peso não asmático, eutrófico asmático e controle, em relação as variáveis pressóricas, metabólicas e dos alelos do gene do *ADRB2*. Para estimar as relações entre as variáveis foi realizada Regressão Multipla Escalonada.

Os testes estatísticos tiveram nível de significância de $p < 0,05$ e foram realizados utilizando o programa estatístico *Statistica v.10 for Windows (Statsoft)*.

4 RESULTADOS

Foram estudadas total de 220 crianças e adolescentes, de ambos os sexos (113 meninos e 107 meninas), com idade entre 10 e 16 anos. Após diagnóstico de excesso de peso e asma, 206 foram divididas em quatro grupos: 39 indivíduos (22 meninos e 17 meninas) com excesso de peso asmáticos (G1), 115 (58 meninos e 57 meninas) com excesso de peso não asmáticos (G2), 12 (8 meninos e 4 meninas) eutróficos asmáticos (G3) e 40 (16 meninos e 24 meninas) saudáveis (G4).

A comparação das médias e desvios-padrão (DP) das variáveis antropométricas entre indivíduos com excesso de peso e eutróficos são apresentadas na Tabela 1. A idade decimal diferenciou entre os grupos com excesso de peso e eutróficos ($p < 0,01$). As variáveis Peso, IMC, IMC score-Z e CA foram superiores nos indivíduos com excesso de peso em relação aos eutróficos ($p < 0,01$).

TABELA 1 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO E EUTRÓFICOS

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO (n=154)	EUTRÓFICO (n= 52)	t ou Z	p
Idade decimal**	12,91 ± 1,83	13,65 ± 1,77	-2,54	0,01
Peso (kg)**	77,12 ± 17,54	49,21 ± 10	10,84	0,00
Estatura (cm)	1,59 ± 0,09	1,60 ± 0,10	-0,77	0,44
IMC (kg/m ²)**	30,07 ± 5,10	18,91 ± 2,29	15,17	0,00
IMC score-Z ^Δ **	2,82 ± 0,81	-0,16 ± 0,75	10,77	0,00
CA (cm)**	98,92 ± 12,95	68,52 ± 6,05	16	0,00

NOTA: Valores médios ± DP; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Os valores médios e DP das variáveis pressóricas e de parâmetros laboratoriais entre indivíduos com excesso de peso e eutróficos são apresentadas na Tabela 2. Com excessão da glicemia, foram encontradas diferenças entre as médias dos grupos para todas as variáveis ($p < 0,01$ e $< 0,05$). PAS, PAD, CT, LDL-C, TG, Insulinemia basal e HOMA2-IR foram superiores no grupo com excesso de peso em relação ao eutrófico ($p < 0,05$). O HDL-C e índice QUICKI foram menores no excesso de peso em relação ao eutrófico ($p < 0,01$).

TABELA 2 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO E EUTRÓFICOS

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO (n=154)	EUTRÓFICO (n= 52)	t ou Z	p
PAS (mmHg) ^{Δ**}	108,07 ± 13,05	96,58 ± 8,94	5,06	0,00
PAD (mmHg) ^{Δ**}	70,19 ± 10,32	64,14 ± 10,44	2,53	0,01
CT (mg/dL) ^{Δ*}	167,13 ± 35,50	155,96 ± 24,01	2,02	0,04
HDL-C (mg/dL) ^{Δ**}	45,27 ± 8,95	59,20 ± 12,58	-6,72	0,00
LDL-C (mg/dL) ^{Δ**}	95,25 ± 32,70	82,61 ± 22,09	2,74	0,00
TG (mg/dL) ^{Δ**}	124,31 ± 70,61	68,88 ± 28,90	5,40	0,00
Glicemia (mg/dL)	88,72 ± 7,71	87,40 ± 6,17	1,09	0,27
Insulinemia(mU/mL) ^{Δ**}	16 ± 10,49	5,48 ± 3,08	6,99	0,00
HOMA2-IR ^{Δ**}	2,02 ± 1,28	0,71 ± 0,40	6,91	0,00
QUICKI ^{Δ**}	0,330 ± 0,03	0,386 ± 0,04	-6,73	0,00

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

A comparação entre os valores médios e DP das variáveis de aptidão cardiorrespiratória entre indivíduos com excesso de peso e eutróficos são apresentadas na Tabela 3. A FCrep foi superior no grupo excesso de peso em relação ao eutrófico (p<0,01). O VO_{2máx} foi inferior no grupo excesso de peso em relação ao eutrófico (p<0,01).

TABELA 3 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE INDIVÍDUOS COM EXCESSO DE PESO E EUTRÓFICOS

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO (n=154)	EUTRÓFICO (n=52)	t ou Z	p
FCrep (bpm)**	81,95 ± 10,99	74,76 ± 9,64	3,65	0,00
VO _{2máx} (ml/kg/min)**	32,70 ± 5,87	41,91 ± 7,48	-8,09	0,00

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Não foram encontradas diferenças na comparação das médias e DP das variáveis antropométricas entre indivíduos asmáticos e não asmáticos (TABELA 4).

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE INDIVÍDUOS AMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS

VARIÁVEIS	ASMÁTICOS (n=51)	NÃO ASMÁTICOS (n=155)	t ou Z	p
Idade decimal	13,53 ± 1,85	12,95 ± 1,82	1,95	0,05
Peso (kg)	68,90 ± 16,80	70 ± 21,19	-0,33	0,73
Estatura (cm)	1,58 ± 0,09	1,59 ± 0,10	0,25	0,79
IMC (kg/m ²)	26,86 ± 5,42	27,20 ± 7,11	-0,31	0,75
IMC escore-Z ^Δ	1,98 ± 1,26	1,18 ± 1,69	-0,93	0,34
CA (cm)	89,29 ± 15,70	92,15 ± 18,10	-1	0,31

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Não foram encontradas diferenças nas médias e DP das variáveis pressóricas e de parâmetros laboratoriais entre indivíduos asmáticos e não asmáticos (TABELA 5).

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE INDIVÍDUOS AMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS

VARIÁVEIS	ASMÁTICOS (n=51)	NÃO ASMÁTICOS (n=155)	t ou Z	p
PAS (mmHg) ^Δ	103,89 ± 11,08	102,35 ± 13,33	-0,56	0,57
PAD (mmHg) ^Δ	66,70 ± 9,91	68,78 ± 10,50	-1,30	0,19
CT (mg/dL) ^Δ	157,25 ± 33,17	158,67 ± 24,56	-1,99	0,04
HDL-C (mg/dL) ^Δ	49,66 ± 10,79	53,73 ± 13,02	0,90	0,36
LDL-C (mg/dL) ^Δ	86,13 ± 25,87	87,75 ± 22,70	-1,61	0,10
TG (mg/dL) ^Δ	105,54 ± 66,94	87,73 ± 47,44	-0,23	0,81
Glicemia (mg/dL)	87,02 ± 7,90	88,85 ± 7,09	-1,50	0,13
Insulinemia(mU/mL) ^Δ	10,73 ± 8,64	10,66 ± 7,72	-1,84	0,06
HOMA2-IR ^Δ	1,36 ± 1,08	1,36 ± 0,97	-1,90	0,05
QUICKI ^Δ	0,358 ± 0,04	0,355 ± 0,04	2,05	0,03

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Na comparação das médias e DP das variáveis de aptidão cardiorrespiratória entre indivíduos asmáticos e não asmáticos não foram encontradas diferenças (TABELA 6).

TABELA 6 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE INDIVÍDUOS ASMÁTICOS E NÃO ASMÁTICOS

VARIÁVEIS	ASMÁTICOS (n=51)	NÃO ASMÁTICOS (n=155)	t ou Z	p
FCrep (bpm)	81,23 ± 11,32	80,11 ± 11,05	0,57	0,56
VO ₂ máx (ml/kg/min)	35,10 ± 7,21	36,13 ± 8,02	-0,71	0,47

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Os valores médios e DP das características antropométricas são apresentadas na Tabela 7, conforme o estado nutricional e presença ou não de asma. A idade decimal diferenciou entre os grupos com excesso de peso asmáticos e eutróficos asmáticos (p<0,05). As variáveis Peso, IMC, IMC score-Z e CA foram superiores nos indivíduos com excesso de peso asmáticos em relação aos eutróficos asmáticos e saudáveis e nos com excesso de peso não asmáticos em relação aos eutróficos asmáticos e saudáveis (p<0,01).

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS, CONFORME ESTADO NUTRICIONAL E PRESENÇA OU NÃO DE ASMA

VARIÁVEIS	G1 (n=39)	G2 (n=115)	G3 (n=12)	G4 (n=40)	F ou H	p
Idade	13,19	12,82	14,63	13,36		
Decimal**	± 1,82	± 1,83 ^A	± 1,56 ^A	± 1,74	4,15	0,000
Peso (kg)**	73,35 ± 16,23 ^{BC}	78,76 ± 17,96 ^{DE}	54,45 ± 8,71 ^{BD}	47,65 ± 9,93 ^{CE}	41,31	0,000
Estatura (cm)	158,4 ± 9,35	159,5 ± 10,16	164,6 ± 7,54	159,2 ± 10,84	1,20	0,31
IMC (kg/m ²)**	29 ± 4,21 ^{BC}	30,49 ± 5,36 ^{DE}	20,05 ± 2,45 ^{BD}	18,6 ± 2,17 ^{CE}	79,10	0,000
IMC score-Z ^Δ **	2,57 ± 0,65 ^{BC}	2,90 ± 0,84 ^{DE}	0,07 ± 0,07 ^{BD}	-0,23 ± 0,74 ^{CE}	118,4	0,000
CA (cm)**	94,99 ± 13,1 ^{BC}	100,2 ± 12,68 ^{DE}	70,77 ± 6,23 ^{BD}	67,8 ± 5,9 ^{CE}	89,61	0,000

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^BInteração G1xG3 ^CG1xG4 ^DG2xG3 ^EG2xG4

Oito indivíduos com excesso de peso asmáticos (20,05%) encontravam-se na fase pré-púbere, 18 (47,36%) na fase púbere e 12 (31,57%) na fase pós-púbere. Entre o grupo excesso de peso não asmáticos, 17 (15,17%) foram considerados pré-púberes, 68 (60,71%) púberes e 27 (24,10%) pós-púberes. No grupo de eutróficos asmáticos não foram encontrados pré-púberes, 8 (66,66%) púberes e 4 (33,33%) pós-púberes. Nos saudáveis, foram observados 4 (10,52%) pré-púberes, 16 (42,10%) púberes e 18 (47,36%) pós-púberes.

Os valores médios e DP das variáveis pressóricas e parâmetros laboratoriais são apresentadas na Tabela 8, conforme o estado nutricional e presença ou não de asma. Foram encontradas diferenças entre as médias dos grupos para todas as variáveis ($p < 0,01$ e $< 0,05$), exceto Glicemia. As variáveis PAS e Insulinemia basal foram superiores no grupo com excesso de peso asmáticos em relação ao eutrófico asmático e controle e no excesso de peso não asmático em relação ao eutrófico asmático e controle ($p < 0,01$). O índice QUICKI foi menor no excesso de peso não asmático em relação ao excesso de peso asmático, eutrófico asmático e controle e no excesso de peso asmático em relação ao controle ($p < 0,01$). A variável PAD foi maior nos grupos excesso de peso asmático, excesso de peso não asmático e controle em relação ao eutrófico asmático ($p < 0,05$). O HDL-C foi menor no excesso de peso asmático em relação ao controle e no excesso de peso não asmático em relação ao eutrófico asmático e controle ($p < 0,01$). Os triglicerídeos apresentaram-se maior no excesso de peso asmático em relação ao controle e no excesso de peso não asmático em relação ao eutrófico asmático e controle ($p < 0,01$). O HOMA2-IR foi superior no excesso de peso não asmático em relação aos demais grupos, no excesso de peso asmático em relação ao eutrófico asmático e controle ($p < 0,01$).

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE GRUPOS, CONFORME ESTADO NUTRICIONAL E PRESENÇA OU NÃO DE ASMA

VARIÁVEIS	G1 (n=39)	G2 (n=115)	G3 (n=12)	G4 (n=40)	F ou H	p
PAS (mmHg) ^{Δ**}	107 ± 10,9 ^{BC}	107,9 ± 13,96 ^{DE}	95,58 ± 6,61 ^{BD}	97,6 ± 8,86 ^{CE}	26,96	0,000
PAD (mmHg) ^{Δ**}	69,5 ± 9,13 ^B	69,90 ± 10,69 ^D	58,33 ± 7,27 ^{BD^F}	66,9 ± 9,74 ^F	14,22	0,002
CT (mg/dL) ^{Δ*}	158,76 ± 31,58	168,86 ± 36,77	152,33 ± 39,01	157,64 ± 16,73	8,33	0,03
HDL-C (mg/dL) ^{Δ**}	47,5 ± 9,06 ^C	44,66 ± 9 ^{DE}	56,75 ± 13,20 ^D	60,2 ± 12,3 ^{CE}	48,69	0,000
LDL-C (mg/dL) ^{Δ*}	88,18 ± 21,35	98,83 ± 33,16	81,97 ± 36,78	83,37 ± 15,83	10,38	0,01
TG (mg/dL) ^{Δ**}	117,37 ± 71,40 ^C	121,81 ± 67,47 ^{DE}	68,08 ± 28,32 ^D	70,59 ± 30,15 ^{CE}	29,46	0,000
Glicemia (mg/dL)	87,84 ± 8,74	90,39 ± 7,94	85,67 ± 5,61	88,33 ± 6,68	1,20	0,31
Insulinemia (mU/mL) ^{Δ**}	12,24 ± 8,94 ^{BC}	17,42 ± 10,65 ^{DE}	4,49 ± 2,43 ^{BD}	5,73 ± 3,20 ^{CE}	56,19	0,000
HOMA2-IR ^{Δ**}	1,55 ± 1,12 ^{ABC}	2,19 ± 1,26 ^{ADE}	0,58 ± 0,31 ^{BD}	0,74 ± 0,41 ^{CE}	55,37	0,000
QUICKI ^{Δ**}	0,349 ± 0,04 ^{AC}	0,323 ± 0,02 ^{ADE}	0,398 ± 0,03 ^D	0,383 ± 0,04 ^{CE}	53,72	0,000

NOTA: Valores médios ± DP; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ^AVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^AInteração G1xG2 ^BG1xG3 ^CG1xG4 ^DG2xG3 ^EG2xG4 ^FG3xG4

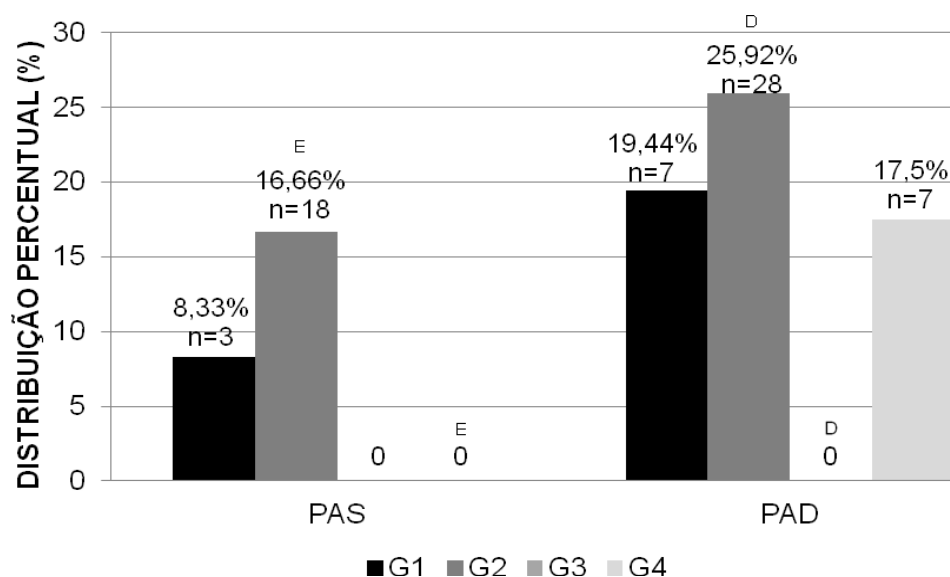
Os valores médios e DP das variáveis de aptidão cardiorrespiratória são apresentadas na Tabela 9, conforme o estado nutricional e presença ou não de asma. As FCrep, em bpm, e VO_{2máx}, em ml/kg/min, diferiram entre os grupos. A FCrep foi superior no grupo excesso de peso asmático em relação ao controle e no excesso de peso não asmático em relação ao controle ($p < 0,01$). O VO_{2máx} foi inferior no excesso de peso asmático em relação ao eutrófico asmático e controle e no excesso de peso não asmático em relação ao eutrófico asmático e controle ($p < 0,01$).

