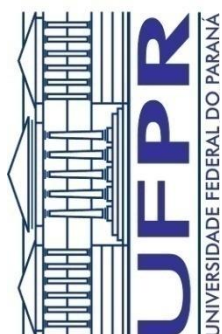
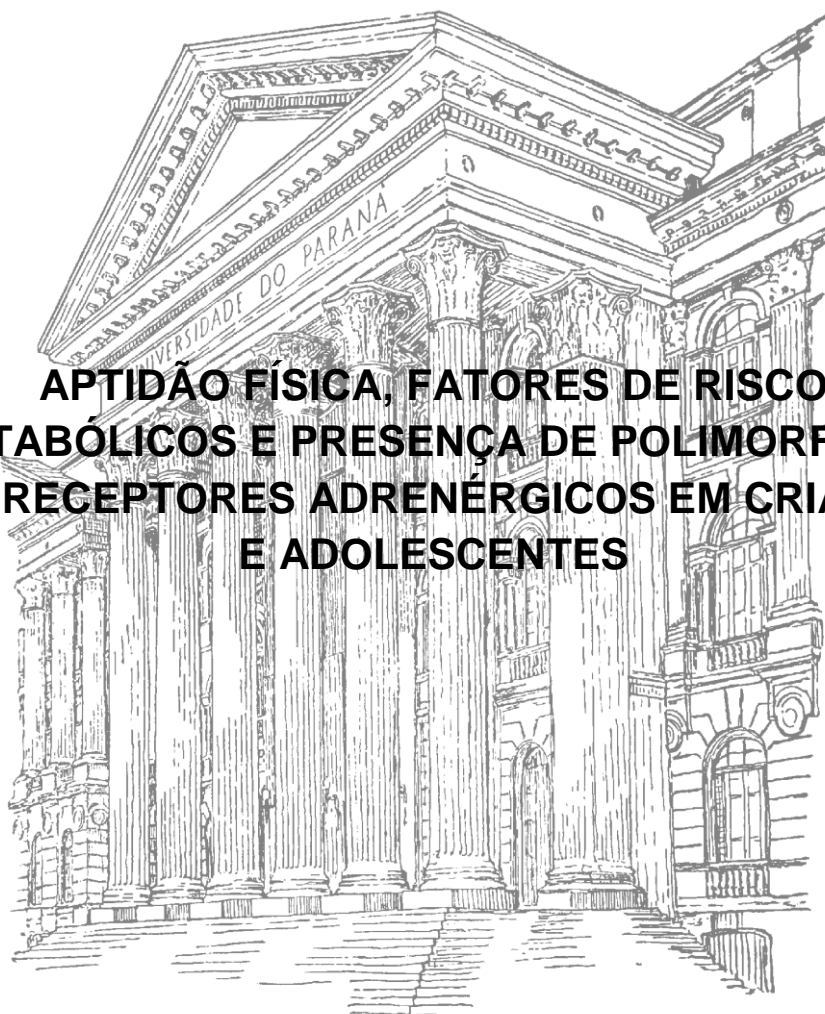


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

ANA CLÁUDIA KAPP TITSKI

**APTIDÃO FÍSICA, FATORES DE RISCO
METABÓLICOS E PRESENÇA DE POLIMORFISMO
NOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES**



CURITIBA

2014

ANA CLÁUDIA KAPP TITSKI

**APTIDÃO FÍSICA, FATORES DE RISCO
METABÓLICOS E PRESENÇA DE POLIMORFISMO
NOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS EM CRIANÇAS
E ADOLESCENTES**

**Dissertação de Mestrado apresentado para
qualificação no Programa de Pós-Graduação
em Educação Física, do Setor de Ciências
Biológicas da Universidade Federal do Paraná.**

Orientadora: Professora Dr^a NEIVA LEITE

Aos meus pais e meus irmãos,
por todo amor, carinho e exemplo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Luiz Carlos e Dircélia, que me deram a vida, a educação e a perseverança para alcançar meus objetivos. Foram e sempre serão os meus maiores mestres.