TABELA 9 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE GRUPOS, CONFORME ESTADO NUTRICIONAL E PRESENÇA OU NÃO DE ASMA

VARIÁVEIS	G1 (n=39)	G2 (n=115)	G3 (n=12)	G4 (n=40)	F ou H	p
FCrep (bpm)**	81,85 ± 11,17 ^C	82,06 ± 10,96 ^E	78,14 ± 12,44	74 ± 8,97 ^{CE}	4,70	0,003
VO _{2máx} (ml/kg/min)**	32,89 ± 5,39 ^{BC}	32,62 ± 6,12 ^{DE}	41,13 ± 8,34 ^{BD}	42,13 ± 7,32 ^{CE}	21,64	0,000

NOTA: Valores médios ± DP; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ^AVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^BG1xG3 ^CG1xG4 ^DG2xG3 ^EG2xG4

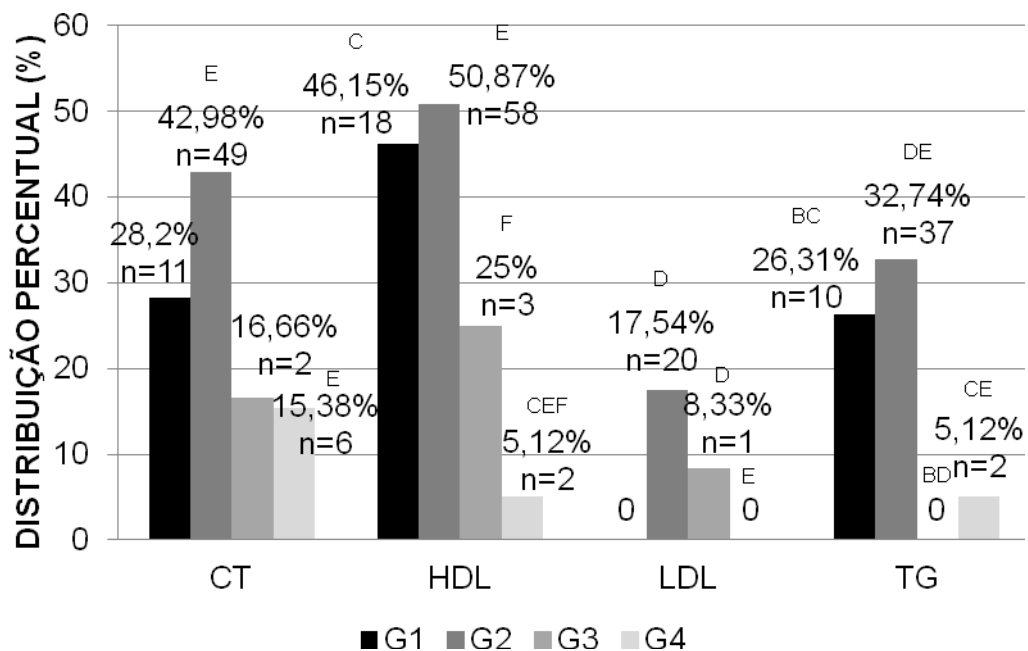
As frequências de PAS elevada foi maior no grupo excesso de peso não asmático em relação ao controle ($\chi^2 = 7,58$; $p = 0,005$) e de PAD elevada no grupo excesso de peso não asmático em relação ao eutrófico asmático, ($\chi^2 = 4,05$; $p = 0,04$) (FIGURA 2).



* $p < 0,05$ ^DInteraçãoG2xG3 ^EG2xG4

FIGURA 2 – DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL, POR GRUPO

A distribuição percentual das alterações dos parâmetros laboratoriais, por grupo, estão apresentadas na Figura 3. O CT elevado foi maior no grupo excesso de peso não asmático em relação ao controle ($\chi^2=9,61$; $p=0,001$). A frequência de HDL-C reduzido foi maior no excesso de peso asmático em relação ao controle ($\chi^2=17,21$; $p=0,000$), no excesso de peso não asmático em relação ao controle ($\chi^2=25,5$; $p=0,000$) e no eutrófico asmático em relação ao controle ($\chi^2=4,09$; $p=0,04$). O LDL-C elevado foi maior no grupo excesso de peso não asmático em relação ao excesso de peso asmático e controle ($\chi^2=7,87$; $p=0,005$). Os TG elevados foram maiores no excesso de peso asmático em relação ao eutrófico asmático ($\chi^2=3,94$; $p=0,04$) e ao controle ($\chi^2=6,56$; $p=0,01$); e o excesso de peso não asmático ao eutrófico asmático ($\chi^2=5,58$; $p=0,01$) e ao controle ($\chi^2=11,59$; $p=0,000$).

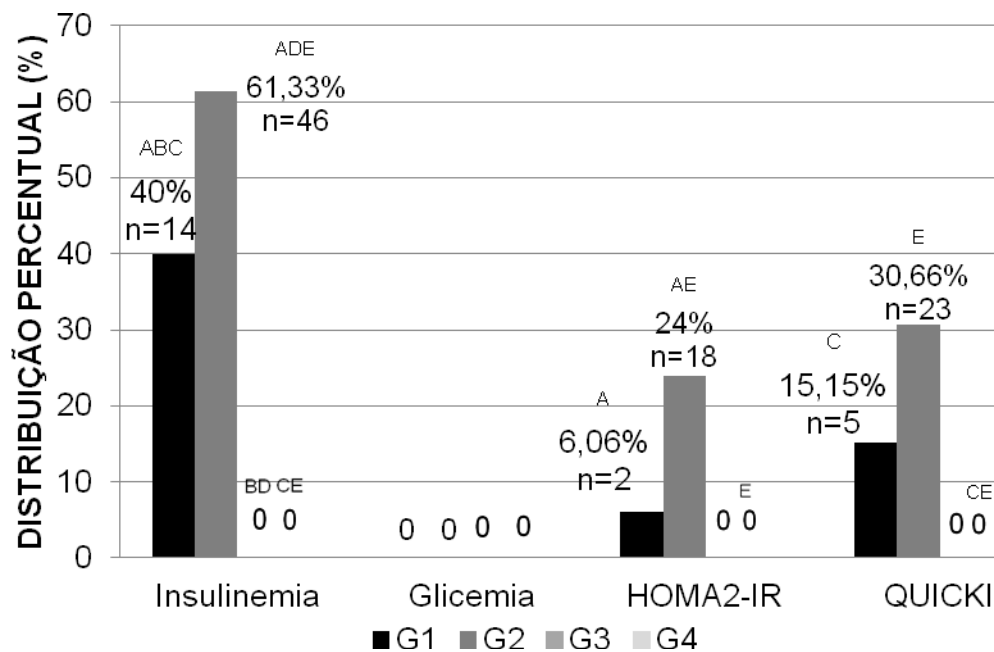


* $p < 0,05$ ^BInteração G1xG3 ^CG1xG4 ^DG2xG3 ^EG2xG4 ^FG3xG4

FIGURA 3 – DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS LABORATORIAIS, POR GRUPO.

A glicemia basal estava abaixo de 126 mg/dL em todos os integrantes dos quatro grupos. A insulinemia basal elevada foi maior no excesso de peso asmático em relação ao eutrófico asmático ($\chi^2=4,74$; $p=0,02$) e controle ($\chi^2=16,18$; $p=0,000$) e no excesso de peso não asmático em relação ao excesso de peso asmático

($\chi^2=4,38$; $p=0,03$), eutrófico asmático ($\chi^2=11$; $p=0,000$) e controle ($\chi^2=34,42$; $p=0,000$). O HOMA2-IR elevado foi maior no excesso de peso não asmático em relação ao excesso de peso asmático ($\chi^2=4,88$; $p=0,02$) e controle ($\chi^2=9,23$; $p=0,002$). A frequência do QUICKI reduzido foi maior no excesso de peso asmático em relação ao controle ($\chi^2=5,25$; $p=0,02$) e no excesso de peso não asmático ao controle ($\chi^2=12,50$; $p=0,000$) (FIGURA 4).



* $p < 0,05$ ^AInteração G1xG2 ^BG1xG3 ^CG1xG4 ^DG2xG3 ^EG2xG4

FIGURA 4 – DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS ALTERAÇÕES NA INSULINEMIA BASAL, HOMA2- IR E QUICKI, POR GRUPO.

As frequências do alelo *Arg16Gly* do gene do *ADRB2* estão apresentadas na Tabela 10. Foi encontrada diferença significativa na frequência do alelo *Arg16Gly* entre os grupos eutrófico asmático e controle ($\chi^2 = 5,4$ e $p = 0,02$). Foi observada tendência entre os grupos excesso de peso asmático e eutrófico asmático ($\chi^2 = 3,33$ e $p = 0,06$).

TABELA 10 – FREQUÊNCIA DO ALELO *ARG16GLY* DO GENE DO *ADRB2*

Alelos	G1	G2	G3	G4
Arg 16	26 (37,14%)	60 (39,47%)	12 (60%)	22 (31,42%)
Gly 16	44 (62,86%)	92 (60,53%)	8 (40%)	48 (68,57%)
Total	70 (100%)	152 (100%)	20 (100%)	70 (100%)

As frequências dos genótipos do alelo *Arg16Gly* do gene do *ADRB2* por grupo estão apresentadas na Tabela 11. Não foram encontradas diferenças entre as frequências dos genótipos do alelo *Arg16Gly*, por grupo.

TABELA 11 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO ALELO *ARG16GLY* DO GENE DO *ADRB2* POR GRUPO

Genótipos	G1	G2	G3	G4	X ²	p
Arg/Arg	6(17%)	17 (22%)	3 (30%)	4 (11%)	2,70	0,44
Arg/Gly	14 (40%)	26 (34%)	6 (60%)	14 (40%)	2,61	0,46
Gly/Gly	15 (43%)	33 (43%)	1 (10%)	17 (49%)	4,89	0,18
Total	35 (100%)	76 (100%)	10 (100%)	35 (100%)		

As frequências do alelo *Gln27Glu* do gene do *ADRB2* por grupo estão apresentadas a Tabela 12. Foi encontrada diferença significativa na frequência dos alelo *Gln27Glu* entre os grupos excesso de peso asmático e controle ($\chi^2 = 4,54$ e $p = 0,03$). Foi observada tendência entre os grupos excesso de peso asmático e excesso de peso não asmático ($\chi^2 = 3,81$ e $p = 0,05$).

TABELA 12 – FREQUÊNCIA DO ALELO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

Alelos	G1	G2	G3	G4
Gln 27	22 (50%)	98 (66,21%)	13 (65%)	41 (70,69%)
Glu 27	22 (50%)	50 (33,79%)	7 (35%)	17 (29,31%)
Total	44 (100%)	148 (100%)	20 (100%)	58 (100%)

As frequências dos genótipos do alelo *Gln27Glu* do gene do *ADRB2* por grupo estão apresentadas na Tabela 13. Não foram encontradas diferenças entre as frequências dos genótipos do alelo *Gln27Glu*, por grupo.

TABELA 13 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO ALELO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2* POR GRUPO

Genótipos	G1	G2	G3	G4	X ²	p
Gln/Gln	7 (32%)	39 (53%)	5 (50%)	18 (62%)	5,29	0,15
Gln/Glu	8 (36%)	20 (27%)	3 (30%)	5 (17%)	2,21	0,52
Glu/Glu	7 (32%)	15 (20%)	2 (20%)	6 (21%)	1,36	0,71
Total	22 (100%)	74 (100%)	10 (100%)	29 (100%)		

Quando separados em grupos sem (Arg Arg) e com (Arg Gly/Gly Gly) mutação *ARG16GLY* do gene do *ADRB2*, na comparação das médias e DP das variáveis antropométricas não foram encontradas diferenças significativas (TABELA 14).

TABELA 14 – COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO *ARG16GLY* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	p
Idade decimal	13,35 ± 1,61	13 ± 1,83	0,95	0,34
Peso (kg)	70,76 ± 19,51	68,60 ± 19,48	0,54	0,58
Estatura (cm) ^Δ	161,03 ± 9,89	147,43 ± 42,29	1,74	0,08
IMC (kg/m ²)	26,91 ± 5,89	26,86 ± 6,65	0,03	0,97
IMC escore-Z ^Δ	1,96 ± 1,47	2 ± 1,51	0,14	0,88
CA (cm)	91,11 ± 17,19	89,94 ± 16,93	0,33	0,73

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Não foram encontradas diferenças significativas na comparação das médias e DP das variáveis pressóricas e de parâmetros laboratoriais entre grupos sem e com mutação *ARG16GLY* do gene do *ADRB2* (TABELA 15).

TABELA 15 - COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO *ARG16GLY* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	p
PAS (mmHg) ^Δ	108,34 ± 13,08	104,20 ± 12,49	1,87	0,06
PAD (mmHg) ^Δ	70,68 ± 11,51	68,34 ± 10,27	1,09	0,27
CT (mg/dL) ^Δ	167,32 ± 36,39	161,79 ± 29,31	0,37	0,70
HDL-C (mg/dL) ^Δ	47,55 ± 9,73	49,95 ± 12,43	-0,51	0,60
LDL-C (mg/dL) ^Δ	95,34 ± 31,42	88,69 ± 26,20	0,70	0,48
TG (mg/dL) ^Δ	115,20 ± 78,23	105,34 ± 61,36	0,11	0,91
Glicemia (mg/dL)	88,80 ± 7,10	88,25 ± 7,96	0,31	0,74
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	12,29 ± 9,20	12,92 ± 9,97	-0,37	0,70
HOMA2-IR ^Δ	1,57 ± 1,16	1,63 ± 1,21	-0,39	0,69
QUICKI ^Δ	0,348 ± 0,04	0,346 ± 0,04	0,39	0,69

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Não foram encontradas diferenças significativas na comparação das médias e DP das variáveis de aptidão cardiorrespiratória entre grupos sem e com mutação *ARG16GLY* do gene do *ADRB2* (TABELA 15).

TABELA 16 - COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO *ARG16GLY* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	p
FCrep (bpm)	79,88 ± 9,18	80,15 ± 12,17	-0,10	0,91
VO _{2máx} (ml/kg/min)	36,46 ± 7,81	35,16 ± 7,91	0,68	0,49

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01

Quando separados em grupos sem (Gln Gln) e com (Gln Glu/Glu Glu) mutação *GLN27GLU* do gene do *ADRB2*, na comparação das médias e DP das variáveis antropométricas não foram encontradas diferenças significativas (TABELA 17).

TABELA 17 – COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	p
Idade decimal	13,16 ± 2,02	13,29 ± 1,64	-0,42	0,67
Peso (kg)	64,81 ± 19,37	71,63 ± 22,31	-1,91	0,05
Estatura (cm) ^Δ	151,74 ± 33,15	148,43 ± 45,50	1,33	0,18
IMC (kg/m ²)	25,50 ± 6,38	27,10 ± 7,48	-1,34	0,18
IMC score-Z ^Δ	1,69 ± 1,57	1,98 ± 1,64	0,86	0,38
CA (cm)	86,96 ± 17,44	92,38 ± 19,12	-1,76	0,08

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Na comparação das médias e DP das variáveis pressóricas e de parâmetros laboratoriais entre grupos sem e com mutação *GLN27GLU* do gene do *ADRB2* foi encontrada diferença para a variável CT (p<0,05), em que o grupo sem mutação apresentou maior valor médio em relação ao grupo com a mutação (TABELA 18).

TABELA 18 - COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	p
PAS (mmHg) ^Δ	104,81 ± 13,06	105,02 ± 13,99	0,12	0,90
PAD (mmHg) ^Δ	70,62 ± 10,59	66,98 ± 10,76	-1,45	0,14
CT (mg/dL) ^{Δ*}	169,23 ± 34,93	158,48 ± 31,51	-1,99	0,04
HDL-C (mg/dL) ^Δ	50,63 ± 11,99	49,79 ± 12,58	-0,10	0,91
LDL-C (mg/dL) ^Δ	95,39 ± 33,67	88,20 ± 30,95	-1,40	0,16
TG (mg/dL) ^Δ	108,67 ± 71,94	102,53 ± 60,71	0,03	0,97
Glicemia (mg/dL)	87,72 ± 7,76	87,65 ± 6,76	0,05	0,95
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	11,85 ± 10,72	12,46 ± 7,94	1,08	0,27
HOMA2-IR ^Δ	1,50 ± 1,29	1,58 ± 0,98	1,11	0,26
QUICKI ^Δ	0,358 ± 0,05	0,343 ± 0,04	-1,03	0,30

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Não foram encontradas diferenças significativas na comparação das médias e DP das variáveis de aptidão cardiorrespiratória entre grupos sem e com mutação *GLN27GLU* do gene do *ADRB2* (TABELA 19).

TABELA 19 - COMPARAÇÃO DAS MEDIAS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ENTRE GRUPOS SEM E COM MUTAÇÃO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	p
FCrep (bpm)	77,76 ± 10,38	81,32 ± 10,93	-1,73	0,08
VO _{2máx} (ml/kg/min)	35,86 ± 7,22	37,34 ± 6,55	-1,03	0,30

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01

Os valores médios e DP das características antropométricas, conforme grupo e genótipo (*Arg16Gly*) são apresentadas na Tabela 20. Não foram encontradas diferenças significativas entre os indivíduos usuais e portadores dos variantes genéticos dentro dos grupos para nenhuma variável.

TABELA 20 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO ARG16GLY DO GENE DO ADRB2

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	p
	G1			
Peso (kg)	77,31 ± 17,43	72,93 ± 16,66	0,58	0,56
Estatura (cm)	160,65 ± 11,48	158 ± 8,54	0,65	0,52
IMC (kg/m ²)	29,58 ± 2,91	28,95 ± 4,60	0,32	0,75
IMC escore-Z ^Δ	2,84 ± 0,51	2,56 ± 0,69	1,01	0,31
CA (cm)	98,33 ± 8,82	94,8 ± 14,25	0,58	0,57
G2				
Peso (kg)	77,17 ± 16,20	78,62 ± 15,60	-0,32	0,75
Estatura (cm)	160,85 ± 8,91	159,26 ± 10,30	0,58	0,57
IMC (kg/m ²)	29,42 ± 4,26	30,59 ± 4,92	-0,86	0,39
IMC escore-Z ^Δ	2,60 ± 0,65	2,92 ± 0,87	-0,91	0,36
CA (cm)	98,11 ± 12,99	99,76 ± 10,52	-0,54	0,59
G3				
Peso (kg)	50,96 ± 8,88	55,28 ± 7,07	-0,83	0,43
Estatura (cm)	164,66 ± 8,75	163,53 ± 6,65	0,23	0,83
IMC (kg/m ²)	18,73 ± 1,55	20,70 ± 2,64	-1,18	0,27
IMC escore-Z ^Δ	-0,59 ± 0,50	0,41 ± 0,69	-1,82	0,06
CA (cm)	67,2 ± 4,82	72,58 ± 5,95	-1,37	0,21
G4				
Peso (kg)	50,12 ± 20,46	46,99 ± 8,38	0,58	0,56
Estatura (cm)	159,67 ± 15,33	158,67 ± 10,5	0,21	0,83
IMC (kg/m ²)	19,01 ± 4,42	18,57 ± 1,86	0,37	0,71
IMC escore-Z ^Δ	-0,15 ± 1,29	-0,15 ± 0,67	0,13	0,90
CA (cm)	68,47 ± 13,29	67,85 ± 4,87	0,19	0,85

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Na Tabela 21, estão apresentados os valores médios e DP das variáveis pressóricas e lipídicas, conforme grupo e genótipo (*Arg16Gly*). Dentro do grupo excesso de peso asmático, o HDL-C foi menor (p=0,03) entre os indivíduos portadores dos variantes genéticos em comparação aos usuais. Foram observadas tendências dentro do excesso de peso asmático e excesso de peso não asmático para valores de LDL-C e PAS, respectivamente, superiores nos indivíduos usuais (p=0,06 e p= 0,07). Para as demais variáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

TABELA 21 - VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E LIPÍDICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO ARG16GLY DO GENE DO ADRB2

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	Z	p
	G1			
PAS (mmHg)	109 ± 5,72	106,38 ± 12,40	1,28	0,20
PAD (mmHg)	72,83 ± 5,67	69,42 ± 10,12	0,89	0,37
CT (mg/dL)	179,50 ± 40,06	155,03 ± 28,56	1,69	0,09
HDL-C (mg/dL)*	53,33 ± 2,16	45,79 ± 9,67	2,08	0,03
LDL-C (mg/dL)	99,53 ± 20,72	83,21 ± 21,48	1,82	0,06
TG (mg/dL)	133,50 ± 114,76	117,14 ± 65,87	-0,34	0,73
G2				
PAS (mmHg)	112,68 ± 13,90	105,87 ± 14,02	1,81	0,07
PAD (mmHg)	72,87 ± 11,19	68,84 ± 10,56	1,26	0,21
CT (mg/dL)	164,6 ± 31,86	168,33 ± 31,84	-0,58	0,56
HDL-C (mg/dL)	42,14 ± 6,50	46,12 ± 9,44	-1,32	0,19
LDL-C (mg/dL)	94,27 ± 31,72	95,55 ± 28,46	-0,35	0,73
TG (mg/dL)	128,41 ± 76,21	113,94 ± 62,85	0,50	0,62
G3				
PAS (mmHg)	94 ± 6,92	96,14 ± 7,90	-0,46	0,65
PAD (mmHg)	53,66 ± 3,21	59,57 ± 7,18	-0,91	0,36
CT (mg/dL)	171,66 ± 75,10	154,14 ± 16,95	-0,11	0,91
HDL-C (mg/dL)	48,33 ± 15,94	59 ± 13,56	-0,68	0,49
LDL-C (mg/dL)	107,73 ± 63,97	80,45 ± 20,10	0,23	0,82
TG (mg/dL)	78 ± 33,04	73,42 ± 25,45	0,00	1,00
G4				
PAS (mmHg)	100,75 ± 12,73	98,32 ± 7,73	0,67	0,50
PAD (mmHg)	71,5 ± 15,02	66,54 ± 9,06	1,14	0,25
CT (mg/dL)	156 ± 15,12	157,93 ± 18,23	0,19	0,85
HDL-C (mg/dL)	57,25 ± 11,44	60,53 ± 13,26	-0,35	0,73
LDL-C (mg/dL)	83,55 ± 19,39	83,14 ± 16,66	0,03	0,98
TG (mg/dL)	76 ± 14,02	70,20 ± 32,77	0,97	0,33

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01; Nenhuma variável apresentou distribuição normal

Na Tabela 22, estão apresentados os valores médios e DP dos parâmetros metabólicos, conforme grupo e genótipo (*Arg16Gly*). No grupo eutrófico asmático a Glicemia foi maior (p=0,02) nos indivíduos usuais, por outro lado, no controle essa variável foi maior (p=0,01) nos indivíduos com mutação genética. Para as demais variáveis não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

TABELA 22 – PARÂMETROS METABÓLICOS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO ARG16GL Y DO GENE DO ADRB2

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	p
G1				
Glicemia (mg/dL)	87,66 ± 8,18	88,28 ± 8,52	-0,16	0,87
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	7,40 ± 3,89	13,90 ± 9,76	-1,59	0,11
HOMA2-IR ^Δ	0,95 ± 0,5	1,76 ± 1,22	-1,53	0,13
QUICKI ^Δ	0,369 ± 0,04	0,343 ± 0,05	1,41	0,16
G2				
Glicemia (mg/dL)	90,91 ± 6,02	88,94 ± 7,61	0,84	0,40
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	17,54 ± 9,73	16,75 ± 10,32	0,28	0,78
HOMA2-IR ^Δ	2,23 ± 1,23	2,11 ± 1,22	0,30	0,76
QUICKI ^Δ	0,322 ± 0,03	0,324 ± 0,03	-0,35	0,73
G3				
Glicemia (mg/dL)*	92,33 ± 6,42	83,42 ± 3,69	2,85	0,02
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	5,53 ± 2,68	4,32 ± 2,40	0,18	0,86
HOMA2-IR ^Δ	0,72 ± 0,34	0,55 ± 0,30	0,18	0,86
QUICKI ^Δ	0,377 ± 0,03	0,402 ± 0,03	-0,18	0,86
G4				
Glicemia (mg/dL)*	81,5 ± 5,25	89,03 ± 5,69	-2,50	0,01
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	6,23 ± 4,96	5,87 ± 3,11	0,07	0,94
HOMA2-IR ^Δ	0,79 ± 0,64	0,76 ± 0,40	-0,14	0,89
QUICKI ^Δ	0,391 ± 0,06	0,380 ± 0,03	0,35	0,73

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Para as variáveis de aptidão cardiorrespiratória, foi encontrada diferença estatisticamente significativa para VO_{2máx} no grupo eutrófico asmático. Os indivíduos usuais apresentaram maior valor da variável em comparação aos indivíduos portadores de variante genética (p=0,02), para o genótipo *Arg16Gly*. Não foram encontradas diferenças significativas para VO_{2máx} e FC_{rep} nos demais grupos e genótipos (TABELA 23).

TABELA 23 - VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO ARG16GLY DO GENE DO ADRB2

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t	p
G1				
VO _{2máx} (ml.kg.min)	32,36 ± 2,99	32,62 ± 5,04	-0,11	0,91
FCrep (bpm)	87,4 ± 6,98	82,23 ± 11,73	0,94	0,35
G2				
VO _{2máx} (ml.kg.min)	34,62 ± 4,33	32,34 ± 6,87	1,00	0,32
FCrep (bpm)	78,68 ± 10,12	82,38 ± 12,49	-1,08	0,28
G3				
VO _{2máx} (ml.kg.min)*	50,1 ± 10,44	37,60 ± 4,89	2,69	0,02
FCrep (bpm)	78,66 ± 6,11	73 ± 17,05	0,54	0,62
G4				
VO _{2máx} (ml.kg.min)	35,80 ± 7,76	42,06 ± 7,50	-1,37	0,18
FCrep (bpm)	75 ± 1,73	74,11 ± 9,71	0,16	0,88

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01

Para o genótipo *Gln27Glu*, dentro de cada grupo, os valores médios e DP das características antropométricas são apresentados na Tabela 24. No grupo excesso de peso asmático foram observadas diferenças para as variáveis Peso (p=0,04) e Estatura (p=0,01), ambas maiores nos indivíduos portadores do variante genético. Nos demais grupos nenhuma variável apresentou diferenças significativas.

TABELA 24 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	p
G1				
Peso (kg)*	62,85 ± 9,37	78,17 ± 17,20	-2,19	0,04
Estatura (cm)*	152,81 ± 8,47	163,29 ± 8,57	-2,68	0,01
IMC (kg/m ²)	26,86 ± 3,07	29,06 ± 4,58	-1,15	0,26
IMC escore-Z ^Δ	2,13 ± 0,47	2,47 ± 0,68	-1,06	0,29
CA (cm)	87,11 ± 11,48	97,3 ± 14,13	-1,66	0,11
G2				
Peso (kg)	75,51 ± 18,05	83,47 ± 18,97	-1,76	0,08
Estatura (cm)	157,99 ± 10,37	161,79 ± 10,01	-1,60	0,11
IMC (kg/m ²)	29,73 ± 4,38	31,49 ± 6,52	-1,32	0,19
IMC escore-Z ^Δ	2,76 ± 0,64	3,04 ± 0,98	-1,08	0,28
CA (cm)	97,85 ± 12,42	103,23 ± 14,18	-1,74	0,09
G3				
Peso (kg)	56,2 ± 10,87	54,58 ± 8,39	0,26	0,80
Estatura (cm)	165,27 ± 9,33	166,91 ± 5,90	-0,33	0,75
IMC (kg/m ²)	20,46 ± 2,65	19,58 ± 2,86	0,50	0,63
IMC escore-Z ^Δ	0,12 ± 0,78	-0,07 ± 0,78	0,42	0,68
CA (cm)	71,3 ± 6,28	71,34 ± 7,92	-0,01	0,99
G4				
Peso (kg)	45,22 ± 8,08	46,80 ± 10,01	-0,46	0,65
Estatura (cm)	159,06 ± 11,25	157,36 ± 9,62	0,41	0,68
IMC (kg/m ²)	17,72 ± 1,51	18,68 ± 2,44	-1,32	0,20
IMC escore-Z ^Δ	-0,43 ± 0,72	-0,24 ± 0,66	-0,70	0,49
CA (cm)	65,94 ± 4,57	68,12 ± 5,42	-1,12	0,27

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Na Tabela 25, estão apresentados os valores médios e DP das variáveis pressóricas e lipídicas, conforme grupo e genótipo (*Gln27Glu*). No grupo excesso de peso não asmático, o CT (p=0,03) e LDL-C (p=0,02) foram superiores entre indivíduos usuais.

TABELA 25 - VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E LIPÍDICAS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	Z	p
	G1			
PAS (mmHg)	106,85 ± 5,27	109,69 ± 11,49	-0,32	0,75
PAD (mmHg)	69,42 ± 5,96	69,76 ± 8,66	-0,16	0,87
CT (mg/dL)	168,33 ± 33,03	160,86 ± 34,23	0,54	0,59
HDL-C (mg/dL)	55,71 ± 7,08	45,8 ± 10,19	1,94	0,05
LDL-C (mg/dL)	77,04 ± 29,69	90,94 ± 25,30	-1,06	0,29
TG (mg/dL)	95,57 ± 64,46	117,4 ± 68,14	-1,02	0,31
G2				
PAS (mmHg)	108,27 ± 15,13	108,96 ± 13,97	-0,35	0,73
PAD (mmHg)	72,08 ± 11,77	69,09 ± 9,59	0,95	0,34
CT (mg/dL)*	176,05 ± 38,99	159,68 ± 35,04	2,13	0,03
HDL-C (mg/dL)	43,69 ± 7,13	46,09 ± 11,28	-1,04	0,30
LDL-C (mg/dL)*	107,07 ± 34,90	89,80 ± 37,52	2,32	0,02
TG (mg/dL)	131,6 ± 72,57	113,45 ± 67,33	1,27	0,20
G3				
PAS (mmHg)	96,2 ± 9,60	96,2 ± 4,38	-0,10	0,92
PAD (mmHg)	58,6 ± 9,58	58 ± 6,89	-0,63	0,53
CT (mg/dL)	161,2 ± 56,01	137,6 ± 19,26	0,21	0,83
HDL-C (mg/dL)	59,6 ± 8,01	59,2 ± 17,59	0,31	0,75
LDL-C (mg/dL)	91,08 ± 53,26	65,56 ± 9,25	0,63	0,53
TG (mg/dL)	52,6 ± 17,21	64,2 ± 20,21	-1,04	0,30
G4				
PAS (mmHg)	98,05 ± 8,12	96,90 ± 11,49	0,22	0,82
PAD (mmHg)	69,94 ± 7,39	65,63 ± 12,73	0,45	0,65
CT (mg/dL)	157,17 ± 12,15	159,54 ± 19,02	-0,42	0,67
HDL-C (mg/dL)	62,76 ± 12,12	60,18 ± 9,81	0,49	0,62
LDL-C (mg/dL)	80,89 ± 13,90	85,92 ± 15,39	-1,01	0,31
TG (mg/dL)	65,5 ± 34,36	67,18 ± 24,97	-0,32	0,75

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01; Nenhuma variável apresentou distribuição normal

Na Tabela 26, estão apresentados os valores médios e DP dos parâmetros metabólicos, conforme grupo e genótipo (*Gln27Glu*). Dentro do grupo excesso de peso asmático, a Insulinemia basal e o HOMA2-IR foram maiores entre os indivíduos portadores dos variantes genéticos em comparação aos usuais, apresentando valores de p=0,01 e 0,008, respectivamente. O índice de QUICKI foi estatisticamente maior entre os integrantes usuais em comparação aos com mutação genética

($p=0,007$). No grupo controle a Glicemia também foi maior entre indivíduos usuais ($p=0,03$).

TABELA 26 – PARÂMETROS METABÓLICOS DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	p
	G1			
Glicemia (mg/dL)	81,85 ± 7,98	87,07 ± 6,38	-1,60	0,13
Insulinemia (mU/mL) ^{Δ*}	5,12 ± 3,07	13,87 ± 8,33	-2,54	0,01
HOMA2-IR ^{Δ**}	0,65 ± 0,39	1,75 ± 1	-2,62	0,008
QUICKI ^{Δ**}	0,398 ± 0,04	0,336 ± 0,03	2,69	0,007
G2				
Glicemia (mg/dL)	89,37 ± 7,23	89,86 ± 6,81	-0,28	0,78
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	19,72 ± 11,27	14,7 ± 7,37	1,80	0,07
HOMA2-IR ^Δ	2,47 ± 1,32	1,87 ± 0,92	1,81	0,07
QUICKI ^Δ	0,316 ± 0,03	0,328 ± 0,02	-1,84	0,07
G3				
Glicemia (mg/dL)	84,8 ± 7,42	86,6 ± 5,41	-0,44	0,67
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	3,02 ± 0,92	4,25 ± 3,18	0,00	1,00
HOMA2-IR ^Δ	0,38 ± 0,11	0,55 ± 0,42	-0,23	0,82
QUICKI ^Δ	0,418 ± 0,02	0,403 ± 0,06	0,23	0,82
G4				
Glicemia (mg/dL) [*]	89,29 ± 6,59	84 ± 5,65	2,19	0,03
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	5,82 ± 3,20	4,52 ± 2,04	0,63	0,53
HOMA2-IR ^Δ	0,75 ± 0,42	0,58 ± 0,26	0,56	0,57
QUICKI ^Δ	0,384 ± 0,04	0,393 ± 0,03	-0,63	0,53

NOTA: Valores médios ± DP; * $p<0,05$ e ** $p<0,01$ ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

Para as variáveis de aptidão cardiorrespiratória, foi encontrada diferença para $VO_{2máx}$ no grupo excesso de peso asmático. Os indivíduos portadores de variante genética apresentaram maior valor da variável em comparação aos indivíduos usuais ($p=0,01$), para o genótipo *Gln27Glu*. No grupo excesso de peso não asmático, para essa mesma variável foi observada tendência para valor superior entre portadores ($p=0,07$). No grupo eutrófico asmático, a FCrep apresentou-se maior entre os integrantes com mutação genética em comparação ao usuais ($p=0,03$). Não foram encontradas diferenças significativas para as variáveis nos demais grupos e genótipos (TABELA 27).

TABELA 27 - VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DENTRO DE CADA GRUPO POR GENÓTIPO DO SÍTIO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2*

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t	p
	G1			
VO _{2máx} (ml.kg.min)*	30,82 ± 4,44	37,04 ± 4,63	-2,72	0,01
FCrep (bpm)	80 ± 14,20	80,84 ± 9,45	-0,16	0,87
G2				
VO _{2máx} (ml.kg.min)	32,02 ± 3,65	34,72 ± 5,28	-1,86	0,07
FCrep (bpm)	81 ± 8,86	82,37 ± 12,06	-0,51	0,61
G3				
VO _{2máx} (ml.kg.min)	40,29 ± 5,75	42,74 ± 13,43	-0,37	0,72
FCrep (bpm)*	66,33 ± 6,65	88 ± 5,65	-3,74	0,03
G4				
VO _{2máx} (ml.kg.min)	41,99 ± 7,04	39,77 ± 5,69	0,87	0,39
FCrep (bpm)	71,73 ± 8,10	74,50 ± 6,68	-0,74	0,47

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01

As variáveis PAS e TG foram superiores no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao grupo eutrófico com variante genético (G21); e no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação ao grupo eutrófico com variante genético (G21) (p<0,01). A PAD foi maior no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) e em relação ao grupo eutrófico com variante genético (G21) (p<0,05). O HDL-C foi menor no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao grupo eutrófico com variante genético (G21); e no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação ao grupo eutrófico com variante genético (G21) (p<0,01). A Insulinemia Basal e o HOMA2-IR foram superiores no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao grupo eutrófico com variante genético (G21); no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) ao grupo eutrófico sem variante genético (G20) e ao grupo eutrófico com variante genético (G21) (p<0,01). Para a variável QUICKI, o grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) foi menor em relação ao grupo eutrófico sem variante genético (G20) e ao grupo eutrófico com variante genético (G21); e menor no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação aos grupos eutrófico sem (G20) e com (G21) variante genético (p<0,01) (TABELA 28).