À minha orientadora, Dra. Neiva Leite, por sua contribuição inestimável em minha formação acadêmica. Por todo incentivo, carinho, amizade e ensinamento, muito obrigada! Nos momentos difíceis, sua tranqüilidade, segurança e companheirismo me deram ânimo para seguir em frente. Obrigada pelos seus exemplos e ensinamentos, que ultrapassaram o âmbito acadêmico.

À Prof^a. Dra. Lupe, pelas contribuições muito valiosas durante o estudo, além da acolhida em seu laboratório. Sem dúvida, o seu olhar experiente não só aprimorou o presente trabalho como também me proporcionou um importante aprendizado sobre pesquisa. Sua frase: “Tudo é uma questão de manter a mente quieta, espinha ereta e o coração tranquilo” foi um grande ensinamento para a minha vida.

Aos professores Paulo e Joice, por estarem presente desde o começo da minha vida acadêmica, sempre dispostos a ajudar e orientar de alguma forma, muito obrigada!

Aos meus irmãos, Luis Gustavo e Luis Henrique, muito obrigada por fazerem parte da minha vida e por demonstrarem um amor tão precioso. Vocês são os meus tesouros.

Aos meus tios Lineu, Luci, Zélia e Sérgio, meus segundos pais! Agradeço pelo amor, paciência e dedicação nestes anos. Vocês são as luzes da minha vida.

As minhas amigas “Nerds” do NQV, não tenho palavras para agradecer por todo o companheirismo durante esta jornada. A amizade de vocês me deu força para continuar em momentos difíceis e perceber que, mesmo nessas horas, estávamos todas unidas. Muito obrigada Mayara, Kátia, Renata, Ana Creme e Sabrina.

A vocês, meninas do laboratório de genética, não tenho palavras para agradecer! Muito obrigada pela acolhida, sempre demonstrando carinho pela pesquisa e prazer em ensinar os outros. Vocês foram fundamentais nesta pesquisa, especialmente

você Lu Tureck, que não mediu esforços para me ajudar. De todo coração, muito obrigada!

A você Gerusa, que sempre me aconselhou e deu forças em várias circunstâncias, muito obrigada! Obrigada por todo seu ensinamento e incentivo, de coração!

Aos colegas do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, Diogo, Suelen, Cássio, Mascarenhas, Sheyla, Thais, Fernanda, Leilane, Fabrício, Lilian, por compartilharem seus projetos, este trabalho tem um pedacinho de vocês. Obrigada pelos ensinamentos, incentivo e momentos descontraídos.

A você Deise, muito obrigada pela amizade que compartilhamos nestes sete anos, pelo carinho e dedicação que você demonstrou em todos os momentos, sempre me apoiando e me orientando para o melhor caminho.

A todos os meus amigos que reclamaram a minha ausência, obrigado pela compreensão e respeito a esse momento pelo qual passei.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVOS.....	16
1.1.1 Objetivo Geral.....	16
1.1.2 Objetivos Específicos.....	16
1.2 HIPÓTESES.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA.....	18
2.2 COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA.....	21
2.2.1 Obesidade abdominal.....	21
2.2.2 Dislipidemias.....	24
2.2.3 Hipertensão arterial sistêmica.....	25
2.2.4 Resistência à insulina.....	27
2.3 FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS À SÍNDROME METABÓLICA.....	29
2.4 APTIDÃO FÍSICA E SÍNDROME METABÓLICA.....	34
3 MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1 PLANEJAMENTO DA PESQUISA.....	37
3.2 PARTICIPANTES.....	37
3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	38
3.3.1 Avaliações Antropométricas e Clínicas.....	38