TABELA 28 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICAS, POR ESTADO NUTRICIONAL (ARG16GLY)

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO		EUTRÓFICO		F ou H	p
	Arg Arg (G10)	Arg Gly Gly Gly (G11)	Arg Arg (G20)	Arg Gly Gly Gly (G21)		
PAS (mmHg) ^{Δ**}	111,68 ± 12,19 ^C	106,89 ± 13,20 ^E	97,85 ± 10,49	97,85 ± 7,60 ^{CE}	24,74	0,000
PAD (mmHg) ^{Δ*}	72,86 ±9,85 ^C	69,76 ± 10,44	63,85 ± 14,39	65 ± 9,11 ^C	9,52	0,02
CT (mg/dL) ^Δ	168,85 ± 34,04	163,56 ± 32,83	162,71 ± 45,43	157,44 ± 17,64	1,23	0,74
HDL-C (mg/dL) ^{Δ**}	45,50 ± 7,60 ^{CE}	45,73 ± 9,25 ^C	53,42 ±13,15	60,60 ±13,15 ^{CE}	36,95	0,000
LDL-C (mg/dL) ^Δ	95,85 ± 28,42	91,28 ±28,96	93,91 ± 41,46	82,57 ± 16,86	3,63	0,30
TG (mg/dL) ^{Δ**}	130,11 ± 87,39 ^C	119,84 ± 65,09 ^E	76,85 ±21,52	70,48 ±30,81 ^{CE}	21,79	0,000
Glicemia (mg/dL)	89,83 ± 6,75	88,51 ± 8,65	86,14 ± 7,81	87,62 ± 6,02	0,51	0,67
Insulinemia (mU/mL) ^{Δ**}	14,55 ± 9,57 ^C	16,04 ± 1,16 ^{DE}	5,88 ± 3,59 ^D	5,67 ± 3,04 ^{CE}	42,30	0,000
HOMA2-IR ^{**}	1,85 ± 1,20 ^C	2,02 ± 1,24 ^{DE}	0,75 ± 0,46 ^D	0,73 ± 0,39 ^{CE}	12,04	0,000
QUICKI ^{**}	0,33 ± 0,04 ^{BC}	0,33 ± 0,03 ^{DE}	0,38 ± 0,04 ^{BD}	0,38 ± 0,03 ^{CE}	15,31	0,000

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^B Interação G10x20 ^C G10xG21 ^D G11xG20 ^E G11xG21

Para genótipos do alelo *Arg16Gly*, o $VO_{2máx}$ foi menor no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao eutrófico com variante genético (G21); no excesso de peso com variante genético (G11) em relação ao eutrófico sem variante (G20) e ao eutrófico com variante (G21) (p<0,01). A FCrep foi maior no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação ao eutrófico com variante genético (G21) (TABELA 29).

TABELA 29 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICAS, POR ESTADO NUTRICIONAL (ARG16GLY)

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO		EUTRÓFICO		F	p
	Arg Arg (G10)	Arg Gly Gly Gly (G11)	Arg Arg (G20)	Arg Gly Gly Gly (G21)		
VO ₂ máx (ml.kg.min)**	33,86 ± 3,97 ^C	31,96 ± 6,23 ^{DE}	42,95 ± 11,36 ^D	41,21 ± 7,24 ^{CE}	18,64	0,000
FCrep (bpm)**	80,76 ± 10,05	82,30 ± 12,11 ^E	76,83 ± 4,49	74 ± 10,25 ^E	4,09	0,008

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^CInteração G10xG21 ^DG11xG20 ^EG11xG21

Foram encontradas diferenças para todos os grupos e genótipos ($p < 0,01$ e $< 0,05$), exceto para Glicemia. As variáveis PAS, Triglicerídeos, Insulinemia basal e HOMA2-IR foram superiores no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao grupo eutrófico sem variante genético (G20) e ao grupo eutrófico com variante genético (G21); e no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação aos grupos eutrófico sem (G20) e com (G21) variante genético. A PAD foi maior significativamente no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao eutrófico com variante genético (G21); e no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação a esse mesmo grupo. O CT e o LDL-C apresentaram-se maiores no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao eutrófico com variante genético (G21). O HDL-C e QUICKI foram menores no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao grupo eutrófico sem variante genético (G20) e ao grupo eutrófico com variante genético (G21); e no grupo com excesso de peso com variante genético (G11) em relação aos grupos eutrófico sem (G20) e com (G21) variante genético (TABELA 30).

TABELA 30 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICAS, POR ESTADO NUTRICIONAL (*GLN27GLU*)

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO		EUTRÓFICO		F ou H	p
	Gln Gln (G10)	Gln Glu Glu Glu (G11)	Gln Gln (G20)	Gln Glu Glu Glu (G21)		
PAS (mmHg) ^{Δ**}	108,35 ±13,76 ^{BC}	109,37 ±13,05 ^{DE}	98,16 ± 8,46 ^{BD}	94,57 ±10,32 ^{CE}	26,86	0,000
PAD (mmHg) ^{Δ*}	72,02 ± 11,11 ^C	69,60 ± 9,20 ^E	68 ± 9,20	60,70 ±11,82 ^{CE}	11,02	0,01
CT (mg/dL) ^{Δ*}	174,44 ± 37,29 ^C	160,97 ± 34,12	158,09 ± 26,70	152,05 ± 23,04 ^C	9,67	0,02
HDL-C (mg/dL) ^{Δ**}	45,41 ±8,13 ^{BC}	46,16 ±10,65 ^{DE}	62,04 ±11,23 ^{BD}	59,36 ±12,49 ^{CE}	39,81	0,000
LDL-C (mg/dL) ^{Δ*}	101,77 ± 35,48 ^C	91,89 ± 34,35	83,20 ± 26,58	78,88 ± 17,42 ^C	9,90	0,01
TG (mg/dL) ^{Δ**}	130,75 ±75,54 ^{BC}	115,81 ±65,84 ^{DE}	62,42 ±31,24 ^{BD}	67,16 ±22,44 ^{CE}	28,23	0,000
Glicemia (mg/dL)	87,45 ± 8,23	89,06 ± 6,80	88,27 ± 6,88	84,31 ± 5,50	2,01	0,11
Insulinemia (mU/mL) ^{Δ**}	16,19 ±11,73 ^{BC}	14,41 ±7,61 ^{DE}	5,23 ± 3,08 ^{BD}	4,46 ± 2,09 ^{CE}	34,04	0,000
HOMA2-IR ^{**}	2,03 ± 1,40 ^{BC}	1,83 ± 0,94 ^{DE}	0,68 ± 0,40 ^{BD}	0,57 ± 0,27 ^{CE}	10,78	0,000
QUICKI ^{**}	0,33 ± 0,05 ^{BC}	0,33 ± 0,03 ^{DE}	0,39 ± 0,04 ^{BD}	0,39 ± 0,03 ^{CE}	13,71	0,000

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^B Interação G10x20 ^CG10xG21 ^DG11xG20 ^EG11xG21

Para genótipos do alelo *Gln27Glu*, o $VO_{2máx}$ foi menor no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao eutrófico sem variante (G20) e ao eutrófico com variante genético (G21); e menor no grupo excesso de peso com variante genético (G11) em relação ao eutrófico sem variante (G20) ($p<0,01$). A FCrep foi maior no grupo com excesso de peso sem variante genético (G10) em relação ao eutrófico sem variante genético (G20); e maior no excesso de peso com variante genético (G11) em relação ao eutrófico sem variante (G20) (TABELA 31).

TABELA 31 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE VARIANTES GENÉTICOS, POR ESTADO NUTRICIONAL (*GLN27GLU*)

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO			EUTRÓFICO		F	p
	Gln Gln (G10)	Gln Glu Glu (G11)	Gln Gln (G20)	Gln Glu Glu (G21)			
VO ₂ máx (ml.kg.min)**	31,51 ± 3,75 ^{BC}	35,68 ± 5,07 ^D	41,60 ± 6,68 ^{BD}	40,56 ± 7,98 ^C	16,07	0,000	
FCrep (bpm)**	81,28 ± 9,80 ^B	81,93 ± 11,25 ^D	70,83 ± 7,97 ^{BD}	77,87 8,69	5,74	0,001	

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01^B Interação G10x20^CG10xG21^DG11xG20

A Tabela 32 apresenta as variáveis antropométricas de acordo com a presença ou não de asma e variantes genéticas, para genótipos do alelo *Arg16Gly*. Não foram encontradas diferenças significativas para todos os grupos e genótipos.

TABELA 32 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (*ARG16GLY*)

VARIÁVEIS	ASMÁTICOS		NÃO ASMÁTICOS		F ou H	p
	Arg Arg (G10)	Arg Gly Gly Gly (G11)	Arg Arg (G20)	Arg Gly Gly Gly (G21)		
Peso (kg)	68,53 ± 19,57	69,50 ±16,75	71,53 ± 24,67	61,28 ± 19,34	1,87	0,13
IMC (kg/m ²)	25,96 ±5,94	27,34 ±5,39	26,21 ±7,62	24,05 ± 6,6	2,10	0,10
IMC escore-Z ^Δ	1,69 ± 1,78	2,14 ± 1,10	1,57 ± 1,72	1,28 ±1,67	6	0,11
CA (cm)	87,95 ±17,22	90,48 ±15,75	88,57 ±21,61	82,93 ± 17,19	1,53	0,20

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Para genótipos do alelo *Arg16Gly* não foram encontradas diferenças significativas para todos os grupos e genótipos quanto as variáveis pressóricas e de parâmetros laboratoriais, de acordo com a presença ou não de asma e variantes genéticas (TABELA 33).

TABELA 33 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (ARG16GLY)

VARIÁVEIS	ASMÁTICOS		NÃO ASMÁTICOS		F ou H	p
	Arg Arg (G10)	Arg Gly Gly Gly (G11)	Arg Arg (G20)	Arg Gly Gly Gly (G21)		
PAS (mmHg) ^Δ	104 ± 9,42	104,21 ± 12,25	108,22 ± 17,61	102,45 ± 12,35	1,83	0,60
PAD (mmHg) ^Δ	66,44 ± 10,70	67,33 ± 10,32	73,33 ± 14,94	68,4' ± 9,70	2,05	0,56
CT (mg/dL) ^Δ	176,88 ± 49,28	153,38 ± 27,50	153,8 ± 26,74	159,63 ± 25,28	4,77	0,18
HDL-C (mg/dL)	51,66 ± 8,52	48,36 ± 11,60	47,90 ± 10,91	54,18 ± 13,47	1,96	0,12
LDL-C (mg/dL)	102,26 ± 36,17	83,20 ± 20,88	85,70 ± 24,97	88,37 ± 23,34	1,55	0,20
TG (mg/dL) ^Δ	115 ± 96,30	108,40 ± 62,25	115,4 ± 73,37	85,12 ± 41,75	3,87	0,27
Glicemia (mg/dL)	89,22 ± 7,59	87,31 ± 8	85,25 ± 6,06	90,17 ± 6,54	1,91	1,31
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	6,70 ± 3,41	12,53 ± 9,67	16,56 ± 10,96	10,05 ± 6,82	5,74	0,12
HOMA2-IR ^Δ	0,86 ± 0,43	1,59 ± 0,43	2,10 ± 1,39	1,29 ± 0,85	5,36	0,14
QUICKI ^Δ	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,05	0,33 ± 0,05	0,35 ± 0,04	4,76	0,19

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Não foram encontradas diferenças para todos os grupos e genótipos quanto as variáveis de aptidão cardiorrespiratória, de acordo com a presença ou não de asma e variantes genéticas, para genótipos do alelo *Arg16Gly* (TABELA 34).

TABELA 34 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (ARG16GLY)

VARIÁVEIS	ASMÁTICO		NÃO ASMÁTICOS		F	p
	Arg Arg (G10)	Arg Gly Gly Gly (G11)	Arg Arg (G20)	Arg Gly Gly Gly (G21)		
VO ₂ máx (ml.kg.min)	39,01 ± 10,98	33,86 ± 5,38	36,24 ± 5,08	38,36 ± 7,76	2,54	0,06
FCrep (bpm)	84,12 ± 7,67	81,27 ± 12,32	79,25 ± 5,72	77,22 ± 12	1,32	0,26

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01

^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

A Tabela 35 apresenta as variáveis antropométricas de acordo com a presença ou não de asma e variantes genéticas, para genótipos do alelo *Gln27Glu*.

Foram encontradas diferenças para as variáveis IMC e CA ($p < 0,05$). Ambas foram menores no grupo não asmático sem variante genético (G20) em relação ao grupo não asmáticos com variante genético (G21).

TABELA 35 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (*GLN27GLU*)

VARIÁVEIS	ASMÁTICOS		NÃO ASMÁTICOS		F ou H	p
	Gln Gln (G10)	Gln Glu Glu Glu (G11)	Gln Gln (G20)	Gln Glu Glu Glu (G21)		
Peso (kg)	60,08 ± 10,13	72,27 ± 18,51	59,47 ± 19,89	68,23 ± 21,16	2,42	0,07
IMC (kg/m ²)	24,19 ± 4,30	26,69 ± 5,91	23,01 ± 6,65	26,48 ± 7,09	2,10	0,10
IMC escore-Z ^{Δ*}	1,29 ± 1,19	1,84 ± 1,32	0,89 ± 1,62 ^F	1,87 ± 1,76 ^F	8,20	0,04
CA (cm)*	80,52 ± 12,35	90,81 ± 17,12	79,71 ± 17,14 ^A	90,18 ± 18,03 ^A	3,01	0,03

NOTA: Valores médios ± DP; * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^FInteração G20xG21

A Glicemia apresentou-se maior no grupo não asmático sem variante genético (G20) em relação ao grupo asmático sem variante (G10) ($p < 0,05$), contudo nenhum indivíduo apresentou alteração dessa variável. Para as variáveis Insulinemia basal e HOMA2-IR o grupo asmático sem variante genético (G10) apresentou menor valor em relação aos demais grupos ($p < 0,05$ e $p < 0,01$). O QUICKI foi maior no grupo asmático sem variante genético (G10) em relação aos demais grupos ($p < 0,01$) (TABELA 36).

TABELA 36 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (*GLN27GLU*)

VARIÁVEIS	ASMÁTICO			NÃO ASMÁTICO			F ou H	p
	Gln Gln (G10)	Gln Glu Glu (G11)	Gln Gln (G20)	Gln Glu Glu (G21)				
PAS (mmHg) ^Δ	102,41 ± 8,87	105,94 ± 11,67	102,06 ± 13,04	104,43 ± 15,01	1,04	0,79		
PAD (mmHg) ^Δ	64,91 ± 9,15	66,50 ± 9,67	71,36 ± 9,48	68,06 ± 11,41	3,81	0,28		
CT (mg/dL) ^Δ	159,83 ± 44,51	155,05 ± 32,38	162,78 ± 21,86	155,10 ± 28,19	2	0,57		
HDL-C (mg/dL)	57,33 ± 7,40	49,15 ± 13,31	55,09 ± 13,04	51,43 ± 12,47	1,60	0,19		
LDL-C (mg/dL)	85,69 ± 39,57	84,26 ± 24,76	90,51 ± 21,95	85,94 ± 24,82	0,29	0,83		
TG (mg/dL) ^Δ	77,66 ± 53,51	104,1 ± 63,77	85,38 ± 44,42	93,60 ± 55,76	3,49	0,32		
Glicemia (mg/dL)*	83,08 ± 7,56 ^B	87,73 ± 6,75	89,75 ± 7,05 ^B	88,25 ± 6,64	2,70	0,04		
Insulinemia (mU/mL) ^{Δ*}	4,36 ± 2,65 ^{ABC}	12,59 ± 8,46 ^A	11,65 ± 8,37 ^B	11,26 ± 7,74 ^C	11,27	0,01		
HOMA2-IR ^{Δ**}	0,55 ± 0,34 ^{ABC}	1,59 ± 1,03 ^A	1,48 ± 1,04 ^B	1,44 ± 0,97 ^C	12,01	0,007		
QUICKI ^{Δ**}	0,40 ± 0,04 ^{ABC}	0,34 ± 0,04 ^A	0,35 ± 0,05 ^B	0,34 ± 0,03 ^C	12,11	0,007		

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal ^A Interação G10xG11 ^BG10x20 ^CG10xG21

Não foram encontradas diferenças para todos os grupos e genótipos, quando analisadas as variáveis de aptidão cardiorrespiratória, de acordo com a presença ou não de asma e variantes genéticas, para genótipos do alelo *Gln27Glu* (TABELA 37).

TABELA 37 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE ASMA E VARIANTES GENÉTICOS (*GLN27GLU*)

VARIÁVEIS	ASMÁTICO			NÃO ASMÁTICOS			F	p
	Gln Gln (G10)	Gln Glu Glu (G11)	Gln Gln (G20)	Gln Glu Glu (G21)				
VO ₂ máx (ml.kg.min)	35,13 ± 6,89	38,47 ± 7,63	37,78 ± 7,44	37,38 ± 5,85	0,54	0,65		
FCrep (bpm)	75,90 ± 13,70	81,80 ± 9,22	74,60 ± 9,77	80,36 ± 12,49	1,93	0,13		

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01

A Tabela 38 apresenta a comparação das médias e DP das variáveis pressóricas e parâmetros laboratoriais de acordo com a aptidão física, para genótipos do alelo *Arg16Gly*. Em indivíduos com aptidão física adequada a PAD foi maior nos portadores de variantes genéticas em relação aos usuais (p=0,01). Em

indivíduos com aptidão física inadequada a PAS foi maior nos usuais em relação aos portadores de variantes genéticas ($p=0,03$).

TABELA 38 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM APTIDÃO FÍSICA (ARG16GLY)

VARIÁVEIS	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	p
	APTIDÃO FÍSICA ADEQUADA			
PAS (mmHg) ^Δ	91,25 ± 6,31	99,11 ± 2,97	-1,44	0,14
PAD (mmHg) ^{Δ*}	55 ± 5,09	65,61 ± 2,40	-2,38	0,01
CT (mg/dL) ^Δ	137,75 ± 15,18	148,55 ± 7,16	-1,31	0,18
HDL-C (mg/dL) ^Δ	41,75 ± 6,15	53,16 ± 2,90	-1,95	0,05
LDL-C (mg/dL) ^Δ	68,25 ± 12,44	80,46 ± 5,86	-1,78	0,07
TG (mg/dL) ^Δ	138,50 ± 32	74,77 ± 15,08	1,91	0,05
Glicemia (mg/dL)	86 ± 3,98	90,38 ± 1,87	-1,14	0,26
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	8,80 ± 5,15	9,06 ± 2,30	0,05	0,95
HOMA2-IR ^Δ	1,12 ± 0,64	1,17 ± 0,28	-0,05	0,95
QUICKI ^Δ	0,348 ± 0,02	0,349 ± 0,01	0,41	0,67
APTIDÃO FÍSICA INADEQUADA				
PAS (mmHg) ^{Δ*}	110 ± 3,06	104,89 ± 1,33	2,08	0,03
PAD (mmHg) ^Δ	72,23 ± 2,47	69,05 ± 1,08	1,18	0,23
CT (mg/dL) ^Δ	176,52 ± 7,36	160,69 ± 3,22	1,43	0,15
HDL-C (mg/dL) ^Δ	49,47 ± 2,98	50,41 ± 1,30	0,14	0,88
LDL-C (mg/dL) ^Δ	102,14 ± 6,03	88,15 ± 2,63	1,49	0,13
TG (mg/dL) ^Δ	124,58 ± 15,52	105,34 ± 6,82	0,70	0,48
Glicemia (mg/dL)	89,17 ± 1,93	88,07 ± 0,84	0,50	0,61
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	12,21 ± 2,23	12,90 ± 1,01	-0,35	0,72
HOMA2-IR ^Δ	1,55 ± 0,27	1,63 ± 0,12	-0,37	0,70
QUICKI ^Δ	0,353 ± 0,01	0,347 ± 0,00	0,24	0,80

NOTA: Valores médios ± DP; * $p<0,05$ e ** $p<0,01$ ^Δ Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Para genótipos do alelo *Gln27Glu*, em indivíduos com aptidão física adequada o LDL-C foi maior nos usuais em relação aos portadores de variantes genéticas ($p=0,02$) (TABELA 39).

TABELA 39 – COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS E DP DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DE ACORDO COM APTIDÃO FÍSICA (GLN27GLU)

VARIÁVEIS	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	p
APTIDÃO FÍSICA ADEQUADA				
PAS (mmHg) ^Δ	95,72 ± 3,81	97,57 ± 4,77	0,10	0,91
PAD (mmHg) ^Δ	66,81 ± 2,91	60,85 ± 3,65	1,50	0,13
CT (mg/dL) ^Δ	154,36 ± 8,93	138,28 ± 11,19	1,40	0,15
HDL-C (mg/dL) ^Δ	57,63 ± 3,71	45,71 ± 4,66	1,30	0,19
LDL-C (mg/dL) ^{Δ*}	82 ± 7,75	71,77 ± 9,71	2,21	0,02
TG (mg/dL) ^Δ	73,90 ± 19,38	103,71 ± 24,30	-0,65	0,51
Glicemia (mg/dL)	91,45 ± 2,15	85,14 ± 2,70	1,65	0,11
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	7,35 ± 3,41	10,76 ± 4,31	-0,67	0,49
HOMA2-IR ^Δ	0,96 ± 0,41	1,35 ± 0,52	-0,67	0,49
QUICKI ^Δ	0,357 ± 0,01	0,349 ± 0,02	0,67	0,49
APTIDÃO FÍSICA INADEQUADA				
PAS (mmHg) ^Δ	105,77 ± 1,99	106,56 ± 2,07	-0,02	0,98
PAD (mmHg) ^Δ	71,95 ± 1,52	68,29 ± 1,58	1,15	0,24
CT (mg/dL) ^Δ	160,62 ± 4,68	157,67 ± 4,87	0,37	0,70
HDL-C (mg/dL) ^Δ	51,41 ± 1,94	52,62 ± 2,02	-0,71	0,47
LDL-C (mg/dL) ^Δ	89,32 ± 4,06	84,42 ± 4,22	0,75	0,45
TG (mg/dL) ^Δ	99,40 ± 10,16	103,24 ± 10,57	-0,72	0,46
Glicemia (mg/dL)	86,37 ± 1,13	87,29 ± 1,17	-0,55	0,58
Insulinemia (mU/mL) ^Δ	12,97 ± 1,58	12,20 ± 1,73	-0,33	0,73
HOMA2-IR ^Δ	1,63 ± 0,19	1,55 ± 0,21	-0,35	0,72
QUICKI ^Δ	0,357 ± 0,00	0,346 ± 0,00	0,35	0,72

NOTA: Valores médios ± DP; *p<0,05 e **p<0,01 ^ΔVariáveis que não apresentaram distribuição normal

A Tabela 40 mostra os dados da análise de regressão múltipla escalonada, que teve como variável dependente o IMC score-Z e como variáveis independentes o sexo, os genótipos *Arg16Gly* e *Gln27Glu*, $VO_{2máx}$, estágio puberal, FCrep, PAS, PAD, CT, HDL-C, LDL-C, TRI, HOMA2-IR e QUICKI. O modelo de regressão múltipla indicou correlação inversa entre o IMC score-Z, o índice QUICKI, $VO_{2máx}$ e HDL-C (p<0,05). Houve tendências de correlação entre a variável dependente e as variáveis *Gln27Glu* e estágio puberal (p=0,05).

TABELA 40 – ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA ESCALONADA, CONSIDERANDO-SE O IMC ESCORE-Z COMO VARIÁVEL DEPENDENTE (Y)

Y ± DP = 1,40 ± 1,63		Intercepto ± EP = 15,05 ± 3,66	
VARIÁVEIS INDEPENDENTES	BETA ± EP	t	p
QUICKI**	-22,76 ± 6,62	-3,43	0,001
VO _{2máx} **	-0,09 ± 0,02	-4,19	0,000
Sexo	-0,46 ± 0,41	-1,13	0,26
<i>Gln27Glu</i>	0,61 ± 0,30	1,99	0,05
Estágio Puberal	-0,55 ± 0,28	-1,96	0,05
HDL-C**	-0,02 ± 0,01	-2,06	0,04
HOMA2-IR	-0,56 ± 0,33	-1,70	0,09
PAS	0,01 ± 0,01	1,22	0,22

NOTA: EP = erro padrão; DP = desvio padrão

5 DISCUSSÃO

As prevalências de obesidade e asma têm apresentado grande impacto sobre a saúde pública, sendo sugerido por muitos estudos a relação entre as doenças, porém a natureza dessa associação ainda não foi bem elucidada (DELGADO, BARRANCO & QUIRCE, 2008). Tem sido relatado que a predisposição genética possui influência sobre o desenvolvimento da obesidade (GRAFF *et al.*, 2011; SELASSIE *et al.*, 2011) e da asma (DEWAN *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2010; MATHIAS *et al.*, 2010; MUNTHE-KAAS *et al.*, 2010; SUN *et al.*, 2010; THOMSEN *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2010). Dentre os estudos de associações de polimorfismos, inclui-se o gene *ADRB2*, porém o impacto da variação genética nos aminoácidos 16 e 27 ainda apresentam resultados contraditórios para explicar o fenótipo das doenças (EISENACH & WITTEWER, 2010; MASUO & LAMBERT, 2011). A aptidão física também é determinada por fatores genéticos (PAHKALA *et al.*, 2011) e a participação em programas de exercício físico é uma das estratégias para a redução de gordura corporal (MELBY, 2003) e da melhora dos sintomas da asma (WILLIAMS *et al.*, 2008).

Vários trabalhos tem abordado a associação entre os polimorfismos dos genes *Arg16Gly* e *Gln27Glu* com o fenótipo da obesidade ou asma, isoladamente, contudo nenhum relatou os polimorfismos em crianças e adolescentes asmáticos com excesso de peso. A contribuição da aptidão física na prevenção de comorbidades em quem apresenta os polimorfismos não está esclarecida. Neste sentido, a presente pesquisa buscou comparar a frequência dos alelos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene do receptor β 2-adrenérgico em crianças e adolescentes com excesso de peso asmáticos e não asmáticos e comparar as condições metabólicas em crianças e adolescentes portadoras das mutações com aptidão física adequada e inadequada.

Neste estudo, devido à característica da divisão de grupos, os indivíduos com excesso de peso apresentaram médias mais elevadas das variáveis antropométricas, pressóricas, de parâmetros laboratoriais e de aptidão cardiorrespiratória do que os eutróficos, com excessão do HDL-C, índice QUICKI e FCrep que apresentaram médias reduzidas. Apesar da variável idade ter

apresentado diferença entre grupos, o estágio puberal foi semelhante, demonstrando a homogeneidade da amostra em relação à maturação sexual.

O sedentarismo é fator de risco para o desenvolvimento da obesidade e do agravamento das condições clínicas metabólicas da asma (SHORE & JOHNSTON, 2005). A aptidão cardiorrespiratória, indicada pelas variáveis FCrep e $VO_{2m\acute{a}x}$, avalia a aptidão física. Estudos prévios encontraram menor $VO_{2m\acute{a}x}$ nos indivíduos obesos em relação aos não obesos (KREKOUKIA *et al.*, 2007; RESALAND *et al.*, 2008; SILVA, 2011). O mesmo resultado foi encontrado nesta pesquisa. A preferência de crianças e adolescentes com excesso de peso por menor participação em atividades físicas moderadas e/ou intensas pode explicar os baixos valores de $VO_{2m\acute{a}x}$.

5.1 PROPORÇÃO DAS VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E METABÓLICAS

A prevalência de hipertensão na população infantil está relacionada ao aumento do IMC (SOROF *et al.*, 2004). Estudo realizado em Curitiba encontrou maior prevalência de hipertensão arterial em adolescentes obesos em comparação aos seus pares eutróficos (LEITE, 2005), no entanto não encontrou prevalência de hipertensão diastólica em não obesos. Neste estudo resultado semelhante foi encontrado, a frequência de PAS e PAD elevadas foram maiores nos indivíduos com excesso de peso em relação aos eutróficos, independente da presença ou não de asma, porém a prevalência de PAD elevada também foi encontrada no grupo controle.

A obesidade é considerada fator de risco para a ocorrência de dislipidemias em crianças e adolescentes, sendo demonstrado que concentrações reduzidas de HDL-C e elevadas de TG presentes na corrente sanguínea estão associadas a doenças cardiovasculares (RIQUE *et al.*, 2002). Pesquisas encontraram maior prevalência de dislipidemias em população com excesso de peso em relação aos eutróficos (WEI LAI *et al.*, 2001; LEITE, 2005; PERICHART-PERERA *et al.*, 2007). Tem sido pesquisada a relação entre asma e hipercolesterolemia, devido a alta prevalência encontrada dessas duas condições. Elevadas concentrações de LDL-C e reduzidas de HDL-C demonstram promover inflamação vascular e aterosclerose e que o HDL-C parece possuir propriedades antiinflamatórias, conferindo efeito

protetor para asma (YIALLOUROS *et al.*, 2012). Neste estudo os indivíduos com excesso de peso apresentaram maior frequência de CT, LDL-C, TG elevados e de HDL-C reduzido. Foi encontrada maior frequência de concentração reduzida de HDL-C em indivíduos eutróficos asmáticos em relação aos eutróficos não asmáticos, sugerindo que indivíduos com asma parecem apresentar condição de sedentarismo.

Os pontos de corte para insulinemia basal, HOMA2-IR e QUICKI em população pediátrica ainda não apresentam consenso (TEN & MACLAREN, 2004). Pesquisa realizada em Curitiba-PR não encontrou casos de hiperinsulinemia, resistência insulínica e sensibilidade insulínica entre indivíduos eutróficos (SILVA, 2011). Outro estudo encontrou que obesos apresentaram maior frequência de níveis de insulinemia basal e HOMA2-IR elevados e de QUICKI reduzido em comparação aos grupos eutróficos (LEITE, 2005). Neste estudo, indivíduos com excesso de peso também apresentaram maior frequência de insulinemia basal e HOMA2-IR elevados e de QUICKI reduzido em relação aos eutróficos, demonstrando que o excesso de peso é fator de risco para o desenvolvimento de DM2, tendo em vista que a resistência à insulina está presente nessa população.

5.2 FREQUÊNCIA DO POLIMORFISMO NOS ALELOS *ARG16GLY* E *GLN27GLU* DO RECEPTOR B2-ADRENÉGICO

As frequências dos polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* para população em geral foram descritas na literatura, sendo encontradas frequências para presença dos alelos Gly16 de 60,4% e Gln27 52,7% (LIGGETT, 2000). Em crianças e adolescentes obesos foram encontradas frequências para Gly16 de 59% e Gln27 de 62% (TAFEL *et al.*, 2004). Em estudo recente, a frequência da presença do alelo Gly16 em crianças e adolescentes asmáticos foi de 55% e do Gln27 de 83% (ISAZA *et al.*, 2012). Neste estudo os resultados são semelhantes aos descritos anteriormente, independente da caracterização do grupo, com maiores frequências para os alelos Gly16 e Gln27, com exceção do grupo com excesso de peso asmáticos, que apresentou 50% para Gln27, e do grupo eutrófico asmático, com 60% para Arg16. Foi observada diferença nas frequências de *Arg16Gly* entre os grupos eutrófico asmático e controle ($p=0,02$), sugerindo que a presença do alelo

Arg16 pode estar associado a ocorrência de asma. Foi observada tendência entre os grupos excesso de peso asmático e grupo eutrófico asmático ($p=0,06$), sugerindo que a presença do alelo Gly16 pode estar relacionada ao desenvolvimento do excesso de peso em indivíduos asmáticos. Para as frequências de *Gln27Glu* foi encontrada diferença entre os grupos excesso de peso asmático e controle ($p=0,03$), sugerindo que o alelo Glu27 pode estar relacionado ao excesso de peso. Tendência entre os grupos excesso de peso asmático e excesso de peso não asmático ($p=0,05$) foi encontrada, sugerindo que o alelo Glu27 pode estar envolvido no desenvolvimento da asma em indivíduos com excesso de peso.

5.3 VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, PRESSÓRICAS, METABÓLICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA EM INDIVÍDUOS USUAIS E PORTADORES DOS VARIANTES GENÉTICOS DO *ADRB2*

Fatores genéticos têm sido demonstrados como contribuintes para o desenvolvimento de obesidade durante a infância, contudo o papel de genes específicos e a interação entre eles no ganho de peso ainda é complexo e em grande parte desconhecido (ELLSWORTH *et al.*, 2005). Estudo recente encontrou associação entre polimorfismo no *Arg16Gly* com obesidade em meninas adolescentes, apresentando que portadoras do genótipo Gly/Gly possuem menor probabilidade de obesidade em comparação as com genótipos Arg/Gly ou Arg/Arg ($p=0,006$) e que meninas com genótipo Gly/Gly possuem IMC menor em comparação aquelas com genótipo Arg/Arg ($p=0,049$), mas maior em comparação ao genótipo Arg/Gly ($p=0,062$) (CHOU *et al.*, 2012). Em outro estudo, resultado semelhante foi encontrado em participantes do sexo feminino, portadoras do genótipo Arg/Arg possuem maior IMC em comparação as com genótipo Gly/Gly (ELLSWORTH *et al.*, 2002). Resultados diferentes foram encontrados em participantes do sexo masculino, aqueles com genótipo Gly/Gly apresentaram aumento no IMC do período da infância a idade adulta jovem (ELLSWORTH *et al.*, 2005). Neste estudo não foram realizadas divisões entre gêneros, devido ao pequeno número da amostra, contudo, nenhum outro avaliou grupos de indivíduos com excesso de peso e asma. Quando separados por genótipo, usuais *versus* portadores de mutação *Arg16Gly* do *ADRB2*, não foram encontradas diferenças para

as variáveis antropométricas. Quando separados por grupos e genótipo (usual *versus* portadores de variantes genéticos), não foram encontradas diferenças nas variáveis antropométricas para *Arg16Gly*.

Para polimorfismos no *Gln27Glu*, estudos não encontraram associações com obesidade (CHOU *et al.*, 2012; TAFEL *et al.*, 2004). Pesquisa mostrou que meninas afro americanas portadoras de genótipo Glu/Glu possuem maior média de CA do que seus pares sem o alelo, relação não observada entre meninos (PODOLSKY *et al.*, 2007). Ochoa e colaboradores (2006) não encontraram associação entre polimorfismos no *Gln27Glu* com obesidade em meninos, contudo, em meninas portadoras do alelo Glu, houve maior risco. Nesta pesquisa, quando separados por genótipo, usuais *versus* portadores de mutação *Gln27Glu* do *ADRB2*, não foram encontradas diferenças para as variáveis antropométricas. Quando separados por grupos e genótipo, foram observadas diferenças para as variáveis peso e estatura entre os genótipos nos indivíduos com excesso de peso e asmáticos, cujos portadores de variantes genéticos apresentaram peso e estatura superiores aos indivíduos usuais.

Há evidências de que variantes genéticos dos adrenorreceptores possuem papel na fisiopatologia da hipertensão arterial (ATALA, 2006), mas os resultados sobre as relações entre polimorfismos do gene do *ADRB2* ainda são discordantes (MASUO, 2010). Estudo encontrou associação do polimorfismo *Arg16Gly* com hipertensão arterial em adolescentes obesos, apresentando que portadores do genótipo Gly/Gly possuem menor probabilidade de hipertensão do que portadores de Arg/Gly ou Arg/Arg ($p=0,005$) (CHOU *et al.*, 2012). Não foram encontrados outros estudos que associem os polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* com pressão arterial em crianças e adolescentes. Nesta pesquisa, não foram encontradas evidências de que as variáveis pressóricas sejam diferentes entre os polimorfismos analisados.

Receptores adrenérgicos possuem importante papel na regulação da lipólise e dispêndio de energia, assim é possível que polimorfismos nesses genes contribuam com o surgimento de alterações metabólicas (LIMA *et al.*, 2007). Pesquisa brasileira com crianças obesas não encontrou diferenças nas variáveis metabólicas (glicemia, CT, LDL-C, HDL-C, TG, leptina, insulina, área de glicose e insulina e HOMA-IR) entre haplótipos para polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* (SILVA, 2007). Neste estudo, quando separados por genótipo, usuais *versus*

portadores de mutação *Arg16Gly* do *ADRB2*, não foram encontradas diferenças para as variáveis de parâmetros laboratoriais. Quando separados por grupos e genótipo, para *Arg16Gly* foram observados que em indivíduos com excesso de peso e asmáticos o HDL-C apresentou-se menor nos indivíduos portadores de variantes genéticas; que em indivíduos eutróficos com asma a glicemia foi maior entre usuais; e que em indivíduos eutróficos sem asma a glicemia foi maior entre portadores de variantes, porém os valores médios das variáveis encontram-se dentro da normalidade. Quando separados por genótipo, usuais *versus* portadores de mutação *Gln27Glu* do *ADRB2*, o grupo usual apresentou maior valor médio de CT em relação ao grupo portador de mutação. Quando separados por grupos e genótipo, para *Gln27Glu*, foram encontrados que no grupo com excesso de peso e asma o HOMA2-IR foi maior e o QUICKI menor entre portadores de variantes genéticas; no grupo com excesso de peso sem asma o LDL-C apresentou média maior nos indivíduos usuais e o CT apresentou-se alterado nesses mesmos indivíduos; e que no grupo eutrófico sem asma a glicemia foi maior nos usuais, porém com valores normais. Quando separados por estado nutricional, de acordo com presença ou não de variantes genéticas, tanto para *Arg16Gly* e *Gln27Glu*, foram encontradas diferenças somente entre os estados nutricionais, sobrepondo o excesso de peso ao fator genético. Não foram encontrados outros estudos que associem os polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* com alterações metabólicas em crianças e adolescentes.