3.3.2 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória.....	40
3.3.3 Exames Laboratoriais.....	41
3.3.4 Diagnóstico da SMet.....	41
3.3.5 Avaliações Genéticas.....	41
3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	42
4. RESULTADOS.....	43
4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA.....	43
4.2 FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS DOS GENES <i>ADRB2</i> E <i>ADRB3</i>	47
4.3 FATORES DE RISCO PARA A SÍNDROME METABÓLICA E POLIMORFISMOS <i>ADRB2</i> E <i>ADRB3</i>	49
4.4 CORRELAÇÃO DA APTIDÃO FÍSICA, SÍNDROME METABÓLICA E PRESENÇA DE POLIMORFISMO <i>ADRB2</i> E <i>ADRB3</i> COM AS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS E PRESSÓRICAS.....	59
5. DISCUSSÃO.....	67
6. CONCLUSÕES.....	76
REFERÊNCIAS.....	78
APÊNDICES.....	92
ANEXOS.....	105

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E METABÓLICAS CONFORME PERFIL DE IMC EM MENINOS.....	43
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E METABÓLICAS CONFORME PERFIL DE IMC EM MENINAS.....	44
TABELA 3-	VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GRUPO EM MENINOS E MENINAS..	45
TABELA 4 -	FREQUÊNCIA DO ALELO <i>ARG16GLY</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	47
TABELA 5 -	FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO POLIMORFISMO <i>ARG16GLY</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i> POR GRUPO.....	47
TABELA 6 -	FREQUÊNCIA DO ALELO <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	48
TABELA 7 -	FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO POLIMORFISMO <i>GLN27GLU</i> DO GENE DO <i>ADRB2</i> POR GRUPO.....	48
TABELA 8 -	FREQUÊNCIA DO ALELO <i>TRP64ARG</i> DO GENE <i>ADRB3</i>	49
TABELA 9 -	FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO POLIMORFISMO <i>TRP64ARG</i> DO GENE DO <i>ADRB3</i> POR GRUPO.....	49
TABELA 10 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (<i>ARG16GLY</i>) EM MENINOS.....	51
TABELA 11 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (<i>ARG16GLY</i>) EM MENINAS.....	52
TABELA 12 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (<i>ARG16GLY</i>) EM MENINOS.....	54
TABELA 13 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (<i>ARG16GLY</i>) EM MENINAS.....	55
TABELA 14 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (<i>ARG16GLY</i>) EM MENINOS.....	57
TABELA 15 -	CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (<i>ARG16GLY</i>) EM MENINAS.....	58
TABELA 16 -	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, CONSIDERANDO-SE O	

	VO2MÁX (L/MIN) COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO COM PESO ADEQUADO.....	59
TABELA 17 -	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, CONSIDERANDO-SE O VO2MÁX (L/MIN) COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO COM EXCESSO DE PESO.....	60
TABELA 18 -	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, CONSIDERANDO-SE O VO2MÁX (L/MIN) COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO COM EXCESSO DE PESO E SMET.....	60
TABELA 19 -	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN, CONSIDERANDO-SE A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DO POLIMORFISMO COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO ADEQUADO.....	62
TABELA 20 -	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN, CONSIDERANDO-SE A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DO POLIMORFISMO COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO EXCESSO DE PESO.....	64
TABELA 21 -	ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN, CONSIDERANDO-SE A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DO POLIMORFISMO COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO EXCESSO DE PESO E SMET.....	66

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURA 1 -	FREQUÊNCIA DOS COMPONENTES DA SMET NO GRUPO ADEQUADO, EXCESSO DE PESO E EXCESSO DE PESO E SMET.....	46
QUADRO 1-	CLASSIFICAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS...	21
QUADRO 2 -	RESUMO DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO <i>ADRB2</i> E <i>ADRB3</i> EM SÍNDROME METABÓLICA CRIANÇAS E ADOLESCENTES.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ADBR2	- receptores β 2-adrenérgicos
ADRB3	- receptores β 3-adrenérgicos
ADR	- receptores adrenérgicos
SMet	- síndrome metabólica
CA	- circunferência abdominal
CDC	- <i>Center of Disease Control</i>
cm	- centímetros
CT	- colesterol total
GLI	- glicemia em jejum
HDL-c	- <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>
IMC	- índice de massa corporal
Kg	- quilos
m²	- metros quadrados
mg/dL	- miligramas por decilitros
ml/kg/min	- mililitros divididos por quilos e minutos
L/min	- litros por minuto
μU/mL	- micro unidades por mililitros
PA	- pressão arterial
PAD	- pressão arterial diastólica
PAS	- pressão arterial sistólica
TG	- triglicerídeos
UFPR	- Universidade Federa do Paraná
VO₂MÁX	- consumo máximo de oxigênio
RI	- resistência insulínica