Nenhum estudo prévio relacionou polimorfismos no receptor $\beta 2$ adrenérgico com variáveis de aptidão cardiorrespiratória em crianças e adolescentes. Neste estudo, quando separados por grupos e genótipo (*Arg16Gly*), foi observado que em indivíduos eutróficos com asma o $VO_{2m\acute{a}x}$ é inadequado entre os portadores de variantes genéticas em comparação aos seus pares usuais.

Esta pesquisa inova ao comparar variantes genéticas, quanto às variáveis antropométricas, pressóricas, de parâmetros laboratoriais e aptidão cardiorrespiratória em grupos de crianças e adolescentes asmáticos e não asmáticos. Quando separados de acordo com a presença ou não de asma e de variantes genéticas (*Arg16Gly*), não foram encontradas diferenças para variáveis antropométricas, por outro lado, para *Gln27Glu*, o IMC score-Z e a CA foram maiores em indivíduos não asmáticos portadores de variante genético em

comparação aos não asmáticos sem variante ($p=0,04$ e $0,03$, respectivamente). Uma possível explicação para esse resultado é o número elevado de indivíduos com excesso de peso no grupo não asmático, prejudicando a análise quanto a presença ou não do polimorfismo *ADRB2*. As variáveis pressóricas e parâmetros laboratoriais não apresentaram diferenças para *Arg16Gly*, por outro lado, para *Gln27Glu*, a insulinemia basal e HOMA2-IR no grupo asmático foram maiores em portadores de variantes genéticas em comparação aos seus pares usuais ($p=0,01$ e $0,007$, respectivamente) e o índice QUICKI foi menor nos portadores de variantes genéticas em comparação aos pares usuais ($p=0,007$). Apesar de os valores não apresentarem significados clínicos, devido ao pequeno tempo de exposição das crianças e adolescentes, esses resultados podem vir a se tornar problema futuro, indicando predisposição genética para alterações metabólicas.

5.4 APTIDÃO FÍSICA EM INDIVÍDUOS USUAIS E PORTADORES VARIANTES GENÉTICOS DO *ADRB2*

O sedentarismo atinge parcela significativa da população, que apesar do conhecimento sobre os efeitos benéficos da prática regular de atividades físicas, permanece inativa ou não pratica atividade suficiente para promover mudanças no organismo (FECHIO, 2004). As consequências dessa prática reduzida, ou sua ausência, estão associadas à incidência de risco superior para o desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares, por meio da redução dos níveis de HDL-C e aumento dos níveis de TG e LDL-C (GUEDES & GUEDES, 2003). A aptidão física possui fatores genéticos (PAHKALA *et al.*, 2011), mas não está esclarecido sua contribuição sobre a prevenção de comorbidades pressóricas e metabólicas em indivíduos que apresentam polimorfismos. Estudo que avaliou as influências do polimorfismo *Gln27Glu* e da atividade física sobre variáveis antropométricas encontraram que a atividade física pode contrabalancear o efeito de predisposição genética para aumento do peso corporal, gordura corporal e presença de obesidade, sendo observado que indivíduos portadores do genótipo Gln/Glu podem se beneficiar da atividade física para reduzir o peso (MEIRHAEGHE *et al.*, 1999).

Neste estudo, indivíduos com aptidão física adequada e portadores de variantes genéticas *Arg16Gly* apresentaram valor médio maior de PAD em comparação aos seus pares usuais, sugerindo que mesmo sob condições adequadas de aptidão física o polimorfismo genético parece influenciar no aumento da PAD, entretanto este achado necessita ser melhor investigado. Entre indivíduos com aptidão física inadequada a PAS foi maior nos usuais em comparação com portadores de variantes genéticas (*Arg16Gly*). Indivíduos usuais com aptidão física inadequada apresentaram maior valor médio de LDL-C em comparação aos seus pares portadores de variantes genéticas *Gln27Glu*. Possivelmente estes resultados conflitantes representam a contribuição dos hábitos de vida (excesso de peso e inatividade física) nesta faixa etária, sendo que as alterações relacionadas ao genótipo podem estar associadas ao tempo de exposição. Pela falta de estudos comparativos em população infanto-juvenil e em adultos, sugerem-se novos estudos que avaliem as alterações de variáveis pressóricas e do perfil lipídico em relação ao nível de aptidão física e polimorfismos no gene do *ADRB2*.

Estudo realizado em Curitiba-PR com crianças e adolescentes, encontrou associação inversa do IMC score-Z com HDL-C, $VO_{2máx}$ e QUICKI (SILVA, 2011). Outro estudo também apresentou relação inversa entre o IMC score-Z e $VO_{2MÁX}$ (NORMAN *et al.*, 2005). Níveis reduzidos de HDL-C e QUICKI são mais prevalentes em crianças e adolescentes obesos em relação aos não-obesos (LEITE, 2005), o mesmo é observado com o $VO_{2MÁX}$, sendo observado menor aptidão cardiorrespiratória em obesos (KREKOUKIA *et al.*, 2007; RESALAND *et al.*, 2008). Nesta pesquisa, observou-se que o IMC score-Z está associado inversamente com $VO_{2MÁX}$, QUICKI, e HDL-C, corroborando com estudos prévios. Foi encontrado neste estudo tendência de associação positiva entre IMC score-Z e *Gln27Glu*, sugerindo que a presença do alelo é um fator de risco para o aumento do IMC score-Z.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo, a hipótese de que crianças e adolescentes com excesso de peso apresentam maiores proporções de alterações das variáveis pressóricas e metabólicas foi confirmada, exceto para glicemia que não apresentou alteração em nenhum grupo, provavelmente devido ao menor tempo de exposição, por se tratar de população infanto-juvenil.

A hipótese de que crianças e adolescentes asmáticos com excesso de peso têm maior frequência dos alelos variantes do gene *ADRB2* foi confirmada parcialmente. Foram encontradas diferenças nas frequências de *Arg16Gly* entre os grupos eutrófico asmático e controle e de *Gln27Glu* entre os grupos excesso de peso asmático e controle. Tendência de diferença nas frequências de *Arg16Gly* foi observada entre os grupos excesso de peso asmático e eutrófico asmático e de *Gln27Glu* entre os grupos excesso de peso asmático e excesso de peso não asmático.

A hipótese de que portadores dos variantes genéticos apresentam maiores alterações dos indicadores de excesso de peso, nas variáveis pressóricas, metabólicas e de aptidão cardiorrespiratória em relação ao grupo usual foi confirmada parcialmente. Quando analisados os grupos pela presença ou ausência da mutação *Gln27Glu*, o CT foi maior em usuais em relação aos portadores de variantes genéticos. Quanto as variáveis de parâmetros laboratoriais, quando analisadas por estado nutricional (excesso de peso *versus* eutrófico), de acordo com presença ou não de variantes genéticos, para ambos *Arg16Gly* e *Gln27Glu*, são diferentes entre os estados nutricionais, sobrepondo o excesso de peso ao fator genético.

Nesta pesquisa, não foram encontradas evidências de que as variáveis pressóricas são diferentes entre os polimorfismos analisados. Em indivíduos com excesso de peso e asmáticos o HDL-C foi menor nos portadores de variantes genéticas para o genótipo *Arg16Gly*. No grupo com excesso de peso sem asma o CT apresentou-se alterado nos indivíduos usuais para o genótipo *Gln27Glu*. Para o genótipo *Arg16Gly*, o $VO_{2máx}$ dos indivíduos eutróficos com asma é inadequado entre os portadores de variantes genéticas, em comparação aos seus pares usuais. O

IMC escore-Z e CA foram maiores em não asmáticos portadores de variante genética, para genótipo *Gln27Glu*, em comparação aos não asmáticos sem variante.

Sugere-se que mesmo sob condições adequadas de aptidão física o polimorfismo genético parece influenciar no aumento da PAD, confirmando parcialmente a hipótese de que indivíduos portadores de variantes genéticas apresentarão piores condições metabólicas em relação ao grupo usual, quando classificados conforme a aptidão física.

Este estudo é inovador na caracterização dos grupos e nas variáveis avaliadas, destacando que o IMC escore-Z se associou inversamente com $VO_{2MÁX}$, QUICKI, e HDL-C e apresenta tendência de associação positiva com o genótipo *Gln27Glu*. Além disso, a presença de Arg16 parece estar associada à ocorrência de asma e de Glu27 ao excesso de peso. Sugerem-se que novos estudos sejam realizados, com maior tamanho da amostra, possibilitando a análise dos grupos por sexo e maior equilíbrio na proporção de obesos, não obesos, asmáticos e não asmáticos.

REFERÊNCIAS

AÏT-KHALED, N., ENARSON, D.A. **Management of asthma: a guide to essentials of good clinical practice**. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2008.

AL-RUBAISH A.M. Association of $\beta(2)$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and nocturnal asthma in Saudi patients. **Annals of Thoracic Medicine**, v.6, n. 2, p. 66-9, 2011.

ARNER, P., HOFFSTEDT, J. Adrenoceptor genes in human obesity. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 6, p. 667–672, 1999.

ATALA, M.M., CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 4, p. 258-64, 2007.

ATALA, M. M. **Influência dos polimorfismos do gene do receptor adrenérgico $\beta 2$ na regulação cardiovascular de jovens normotensos**. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2006.

BAKER, J.L., OLSEN, L.W., SORENSEN, T.I. Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 2329–2337, 2007.

BASSETT, D.R. JR, HOWLEY, E.T. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 32, n. 1, p. 70-84, 2000.

BELL, C.G., WALLEY, A.J., FROGUEL, P. The genetics of human obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 3, p. 221-34, 2005.

BEUTHER, D.A. Obesity and asthma. **Clinics in Chest Medicine**, v. 30, n. 3, p. 479-88, 2009.

BINAEI, S. *et al.* B2-adrenergic receptor polymorphisms in children with status asthmatics. **Chest Journal**, v. 123, n. 3 Suppl. 375S, 2003.

BOUCHARD, C. The Response to Long-Term Overfeeding in Identical Twins. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, p. 1477-1482, 1990.

BRITTO, M.C.A. *et al.* Asma em escolares do Recife - comparação de prevalências: 1994-95 e 2002. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 5, pp. 391-400, 2004.

BUSSE, W.W., LEMANSKE, R.F. Asthma. **The New England Journal of Medicine**. v. 344, n. 5, p. 350-362, 2001.

CAMPIÓN, J., MILAGRO, F.I., MARTÍNEZ, J.A. Individuality and epigenetics in obesity. **Obesity Reviews**, v. 10, n. 4, p. 383-92, 2009.

CHINN, S. Obesity and asthma in children. **Thorax**, v. 56, p. 845-50, 2006.

CHOU, Y.C. *et al.* Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. **Pediatrics International**, v. 54, n. 1, p. 111-6, 2012.

CORBALÁN, M.S. *et al.* The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor: Effect modification by age. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 46, p. 152–8, 2002.

COTSAPAS, C. *et al.* Common body mass index-associated variants confer risk of extreme obesity. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 18, p. 3502-7, 2009.

DELGADO, J., BARRANCO, P., QUIRCE, S. Obesity and asthma. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 18, n. 6, p. 420-5, 2008

DEWAN, A.T. *et al.* PDE11A associations with asthma: results of a genome-wide association scan. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 4, p. 871-873, 2010

ECHWALD, S. M. *et al.* *Gln27Glu* variant of the human β 2-adrenoreceptor gene is not associated with early-onset obesity in Danish men. **Diabetes**, v. 47, n. 10, p. 1657–1658, 1998.

EISENACH, J.H., WITTEWER, E.D. β -Adrenoceptor gene variation and intermediate physiological traits: prediction of distant phenotype. **Experimental Physiology**, v. 95, n. 7, p. 757-64, 2010.

ELLSWORTH, D.L., COADY, S.A., CHEN, W. *et al.* Influence of the β 2-adrenergic receptor *ARG16GLY* polymorphism on longitudinal changes in obesity from childhood through young adulthood in a biracial cohort: The Bogalusa Heart Study. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 928–37, 2002.

ELLSWORTH, D.L. *et al.* Interactive effects between polymorphisms in the β -adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. **Obesity Research**, v. 13, p. 519-26, 2005.

ESMAEILZADEH, S., EBADOLLAHZADEH, K. Physical fitness, physical activity and sedentary activities of 7 to 11 year old boys with different body mass indexes. **Asian Journal of Sports Medicine**, v. 3, n. 2, p. 105-12, 2012.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, p. 911-919, 2005.

FAROOQI, I.S.: Monogenic human obesity. **Frontiers of Hormone Research**, v. 36, p. 1-11, 2008.

FERNÁNDEZ, J. R *et al.* Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american, children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 145, p. 439-444, 2004.

FERRARI, F.P. *et al.* Prevalência de asma em escolares de Curitiba – projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. 4, p. 299-305, 1998.

FISBERG, M. **Atualização em obesidade na infância e adolescência**. São Paulo: Atheneu, 2004.

FRAYLING, T.M., *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 11, p. 889-94, 2007.

FU, J. *et al.* Association between the genetic polymorphisms of β 2-adrenergic receptor gene and the asthma susceptibility and clinical phenotypes in a Chinese population. **Chinese Journal of Medical Genetics**, v. 19, n. 1, p. 41-5, 2002.

GARATACHEA, N., LUCIA, A. Genes, physical fitness and ageing. **Ageing Reserch Reviews**, v. 12, n.1, p. 90-102, 2012.

GARBER, C.E. *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 43, p. 1334–1359, 2011.

GIUBERGIA, V. *et al.* B2-adrenergic polymorphisms and total serum IgE levels in children with asthma from Argentina. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 102, n. 4, p. 308-13, 2009

GJESING, A.P. *et al.* Studies of the associations between functional β 2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. **Diabetologia**, v. 50, p. 563-8, 2007.

GJESING, A.P. *et al.* No consistent effect of *ADRB2* haplotypes on obesity, hypertension and quantitative traits of body fatness and blood pressure among 6,514 adult Danes. **PLoS One**, v. 25, n. 4, p. e7206, 2009.

GORAL, V. *et al.* Agonist-directed desensitization of the β 2-adrenergic receptor. **PLoS One**, v. 26, n. 6, p. e19282, 2011

GRAFF, M. *et al.* The combined influence of genetic factors and sedentary activity on body mass changes from adolescence to young adulthood: the National Longitudinal Adolescent Health Study. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 27, n. 1,

p. 63-9, 2011.

GREEN S.A. *et al.* Amino-terminal polymorphisms of the human β 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. **Biochemistry**, v. 33, p. 9414e9, 1994.

GUEDES, D.P., GUEDES, J.E.R.P. **Controle do peso corporal: composição corporal, atividade física e nutrição**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Shape, 2003

GUERRA S. *et al.* Relation of β 2-adrenoceptor polymorphisms at codons 16 and 27 to persistence of asthma symptoms after the onset of puberty. **Chest Journal**, v. 128, n. 2, p. 609-17, 2005.

HAWORTH C.M. *et al.* Childhood obesity: genetic and environmental overlap with normal-range BMI. **Obesity**, v. 16, n. 7, p. 1585-90, 2008.

HELLSTRÖM, L. *et al.* The different effects of a *Gln27Glu* β 2-adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females. **Journal of Internal Medicine**, v. 245, n. 3, p. 253–259, 1999.

HERBERT A. *et al.* A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. **Science**, v. 14, n. 312, p. 279-83, 2006.

HETHERINGTON, M.M., CECIL, J.E. Gene-environment interactions in obesity. **Forum of Nutrition**, v. 63, p. 195-203, 2010.

HINNEY, A., HEBEBRAND, J. Three at one swoop! **Obesity Facts**, v. 2, n. 1, p. 3-8, 2009.

HIZAWA, N. B-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, n. 6, p. 631-43, 2009.

HOFKER, M., WIJMENGA, C. A supersized list of obesity genes. **Nature Genetics**, v. 41, n. 2, p. 139-40, 2009.

HOPES, E. *et al.* Association of glutamine 27 polymorphism of β 2-adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study. **British Medical Journal**, v. 28, n. 316, p. 664, 1998.

HUANG, X.E. *et al.* Possible association of β 2- and β 3-adrenergic receptor gene polymorphisms with susceptibility to breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 3, n. 4, p. 264-9, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil**. Ministério da Saude: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Rio de Janeiro, 2010.

ISAZA, C. *et al.* β 2-adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. **Pediatric**

Pulmonology, v. 47, p. 848–855, 2012.

JALBA, M.S., RHOADS, G.G., DEMISSIE, K. Association of codon 16 and codon 27 β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta analysis. **Obesity**, v. 16, p. 2096–2106, 2008.

JIA, J.J. *et al.* The polymorphisms of UCP1 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. **Molecular Biology Reports**, v. 37, n. 3, p. 1513-22, 2010.

JIA, J.J. *et al.* The polymorphisms of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. **Obesity Reviews**, v. 10, n. 5, p. 519-26, 2009.

JOHNSON, M. The β -adrenoceptor. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, 1998.

KATON, J. G., FLORES, Y. N., SALMERÓN, J. Sexual maturation and metabolic profile among adolescents and children of the Health Worker Cohort Study in Mexico. **Salud pública de México**, v. 51, n.3, p.219-26, 2009.

KATZ, A. *et al.* Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 85, n. 7, p. 2402-2410, 2000.

KAWAGUCHI, H. *et al.* β 2- and β 3- adrenoceptor polymorphisms relate to subsequent weight gain and blood pressure elevation in obese normotensive individuals. **Hypertension Research**, v. 29, n. 12, p. 951– 959, 2006.

KORTNER, B. *et al.* Lack of association between a human β -2 adrenoceptor gene polymorphism (*Gln27Glu*) and morbid obesity. **International Journal of Obesity**, v. 23, n. 10, p. 1099–1100, 1999.