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência das mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene do receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*), e da mutação *Trp64Arg* do gene receptor do β 3-adrenérgico (*ADRB3*) sobre os fatores de risco para a síndrome metabólica (SMet) em crianças e adolescentes com excesso de peso e comparar suas condições metabólicas com aptidão física. Foram avaliadas 320 crianças e adolescentes (210 meninos e 110 meninas), de ambos os sexos, com idade entre 10 e 16 anos. Os participantes foram divididos em três grupos: eutróficos (n=110), excesso de peso (n=110) e excesso de peso com SMet (n=100). Avaliou-se estatura, massa corporal, índice de massa corporal (IMC), IMC-escore Z, circunferência abdominal (CA), estágio puberal, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). O consumo máximo de oxigênio direto (VO_2 máximo) foi avaliado pelo método de Rampa. Foram dosados glicemia, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicerídeos (TG). A SMet foi caracterizada pela presença de três ou mais dos seguintes critérios, para idade e gênero: HDL-c<45 mg/dl; TG \geq 130 mg/dl; CA \geq 75°; GLI \geq 100 mg/dl; PAS e/ou PAD \geq 90° ou \geq 120/80. A genotipagem das mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADRB2* e da mutação *Trp64Arg* do gene *ADRB3* foi desenvolvida pelo método de PCR em Tempo Real com Taqman. Utilizaram-se os testes *t* de student, Mann Whitney, análise de variância (ANOVA), Kruskal Wallis, Qui-quadrado, Correlação de Pearson e Correlação de Spearman, com nível de significância de $p < 0,05$. As frequências dos polimorfismos *Arg16Gly*, *Gln27Glu* e *Trp64Arg* foram semelhantes entre os grupos eutrófico, excesso de peso e excesso de peso e SMet. A presença de SMet foi correlacionada diretamente com o polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2* ($r=0,284$, $p=0,032$). Quando comparado usual e polimórfico, no grupo excesso de peso observaram-se maiores médias nas variáveis peso ($p<0,01$), estatura ($p<0,01$), TG ($p=0,05$), PAS ($p<0,01$) e PAD ($p<0,01$) para as mutações *Arg16Gly*; na mutação *Gln27Glu*, maiores CA em meninos ($p=0,03$) e IMC-escore Z ($p=0,02$) e CA ($p=0,038$) em meninas e por fim, na mutação *Trp64Arg* nas variáveis IMC ($p=0,029$), IMC escore-Z ($p=0,05$) e CA ($p=0,02$) em meninos e TG ($p=0,043$) em meninas. Na avaliação de aptidão física, a média do $VO_{2m\acute{a}x}$ relativo foi maior em meninas com excesso de peso e sem a presença do polimorfismo *Gln27Glu* do gene *ADRB2* quando comparada a meninas polimórficas ($p=0,047$). Os resultados permitiram concluir que a SMet está relacionada a polimorfismo *Gln27Glu* do gene *ADRB2* em meninas, e a aptidão física adequada não foi fator de proteção em portadores de variantes genéticas.

Palavras-chave: excesso de peso, síndrome metabólica, aptidão física, polimorfismo, alelo *Arg16Gly*, alelo *Gln27Glu*, receptor β 2-adrenérgico, alelo *Trp64Arg*, receptor β 3-adrenérgico.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the influence of changes *Arg16Gly* and *Gln27Glu* of the β 2-adrenergic receptor gene (*ADRB2*) and the *Trp64Arg* mutation of the β 3-adrenergic receptor (*ADRB3*) receptor gene on the risk factors for metabolic syndrome (MetS) in children and adolescents with overweight and to compare their metabolic conditions with physical fitness. The study included 320 children and adolescents (210 boys and 110 girls), of both sexes, aged between 10 and 16 years. Participants were divided in three groups: adequate weight (n=110), overweight (n=110) and overweight with MetS (n=100). Height, body mass, body mass index (BMI), BMI Z-score, waist circumference (WC), pubertal stage, systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP) were evaluated. The maximal direct oxygen (VO_{2max}) was evaluated by the ramp method. Glucose, total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C) and triglycerides (TG) were measured. The MetS was defined by the presence of three or more of the following criteria for age and gender: HDL-C<45 mg/dL, TG \geq 130 mg/dl, WC \geq 75 percentil; GLI \geq 100 mg/dl, SBP and/or DBP \geq 90 or \geq 120/80. Genotyping of mutations *Arg16Gly* and *Gln27Glu* the *ADRB2* gene and *Trp64Arg* the *ADRB3* gene mutation was developed by the PCR method with Taqman Real-Time. Used the Student t test, Mann Whitney test, analysis of variance (ANOVA), Kruskal Wallis test, chi-square, Pearson correlation and Spearman correlation, with significance level of p<0.05. The frequencies of polymorphisms *Arg16Gly*, *Gln27Glu* and *Trp64Arg* were similar between normal weight, overweight and excess weight groups and MetS. The presence de Smet was directly correlated with the *Arg16Gly* polymorphisms (*ADRB2*) (r=0.284, p=0.032). When compared usual and polymorphic, in excess weight group shows higher average values in weight (p <0.01), height (p<0.01), TG (p=0.05), SBP (p<0.01) and DBP (p<0.01) for *Arg16Gly* mutations; in mutation *Gln27Glu*, larger CA in boys (p=0.03) and BMI Z-score (p=0.02) and CA (p=0.038) in girls and finally, the *Trp64Arg* mutation in variables BMI (p=0.029), BMI Z-score (p=0.05) and CA (p=0.02) in boys and TG (p=0.043) in girls. In the assessment of physical fitness, the mean relative VO_{2max} was higher in overweight girls with and without the presence of *Gln27Glu* polymorphism of *ADRB2* gene polymorphism when compared to girls (p=0.047). The results showed that MetS is related to *Gln27Glu* polymorphism of *ADRB2* gene in girls, and adequate physical fitness was not a protective factor in patients with genetic variants.

Keywords: overweight, metabolic syndrome, physical fitness, polymorphism, *Arg16Gly* allele, *Gln27Glu* allele, β 2-adrenergic receptor; *Trp64Arg* allele, β 3-adrenergic receptor.

1 INTRODUÇÃO

Os fatores de risco metabólicos, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e diabetes *mellitus* tipo 2 aumentaram na população adulta e infanto-juvenil, em decorrência das mudanças do estilo de vida (CIOLAC; GUIMARÃES, 2004; PARK *et al.*, 2003) e têm apresentado grande impacto na saúde pública, pois são fortes preditores no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2004). Estes fatores foram agrupados e, inicialmente, denominados como Síndrome X (RAVEN, 1988), e, posteriormente, como síndrome metabólica (SMet) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). Ainda não se estabeleceu causa única para o desenvolvimento da SMet, no entanto, a obesidade abdominal e a resistência à insulina parecem ter papel fundamental na sua gênese (GRUNDY *et al.*, 2005). A SMet acomete a população adulta e está presente também na população infanto-juvenil. Além disso, a SMet adquirida na infância tende a persistir na idade adulta (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2004) e está associada a problemas psicossociais, metabolismo anormal de glicose, distúrbios hepáticos e gastrintestinais, apnéia do sono e distúrbios do desenvolvimento motor (PAZIN; FRAINER, 2007).