KREKOUKIA, M. *et al.* Elevated total and central adiposity and low physical activity are associated with insulin resistance in children. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 56, p. 206– 213, 2007.

KUCZMARSKI, R.J. *et al.* **CDC growth charts**: United States. Advance data from vital and health statistics; n. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2000.

LAHIRI, D.K., NURNBERGER JR, J.I. A rapid nonenzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, p. 5444, 1991.

LARGE, V. *et al.* Human β -2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte β -2 adrenoceptor function. **The Journal of Clinical Investigation**, v.100, p. 3005-13, 1997.

LEE, M.Y. *et al.* Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor correlated to nocturnal asthma and the response of terbutaline nebulizer. **Pediatrics & Neonatology**, v. 52,

n. 1, p. 18-23, 2011.

LEITE, N. **Obesidade Infanto-juvenil: efeitos da atividade física e da orientação nutricional sobre a resistência insulínica**. Curitiba, 2005, 148 f. Tese (Doutorado em Saude da Crianca e do Adolescente). Setor de Ciencias da Saude, Universidade Federal do Parana.

LEITE, N. *et al.* Age and menarcheal status do not influence metabolic response to aerobic training in overweight girls. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 7, 2013.

LEITE, N. *et al.* Avaliação e auto-avaliação puberal em crianças e adolescentes obesos. **Motriz**, v.15 n.3 p.641- 647, 2009.

LEITE, N., TITSKI, A.C.K. **Estilo de vida em escolares: retrato de um dos aspectos da qualidade de vida**. In: VIII Congresso Nacional de Educação da PUCPR - EDUCERE, 2008, Curitiba. Anais do VIII Congresso Nacional de Educação - EDUCERE: Formação de Professores. Curitiba : Champagnat, 2008. v. CD-ROM. p. 11454-11467.

LEUNG, T.F. *et al.* Distribution in allele frequencies of predisposition-to-atopy genotypes in Chinese children. **Pediatric Pulmonology**, v. 34, n. 6, p. 419-24, 2002.

LI, X. *et al.* Genome-wide association study of asthma identifies RAD50-IL13 and HLA-DR/DQ regions. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. 328-335, 2010.

LIGGETT, S.B. Polymorphisms of the β 2- adrenergic receptor and asthma. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.156, p 156-62, 1997.

LIGGETT, S.B. β 2- adrenergic receptor pharmacogenetics. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v. 161, p. 197-201, 2000.

LIN, Y.C. *et al.* Roles of genotypes of β 2-adrenergic receptor in the relationship between eosinophil counts and lung function in Taiwanese adolescents. **Journal of Asthma**, v. 40, n. 3, p. 265-72, 2003.

LIU, Y.J. *et al.* Genome-wide association scans identified CTNNB1 as a novel gene for obesity. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 12, p. 1803-13, 2008.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Illinois: Human Kinetics, 1988.

LOOS, R.J. *et al.* Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. **Nature Genetics**, v. 40, n. 6, p. 768-75, 2008.

LOPES, W. A. **Obesidade e broncoespasmo induzido pelo exercício**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2007.

LOPES, W. A. *et al.* Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents.

Allergologia et Immunopathologia, v. 37, n.4, p. 175-179, 2009.

LOPES, W. A.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; LEITE, N. Broncoespasmo induzido pelo exercício em asmáticos obesos e não obesos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n.1, p.36-40, 2010.

MACHO-AZCARATE T. *et al.* *Gln27Glu* polymorphism in the β 2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 26, n. 11, p. 1434-41, 2002.

MARTIN, R. H. C. *et al.* Auto-avaliação da maturação sexual masculina por meio da utilização de desenhos e fotos. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 15, p. 212-222, 2001.

MARTINEZ, F.D. *et al.* Association between polymorphisms of the β 2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, p. 3184–3188, 1997.

MARTOS-MORENO, G.A., ARGENTE J. Obesidades pediátricas: de la lactancia a la adolescencia. **Anales de Pediatría (Barc)**, v. 75, n. 1, p. 63.e1-23, 2011.

MASUO, K. *et al.* β 2- and β 3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. **Circulation**, v. 111, p. 3429-34, 2005.

MASUO, K. *et al.* Rebound weight gain as associated with high plasma norepinephrine levels that are mediated through polymorphisms in the β 2-adrenoceptor. **American Journal Hypertension**, v. 18, n. 11, p. 1508-16, 2005.

MASUO, K. *et al.* β 2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation. **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1084–1091, 2006.

MASUO, K., LAMBERT, G.W. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity. **Journal of Obesity**, 2011.

MASUO, K; RAKUGI, H; OGIHARA, T. Relationships of β 2- and β 3--Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity. **Hypertension and Metabolic Syndrome Current Hypertension Reviews**, v. 6, n. 2, p. 118-29, 2010.

MATHIAS, R.A. *et al.* A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. 336-346, 2010.

MATTHEWS, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MCCOLE, S.D., *et al.* β 2- and β 3-adrenergic receptor polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 2, p. 526-30, 2004.

MEIRHAEGHE A. *et al.* B2-adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. **Lancet**, v. 353, p. 896, 1999.

MELBY, C. L.; HO, R. C.; HILL, J. O. **Avaliação do gasto energético humano. In BOUCHARD, C. Atividade física e obesidade.** Barueri (SP): Manole, cap 6, p. 117-149, 2003.

MEYRE, D. *et al.* Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. **Nature Genetics**, v. 41, n. 2, p. 157-9, 2009.

MILANO, G. E. *et al.* Scale of VO_{2peak} in Obese and Non-obese adolescents by different Methods. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 6, p. 554-557, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde.** Vigilância Alimentar e Nutricional: SISVAN, 2008.

MUNTHE-KAAS, M.C. *et al.* CD14 polymorphisms and serum CD14 levels through childhood: a role for gene methylation? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 6, p. 1361-8, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION.** NIH Publication, Abr 2011.

NORMAN, A. C. *et al.* Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. **Pediatrics**, v. 115, n. 6, p. 690–696, 2005.

OCHOA, M.C. *et al.* TV watching modifies obesity risk linked to the 27Glu polymorphism of the *ADRB2* gene in girls. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 1, p. 83–8, 2006.

OLIVEIRA, M. A. B. ; LEITE, N. . Asma Brônquica, Doença Obstrutiva Pulmonar e Exercício Físico. In: Nabil Ghorayeb; G S Dioguardi. (Org.). **Cardiologia do Esporte e do Exercício.** São Paulo: Atheneu, 2007, v. , p. 443-454.

PAHKALA, K., *et al.* Body mass index, fitness and physical activity from childhood through adolescence. **British Journal of Sports Medicine**, 2012.

PAIVA, A. C. Z.. **Associação dos polimorfismos Gin27, Glu27, ArG16 e Gly16 do gene *ADRB2R* com asma.** Dissertação de mestrado, 2007.

PEREIRA, A.C. *et al.* B2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. **Hypertension**, v. 42: p. 685–92, 2003.

PERICHART-PERERA, O. *et al.* Obesity increases metabolic syndrome risk factors

in school-aged children from an urban school in Mexico City. **Journal American Dietetic Association**, v. 107, p. 81-91, 2007.

PERRONE, L. *et al.* Chromosome 16p11.2 deletions: another piece in the genetic puzzle of childhood obesity. **Journal of Pediatrics**, v. 11, p. 36:43, 2010.

PETRONE, A.S. *et al.*, Association of β 2 adrenergic receptor polymorphisms and related haplotypes with triglyceride and LDL-Cholesterol levels. **European Journal of Human Genetics**, v. 14, n. 1, p. 94–100, 2006.

PODOLSKY, R.H. *et al.* Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1491–1499, 2007.

POULAIN, M. *et al.* The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. **Canadian Medical Association Journal**, v. 174, n. 9, p. 1293-1299, 2006.

PRICE, R.A. *et al.* Genetic contributions to human fatness: an adoption study. **American Journal of Psychiatry**, v. 144, n. 8, p. 1003–1008, 1987.

RAJ, M., KUMAR, R. K. Obesity in children & adolescents. **Indian Journal of Medical Research**, v. 132, n. 5, p. 598–607, 2010.

RAM, F.S., ROBINSON, S.M., BLACK, P.N. Effects of physical training in asthma: a systematic review. **British Journal of Sports Medicine**, v. 34, n. 3, p. 62-7, 2000.

RAMSAY, C.E. *et al.* Polymorphisms in the β 2-adrenoreceptor gene are associated with decreased airway responsiveness. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 29, p. 1195–1203, 1999.

RANKINEN, T. *et al.* The human obesity gene map: the 2005 update. **Obesity**, v. 14, n. 4, p. 529-644, 2006.

REIBMAN, J., LIU, M. Genetics and asthma disease susceptibility in the US Latino population. **Mount Sinai Journal of Medicine**, v. 77, n. 2, p. 140-8, 2010.

RESALAND, G.K. *et al.* Cardiorespiratory fitness and body mass index values in 9-year-old rural Norwegian children. **Acta Pædiatrica**, v. 98, p. 687–692, 2009.

RIQUE, A.B.R., SOARES, E.A., MEIRELLES, C.M. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v.8, n. 6, p. 244-254, 2002.

RODRIGUES, N.A, et al. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. *Jornal de Pediatria*, v. 82, n. 6, p. 426-30, 2006.

ROSMOND R. *et al.* Polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor gene (*ADRB2*) in relation to cardiovascular risk factors in men. **Journal of Internal Medicine**, v. 248, n. 3, p. 239-44, 2000.

SCIPIONI, G. *et al.* Função Pulmonar de Obesos Mórbidos Submetidos à Cirurgia Bariátrica. **Fisioterapia em Movimento**, v. 24, n. 4, p. 621-7, 2011.

SEARS, M.R. Epidemiology of childhood asthma. **Lancet**, v. 350, p. 1015-20, 1997.

SELASSIE, M., SINHA, A.C. The epidemiology and etiology of obesity: a global challenge. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 25, p. 1–9, 2011.

SHORE, S. A. Obesity and asthma: possible mechanisms. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 121, n. 5, p.1087-1093, 2008.

SHORE, S. A., JOHNSTON, R. A. Obesity and Asthma. **Pharmacology & Therapeutics**, 2005.

SILVA, A. G da. **Avaliação da resposta vasodilatadora em crianças obesas portadoras de polimorfismo dos receptores β 2-adrenérgico**. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2007.

SILVA, L.R. da. **Espessura medio intimal de arteria carótida, marcadores inflamatórios, dislipidemias e nível de atividade física em crianças e adolescentes obesos e não obesos**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e adolescência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.85, s. VI, p. S1-36, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). III Consenso Brasileiro de Manejo da Aasma. **Jornal de Pneumologia**, v.28, s.1, 2002.

SOLÉ, D. *et al.* Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status? **Journal of Asthma**, v. 45, n. 1p. 19-25, 2008.

SOLÉ, D. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 11, p. 123-8, 2001.

SOROF, J. M. *et al.* Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. **Pediatrics**, v. 113, p. 475-482, 2004.

SPEISER, P. W. *et al.* CONSENSUS STATEMENT: Childhood Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1871-1887, 2005.

STUNKARD, A.J., FOCH, T.T., HRUBEC, Z. A twin study of human obesity. **Journal of the American Medical Association**, v. 256, p. 51-54, 1986.

SUMMERHILL E. *et al.* B(2)-adrenergic receptor ArG16/ArG16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, p. 599-602, 2000.

SUN, X. *et al.* Functional variants of the sphingosine-1-phosphate receptor 1 gene associate with asthma susceptibility. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 2, p. 241-249, 2010.

SYAMSU. *et al.* The effect of polymorphism of the β -2 adrenergic receptor on the response to β -2 agonist in bronchial asthma patients. **Indonesian Journal of Internal Medicine**, v. 39, n. 1, p. 8-12, 2007.

SZCZEPANKIEWICZ, A. *et al.* Role of *ADRB2* gene polymorphism in asthma and response to β (2)-agonists in Polish children. **Journal of Applied Genetics**, v. 50, n. 3, p. 275-81, 2009.

TAFEL J. *et al.* Variants in the human β 1-, β 2-, and β 3-adrenergic receptor genes are not associated with morbid obesity in children and adolescents. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 6, p. 452-5, 2004.

TANNER, J. M. Normal growth and techniques of growth assessment. **Clinics in Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 3, p. 411-451, 1986.

TEN, S., MACLAREN, N. Insulin resistance syndrome in children. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2526-2539, 2004.

TERRES, N. G. *et al.* Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes. **Revista de Saúde Pública**, p. 2 – 6, 2006.

TESSE, R., SCHIECK, M., KABESCH, M. Asthma and endocrine disorders: shared mechanisms and genetic pleiotropy. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 333, n. 2, p. 103-11, 2011.

THE FOURTH REPORT ON THE DIAGNOSIS, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. **Pediatrics**, v. 114, n. 2, p. 555-576, 2004.

THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC) STEERING COMMITTEE. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **European**

Respiratory Journal, v. 12, p. 315-35, 1998.

THOMSEN SF. *et al.* Genetic influence on the age at onset of asthma: a twin study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 3, p. 626-30, 2010.

TRIPPIA, S.M.G., ROSÁRIO FILHO, N., FERRARI, F.P. Aspectos clínicos da asma na criança: análise de 1009 pacientes de um ambulatório especializado. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 21, n. 3, p. 75-82, 1998.

TURKI, J. *et al.* Genetic polymorphisms of the β 2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. **Journal of Clinical Investigation**, v. 95, p. 1635-41, 1995.

TURNER, S.W. *et al.* B2 adrenoceptor *ARG16GLY* polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 34, n. 7, p.1043-8, 2004.

UKKOLA, O., TREMBLAY, A., BOUCHARD, C. B-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 25, n. 11, p. 1604-8, 2001.

VAHLKVIST, S., PEDERSEN, S. Fitness, daily activity and body composition in children with newly diagnosed, untreated asthma. **Allergy**, v. 64, n. 11, p. 1649-55, 2009.

VILLA, F., *et al.* Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, n. 6, p. 554-9, 2011.

VILLARES, S.M. *et al.* Associação Entre Polimorfismo *Gln27Glu* do Receptor b2-Adrenérgico e Hipertensão Arterial Sistêmica em Obesos Mórbidos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 44, n.1, 72-80, 2000.

VILLARES, S.M. *et al.* Associação Entre Polimorfismo *Gln27Glu* do Receptor b2-Adrenérgico e Hipertensão Arterial Sistêmica em Obesos Mórbidos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia** v. 44 n.1, 72-80, 2010.

VITALLE, M.S.S. *et al.* Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. **Revista da Associação Médica Brasileira**, p. 429, 2003.

WALLEY, A.J., ASHER, J.E., FROGUEL, P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 7, p. 431-42, 2009.

WARDLE J. *et al.* Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 398-404, 2008.

WEI LAI, S. *et al.* Association Between Obesity and Hyperlipidemia Among Children. **Yale journal of biology and medicine**, v. 74 , p. 205-210, 2001.

WHITAKER, R.C. *et al.* Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 337, p. 869–873, 1997.

WILLIAMS, B., *et al.* Exploring and explaining low participation in physical activity among children and young people with asthma: a review. **BMC Family Practice**, v. 9, n. 40, 2008.

WILMORE e COSTILL. **Fisiologia do exercício**. São Paulo: Manole, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Statistics 2010. Disponível em: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS10_Full.pdf. Acesso em: 20/06/2011.

WU, H. *et al.* Evaluation of candidate genes in a genome-wide association study of childhood asthma in Mexicans. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, p. 321-327, 2010.

YIALLOUROS, P.K. *et al.* Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 42, n. 3, p. 423-32, 2012.

ZHANG G. *et al.* Association of haplotypes of β 2-adrenoceptor polymorphisms with lung function and airway responsiveness in a pediatric cohort. **Pediatric Pulmonology**, v. 41, n. 12, p. 1233-41, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS.....	101
APÊNDICE 2 - PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI & NURNBERGER.....	106

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

Por favor, leia com atenção as informações contidas abaixo antes de dar o seu consentimento para seu filho participar desse estudo. O objetivo desse estudo é analisar a “Influência do polimorfismo $\beta 2$ no metabolismo basal e função pulmonar em obesos asmáticos e não-asmáticos”.

É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina, e a participação do seu filho (a) é fundamental. Essa pesquisa será acompanhada através dos exercícios físicos programados e orientação alimentar sobre as complicações decorrentes da asma e obesidade em crianças e adolescentes, com idade entre 12 e 16 anos, por um período de três meses.

Além disso, algumas visitas ao laboratório do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, no departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, serão necessárias para a realização de: (a) teste de caminhada/corrida máximo em esteira, (b) avaliação de broncoprovocação por exercício físico e metacolina, e (c) avaliações antropométricas e clínicas, bioquímicas e genéticas.