A SMet e a obesidade são problemas de saúde pública, sendo que, atualmente, suas prevalências na população infanto-juvenil têm aumentado a cada ano (HU *et al.*, 2004). Existem critérios para diagnóstico em adultos, como o *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*, *International Diabetes Federation* e Organização Mundial de Saúde. Em crianças e adolescentes, alguns autores (COOK *et al.*, 2003; FERRANTI *et al.*, 2004, LEITE *et al.*, 2009) propuseram a classificação da SMet com base nos critérios dos adultos. Diante da diversidade de critérios disponíveis para o diagnóstico da SMet, assim como pelas características da população estudada, a prevalência desta enfermidade é variável, tanto em adultos como em crianças e adolescentes. Em adultos, a frequência de SMet está em torno de 15% na Europa (HU *et al.*, 2004), 21,8% nos Estados Unidos (FORD; GILES; DIETZ, 2002) e 25,4% no Brasil (SALARONI *et al.*, 2007). Na população pediátrica, as frequências variam de 4,2% (COOK *et al.*, 2003) a 9,2% (FERRANTI *et al.*, 2004), com aumento na prevalência quando se consideram

crianças e adolescentes obesos para 17,3% (FERREIRA, OLIVEIRA, FRANÇA *et al.*, 2007), 35,5% (COOK *et al.*, 2003) e 51,2% (COSTA *et al.*; 2012).

O aumento da obesidade tem importante efeito nos distúrbios metabólicos e doença cardiovascular (ZHU *et al.*, 2010), sendo que a obesidade visceral é considerada a principal patogênese da SMet (LEE, BACHA, ARSLANIAN, 2006; DESPRÉS *et al.*, 2001). O desenvolvimento desta síndrome está associado aos fatores ambientais, como alimentação inadequada e o sedentarismo, que predispõem à presença de alterações metabólicas e inflamatórias (SOBIESKA *et al.*, 2013). Entretanto, aspectos genéticos têm sido apontados como predisponentes do desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares, que são utilizados como critérios da SMet. A identificação de mutações genéticas, como os polimorfismos nos receptores adrenérgicos $\beta 2$ (*ADRB2*) e $\beta 3$ (*ADRB3*), faz-se relevante para a saúde pública, podendo, assim, minimizar os riscos ao implementar estratégias preventivas ainda em idades precoces, uma vez que estas mutações estão associadas às modificações na atividade do sistema nervoso simpático, que podem alterar a lipólise (LARGE *et al.*, 1997) e potencializar o surgimento dos fatores de risco associados à SMet (VILLARES *et al.*, 2010; SILVA, 2007).

Estudos observaram associação do aumento da obesidade com fatores relacionados à SMet para a mutação *Trp64Arg* do gene *ADRB3* (ARASHIRO *et al.* 2003; PORTO *et al.*, 2004; ERHARDT *et al.*, 2005). Contudo, esses resultados são controversos, pois outras pesquisas não encontraram nenhuma relação das mutações nos genes *ADRB2* e *ADRB3* com a SMet (KUROKAWA *et al.*, 2003; TAFEL *et al.*, 2004). Sendo assim, faz-se necessário investigar a influência das mutações nos genes *ADRB2* e *ADRB3* sobre os componentes da SMet em crianças e adolescentes, verificando se existe associação da ocorrência de maior frequência de polimorfismos em receptores adrenérgicos em indivíduos que apresentam excesso de peso e obesidade. Além disso, estudos apontam que o nível de aptidão física é considerado fator de proteção em relação às mutações genéticas (PAHKALA *et al.*, 2012), sendo que a prática sistemática de atividade física é uma das maiores estratégias para a prevenção e tratamento da obesidade e da SMet (PATTYN *et al.*, 2013; GORDON *et al.*, 2008). Entretanto, o papel protetor da aptidão física na prevenção de comorbidades relacionadas à SMet, em indivíduos que apresentam polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3*, não está esclarecido.