Caso seu filho participe do pesquisa, ele terá que realizar alguns procedimentos antes e durante o estudo:

a) Participar de consulta médica trimestral, onde serão entrevistados e examinados por médico especialista em Medicina do Esporte e Pediatria no Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná. O médico irá avaliar a estatura, o peso, circunferência abdominal, pressão arterial, o desenvolvimento dos pêlos pubianos nos meninos e meninas, o desenvolvimento mamário das meninas e o desenvolvimento testicular dos meninos (auto-avaliação puberal), fazendo o exame clínico geral no início e no final do programa.

b) Realizar exames de rotina que serão coletados no período da manhã em jejum de 12 horas, sendo eles: avaliação da composição corporal e do gasto metabólico de repouso (representa a maior parte da energia utilizada para manutenção das funções normais do organismo humano), nas dependências do

departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, que serão analisados com o paciente em repouso (deitado) em uma maca e através da utilização de aparelhos adequados a pesquisa que não apresentam nenhum risco ao seu filho (a). Os exames de sangue serão coletados no laboratório Laboran, antes do início e após três meses, sendo analisados o hemograma, dosagens de glicose, insulina, colesterol total (CT) lipoproteínas de alta intensidade (HDL-C), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), triglicérides (TG), óxido nítrico e adiponectina humana. Serão extraídas do sangue coletado amostras de DNA para as avaliações genéticas.

c) Realizar testes ergométricos que são de esforço máximo para avaliar o condicionamento físico nas aulas de academia. Será realizada uma primeira sessão de familiarização (reconhecimento do aparelho) e uma segunda sessão para a realização do teste de esforço máximo. O teste de esforço máximo consiste de caminhada na esteira, iniciando com uma baixa velocidade e aumentando essa velocidade a cada três minutos, até que seu filho (a) atinja o máximo de esforço exigido. Durante o teste será monitorada a frequência cardíaca e a intensidade do exercício através de escalas de percepção de esforço. As avaliações de esforço máximo serão realizadas no Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná e terão acompanhamento de uma equipe previamente treinada sob a supervisão da médica Dra. Neiva Leite.

d) Realizar testes de broncoprovocação (teste que avalia o grau de sensibilidade que ocorre nos brônquios) por exercício e metacolina antes do início e após três meses, que serão realizados nas dependências da Unidade de Imunologia e Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e terão o acompanhamento de uma equipe previamente treinada sob a supervisão do Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho. Os testes de broncoprovocação são muito utilizados no cotidiano para quantificar o grau de limitação e discriminar as causas de intolerância ao exercício, além disso, podem verificar se a dificuldade de respirar possui origem cardíaca ou pulmonar. Para a realização desses testes o seu filho (a) deverá evitar o consumo de chá, café ou refrigerante duas horas antes da avaliação e suspender o uso de broncodilatadores 12 horas antes da avaliação. O teste de broncoprovocação por exercício físico consistirá de uma caminhada ou corrida na esteira durante oito minutos com a exigência de um esforço moderado do seu filho (a). O teste de broncoprovocação com metacolina será realizado com a

respiração em um nebulizador de uma substância que não apresenta risco ao seu filho (a). Após os dois testes, que serão realizados em dias diferentes e com intervalo mínimo de uma semana entre eles, serão coletadas as medidas de volume pulmonar com a utilização de um aparelho científico adequado e que não apresenta risco ao seu filho (a).

e) Realizar as sessões de exercício físico durante três dias da semana em uma academia localizada no centro da cidade de Curitiba (Academia Physical), a orientação nutricional que será realizada com a restrição alimentar de 500 quilocalorias (kcal) diárias da dieta alimentar e a orientação de um estilo de vida saudável que será realizada nas dependências do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná em encontros aos sábados com o acompanhamento dos pais. Todos esses procedimentos terão acompanhamentos de uma equipe formada por: médico, educador físico, nutricionista e psicólogo.

Seu filho (a) pode sentir um pouco de desconforto e estar sujeito a alguns riscos durante alguns dos exames acima apresentados, como: a) A retirada de sangue do seu braço que pode provocar dor, inflamação e hematomas; b) O jejum de doze horas pode causar tontura, dor de cabeça, mal-estar do estômago ou desmaio; c) No teste máximo de esteira e broncoprovocação por exercício físico em esteira o seu filho (a) pode sentir exaustão, dores nas pernas e taquicardia que melhoram após a interrupção do teste; d) No teste de broncoprovocação com metacolina o seu filho (a) pode apresentar dor de cabeça, tosse, vertigens, dificuldade de respirar e rouquidão; e) Os adesivos do aparelho de composição corporal podem provocar alguma reação a pele tal como vermelhidão ou coceira; f) Dores musculares e articulares durante e após as sessões iniciais de exercício na academia.

As dores musculares e articulares decorrentes do treinamento após as sessões iniciais tendem a diminuir a medida que seu filho melhore o condicionamento físico. Os benefícios esperados são: a redução da gordura corporal, melhora da pressão arterial, melhora de componentes sanguíneos (colesterol total, HDL-C, LDL-C, glicemia, insulina, adiponectina), melhora do condicionamento cardiorrespiratório, melhora do volume pulmonar, aumento das atividades físicas diárias, maior participação nas aulas de educação física e a reeducação nutricional.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante ou depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob a forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

A participação de seu filho (a) é voluntária e oferece benefícios de uma avaliação clínica completa que não está ligada a nenhum custo ou despesa para a realização dos exames e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela participação do seu filho (a). Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Além disso, o nome do seu filho (a) e os dados coletados são confidenciais e serão divulgados através de códigos, sendo entregues individualmente a cada responsável do participante após a avaliação dos resultados e término do estudo. Os testes serão conduzidos por uma equipe multidisciplinar e experiente, para que não ocorram possíveis riscos e desconfortos aos avaliados.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. Além disso, essa pesquisa apresenta como responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, o Doutorando Fabrício Cieslak e a Mestranda Leilane Lazarotto. Qualquer dúvida sobre o estudo pode ser esclarecida pelo seu responsável: Dra. Neiva Leite – telefone: 33604326.

Diante do exposto acima, eu
 _____ concedo a
 participação voluntária de meu filho (a)
 _____ na pesquisa e
 declaro estar ciente dos possíveis riscos através dos objetivos e procedimentos que
 serão realizados. Eu entendi ainda que, sou livre para interromper a participação do
 meu filho (a) a qualquer instante da pesquisa sem justificar minha decisão e sem
 que essa decisão afete o seu tratamento com o seu médico. Eu entendi o que não
 posso fazer durante o tratamento e sei que a pesquisa será efetuada sem a
 ocorrência de custos ou prejuízos para mim ou para o meu filho (a).

Curitiba, ____/____/____

Nome da criança : _____

Assinatura do criança: _____

R.G.: _____

Nome do responsável:

Assinatura do responsável:

R.G.: _____

Nome do pesquisador responsável:

Assinatura do pesquisador responsável:

R.G.: _____

APÊNDICE 2

PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI E NURNBERGER

1. Coletar 10ml de sangue com anticoagulante EDTA (para preservar melhor o material para a expressão de DNA). Centrifugar o material coletado a 2500 rpm (velocidade 4) durante 20 min para separar o creme de leucócitos (uma camada clara facilmente visível e que será utilizada para extrair p DNA);
2. Após obter o creme de leucócitos, o mesmo poderá ser congelado a -20°C com alguns ml de hemácias, para posterior extração de DNA. O material pode ser estocado nestas condições por tempo indeterminado. Neste caso após descongelar o material novamente realizar a extração sem congelar o material novamente, pois haveria uma redução no material a ser extraído;
3. Em um tubo de centrifuga graduado em 15ml colocar o creme de leucócitos obtido na centrífuga de 10ml de sangue e completar o volume para 10ml com TKM1 (solubilização da membrana);
4. Adicionar 125µl de IGEPAL CA-630 (substitui o NONIDET P-40). Os dois reativos têm a função de lisar os leucócitos para a liberação do DNA;
5. Inverter o tubo firmemente 7 vezes para misturar bem o detergente;
6. Centrifugar a 2500 rpm por 20min;
7. Desprezar o sobrenadante deixando escorrer, virando o tubo levemente para deixar no tubo somente o precipitado;
8. Completar novamente para 10ml de volume com TKM1 e re-suspender o precipitado com pipeta de Pasteur e finaliza levando ao vortex;
9. Centrifugar a 2500 rpm por 20min;
10. Desprezar o sobrenadante. As etapas das 8 - 10 serão realizadas por 3 vezes ou até limpar o material, a finalidade da lavagem do material visa a obtenção de um sedimento limpo;
11. Adicionar 800 µl de TKM2, ressuspender delicadamente o precipitado com micropipeta (1000 µl) e transferir a solução para um eppendorf;
12. Adicionar 50µl de SDS (sal detergente) a 10% a misturar;

13. Incubar no banho Maria a 55°C pelo menos 2h ou durante uma noite toda (solubilização e homogeneização);
14. Tirar do banho Maria e adicionar 300 µl de solução saturada de NaCl (6m) e misturar bem (precipitado de proteína);
15. Centrifugar a 12000 rpm por 20min (precipitado das proteínas) DNA-sobrenadante e proteína – precipitado;
16. Virar o sobrenadante para um tubo de ensaio. No tubo como sobrenadante juntar 2 volumes de etanol 100% (renaturação do DNA), em relação ao volume do sobrenadante tampar o tubo de ensaio e inverte-lo várias vezes até ocorrer a precipitação do DNA. O etanol é utilizado **GELADO**, devendo ser mantido em congelador, pois quanto menor sua temperatura melhor será a precipitação do DNA;
17. Pescar o DNA utilizando micropipeta com ponteira (1000 µl) de ponta cortada e colocar em um eppendorf;
18. Lavar o DNA obtido com etanos 70%, dispensando posteriormente o etanol. O etanol tem como finalidade lavar o DNA obtido. Se o DNA estiver escuro, pode lavar com o etanos 70% por até 3 vezes;
19. Colocar o eppendorf com o DNA na estufa em temperatura de 37°C. O tempo será o suficiente para que ocorra a evaporação do etanol;
20. Ressuspender o DNA em 200 µl de tampão TE. O tampão TE é conservante do DNA;
21. Levar a banho-maria a 55°C por 45min ou até 3 dias, obtendo-se uma suspensão mais viscosa;
22. Deixar na geladeira por 3dias e verificar a concentração de DNA por densidade ótica. Essa solução corresponde a uma solução estoque. A mesma pode ser diluída com água bidestilada ou TE para experimentos que utilizem DNA;
23. Estocar a -20°C. Se o material não for utilizado no momento ele poderá ser estocado e utilizado posteriormente.

ANEXOS

ANEXO 1 -	DIAGNÓSTICO DA ASMA.....	109
ANEXO 2 -	CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA.....	110
ANEXO 3 -	CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - CEP/HC – UFPR.....	111
ANEXO 4 -	DESENVOLVIMENTO DO ESTÁGIO PUBERAL.....	112
ANEXO 5 -	QUESTIONÁRIO DO <i>INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD</i>	113

ANEXO 1

DIAGNÓSTICO DA ASMA

III CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA 2002

Capítulo II – Diagnóstico e classificação da gravidade

O diagnóstico da asma deve ser baseado em condições clínicas e funcionais e na avaliação da alergia (1-4).

D IAGNÓSTICO CLÍNICO

São indicativos de asma:

- um ou mais dos seguintes sintomas: dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito ou desconforto torácico, particularmente à noite ou nas primeiras horas da manhã;
- sintomas episódicos;
- melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma (broncodilatadores, anti-inflamatórios esteroides);
- diagnósticos alternativos excluídos.

Perguntas que devem ser formuladas aos pacientes (ou pais) para se estabelecer o diagnóstico clínico de asma:

- tem ou teve episódios recorrentes de falta de ar (dispnéia)?
- tem ou teve crises ou episódios recorrentes de chiado no peito (sibilância)?
- tem tosse persistente, particularmente à noite ou ao acordar?
- lembra por tosse ou falta de ar?
- tem tosse, sibilância ou aperto no peito após atividade física?
- apresenta tosse, sibilância ou aperto no peito após exposição a alérgenos como mofo, poeira domiciliar e animais ou a irritantes como fumaça de cigarro e perfumes ou após resfriados ou alterações emocionais como riso ou choro?
- usa alguma medicação quando os sintomas ocorrem? com que frequência?
- há alívio dos sintomas após o uso de medicação?

D IAGNÓSTICO FUNCIONAL

Espirometria

São indicativos de asma (1, 2, 5, 6):

- obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do VEF₁ (inferior a 80% do previsto) e da relação VEF₁/CVF (inferior a 75 em adultos e a 86 em crianças).
- obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após uso de broncodilatador (aumento do VEF₁ de 7% em relação ao valor previsto e 200ml em valor absoluto, após inalação de β₂ de curta duração); limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretado como obstrução irreversível das vias aéreas;
- aumentos espontâneos do VEF₁ no decorrer do tempo ou após uso de corticosteroides (30 a 40mg/dia VO, por duas semanas) de 20%, excedendo 250ml.

Pico do fluxo expiratório (PFE)

A variação diurna exagerada do PFE pode ser utilizada para documentar a obstrução variável do fluxo aéreo. São indicativos de asma (4, 7):

- diferença percentual média entre a maior de três medidas de PEF efetuadas pela manhã e à noite com amplitude superior a 20% em um período de duas a três semanas;
- aumento de 20% nos adultos e de 30% nas crianças no PFE, 15 minutos após uso de β₂ de curta duração (8).

Testes adicionais

Em indivíduos sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de broncodilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiper-respondividade das vias aéreas:

- teste de broncoprovocação com agentes broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) com

alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo (9,10);

- teste de broncoprovocação por exercício demonstrando queda do VEF₁ acima de 10% a 15% (10,11).

D IAGNÓSTICO DA ALERGIA

A anamnese cuidadosa é importante para a identificação de prováveis alérgenos, podendo ser confirmados por provas *in vivo* (provas cutâneas) ou *in vitro* (determinação de concentração sanguínea de IgE específica):

- Testes cutâneos devem ser realizados utilizando-se extratos biologicamente padronizados; a técnica mais utilizada é a de punção. Em nosso meio predominam os antígenos inaláveis, sendo os mais frequentes os ácaros das espécies *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*.
- Outros alérgenos inaláveis (pólen, baratas, epitélio de gatos e cães) têm menos importância. Alimentos raramente induzem asma.
- A determinação de IgE sérica específica confirma e complementa os resultados dos testes cutâneos, fornecendo dados quantitativos, mas, por ser mais onerosa, não tem sido recomendada rotineiramente (12).

D IAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algumas condições são específicas das diferentes faixas etárias. O Quadro 1 resume as que mais frequentemente podem ser confundidas com asma e que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.

C LASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE

A asma pode ser classificada quanto à gravidade em intermitente e persistente leve, moderada e grave.

ANEXO 2

CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA ASMA

Quadro 2 – Classificação da gravidade da asma

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas falta de ar, aperto no peito, chiado e tosse	< 1 vez/semana	≥ 1 vez/semana e < 1 vez/dia	Diários mas não contínuos	Diários contínuos
Atividades	Em geral normais Falta ocasional ao trabalho ou escola	Limitação para grandes esforços Falta ocasional ao trabalho ou escola	Prejudicadas Algumas faltas ao trabalho ou escola. Sintomas com exercício moderado (subir escadas)	Limitação diária Falta freqüente ao trabalho e escola. Sintomas com exercícios leves, (andar no plano)
Crises*	Ocasionais (leves) Controladas com broncodilatadores, sem ida à emergência	Infreqüentes Algumas requerendo curso de corticóide	Freqüentes Algumas com ida à emergência, uso de corticóides sistêmicos ou internação	Freqüentes – graves Necessidade de corticóide sistêmico, internação ou com risco de vida
Sintomas noturnos**	Raros < 2 vezes/mês	Ocasionais > 2 vezes/mês e < 1 vez/semana	Comuns > 1 vez/semana	Quase diários > 2 vezes/semana
Broncodilatador para alívio	≤ 1 vez/semana	≤ 2 vezes/semana	> 2 vezes/semana e < 2 vezes/dia	≥ 2 vezes/dia
PFE ou VEF ₁ nas consultas	Pré-bd > 80% previsto	Pré-bd ≥ 80% ou previsto	Pré-bd entre 80% e 80% previsto	Pré-bd < 80% previsto

* Pacientes com crises infreqüentes, mas que coloquem a vida em risco, devem ser classificados como portadores de asma persistente grave.

** Despertar noturno regular com chiado ou tosse é um sintoma grave.

ANEXO 3

CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - CEP/HC – UFPR

Curitiba, 02 de maio de 2011.

Ilmo (a) Sr. (a)
Neiva Leite
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "INFLUENCIA DO POLIMORFISMO B2 NO METABOLISMO BASAL E FUNÇÃO PULMONAR EM OBESOS ASMÁTICOS E NÃO-ASMÁTICOS", foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de março de 2011. Após, analisada as pendências encaminhadas pela pesquisadora, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 29 de abril de 2011. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0063.0.208.000-11
Registro CEP: 2460.067/2011-03

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 02 de novembro de 2011.

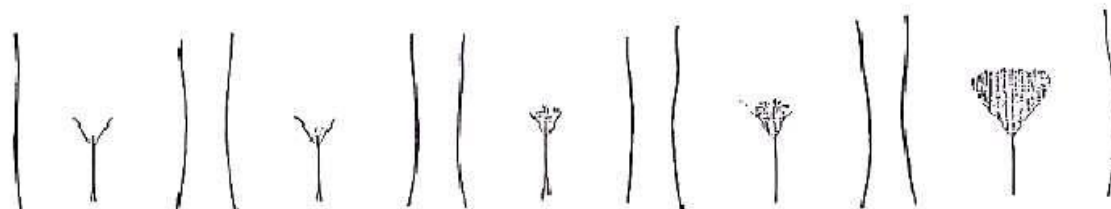
Atenciosamente,

**Renato Tambara Filho**
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 4

DESENVOLVIMENTO DO ESTÁGIO PUBERAL

FIGURA 7 – Cinco estágios do desenvolvimento de pêlos púbicos femininos em desenhos



FONTE: Adaptado de FAULKNER, R. A. **Maturation**. In: DOCHERTY, D. Measurement in pediatric exercise science. Canada: Human Kinetics, 1996, p. 151.

FIGURA 9 – Cinco estágios do desenvolvimento de pêlos púbicos masculino em desenhos



FONTE: Adaptado de FAULKNER, R. A. **Maturation**. In: DOCHERTY, D. Measurement in pediatric exercise science. Canada: Human Kinetics, 1996, p. 152.

FONTE: TANNER (1986).

ANEXO 5**QUESTIONÁRIO DO INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN
CHILDHOOD**

1. Você alguma vez teve chio de peito?
 sim não

Se respondeu não, vá para a pergunta 6.

2. Você teve chio de peito nos últimos 12 meses?
 sim não

Se respondeu não, vá para a pergunta 6.

3. Quantos ataques de chio de peito você teve nos últimos 12 meses?
 nenhum
 1 a 3 ataques
 4 a 12 ataques
 mais de 12 ataques

4. Nos últimos 12 meses, em média quantas vezes você acordou por chio de peito?
 nunca acordou por chio de peito
 menos de 1 noite por semana
 1 ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 meses você teve chio de peito tão forte que não podia falar mais de duas palavras entre cada respiração?
 sim não

6. Você alguma vez teve asma?
 sim não

7. Você teve chio de peito após exercício físico nos últimos 12 meses ?
 sim não

8. Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca durante à noite não associada a gripe ou resfriado ou qualquer outra infecção pulmonar?
 sim não