Diante disso, este estudo procurou observar a influência das mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene do *ADRB2* e *Trp64Arg* do gene do *ADRB3* sobre os fatores de risco para a SMet em crianças e adolescentes com peso adequado, excesso de peso e excesso de peso e SMet e comparar suas condições metabólicas com aptidão física.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho será avaliar a influência das mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene receptor β 2-adrenérgico (*ADRB2*), e da mutação *Trp64Arg* do gene receptor β 3-adrenérgico (*ADRB3*) sobre os fatores de risco para a síndrome metabólica em crianças e adolescentes com peso adequado, excesso de peso e excesso de peso e SMet e comparar suas condições metabólicas com aptidão física.

1.1.2 Objetivos específicos

- Comparar os valores de composição corporal, variáveis metabólicas, pressóricas e de aptidão cardiorrespiratória em crianças e adolescentes com excesso de peso e excesso de peso e SMet com o grupo adequado;
- Verificar a frequência do polimorfismo no gene *ADRB2* (*Arg16Gly* e *Gln27Glu*) e *ADRB3* (*Trp64Arg*) nas crianças e adolescentes com excesso de peso e síndrome metabólica;
- Comparar os valores dos indicadores de excesso de peso (massa corporal, IMC, IMC score-z e circunferência abdominal), variáveis pressóricas, metabólicas e de aptidão física em crianças e adolescentes com polimorfismos *ADRB2* e *ADRB3* e fatores de risco para síndrome metabólica;

- Correlacionar o VO_{2max} (l/min) com a presença de SMet, variáveis antropométricas, variáveis metabólicas e variáveis pressóricas em crianças e adolescentes com peso adequado, excesso de peso e excesso de peso e SMet;
- Correlacionar a presença dos polimorfismos *ADRB2* e *ADRB3* com as variáveis antropométricas, pressóricas, metabólicas e de aptidão física em crianças e adolescentes com peso adequado, excesso de peso e excesso de peso e SMet.

1.2 HIPÓTESES

H1: As crianças e adolescentes com excesso de peso e SMet possuem valores superiores de composição corporal, variáveis pressóricas e metabólicas, e menor valor de aptidão física, quando comparado aos indivíduos com peso adequado e excesso de peso;

H2: Os polimorfismos do gene *ADRB2* (*Arg16Gly* e *Gln27Glu*) e *ADRB3* (*Trp64Arg*) são encontrados em maior frequência em crianças e adolescentes com excesso de peso e síndrome metabólica;

H3: Os portadores dos variantes genéticos apresentam maiores valores médios dos indicadores de excesso de peso, variáveis pressóricas e metabólicas em relação ao grupo não polimórfico;

H4: Os portadores dos variantes genéticos com maior aptidão física apresentam melhores condições metabólicas em relação aos com menor aptidão física.

H5: O $VO_{2máx}$ está inversamente correlacionado com a presença de SMet, com as alterações das variáveis antropométricas, pressóricas e metabólicas;

H6: A presença dos polimorfismos *ADRB2* e *ADRB3* está diretamente correlacionada com as variáveis antropométricas, metabólicas e pressóricas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A SMet é transtorno representado por conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SMET, 2005). Os critérios diagnósticos da SMet reúnem fatores associados ao desenvolvimento de doença cardiovascular, como os índices antropométricos aumentados, dislipidemias, a hipertensão arterial sistêmica, alterações no metabolismo dos glicídios, estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios (MANNA; DAMIANI; SETIAN, 2006). Segundo Lakka *et al.* (2002), em adultos, esta síndrome associada à doença cardiovascular aumenta cerca de 2,6 a 3,0 vezes o risco de morte cardiovascular e 1,9 a 2,1 a mortalidade geral.

O diagnóstico precoce da SMet possibilita que indivíduos com risco de doenças cardiovasculares e metabólicas adotem medidas preventivas (STRUFALDI; SILVA; PUCCINI, 2008), como a implementação de dieta mais adequada e a prática regular de exercícios físicos, visando a redução da obesidade visceral (SAVONEN *et al.*, 2006). Além disso, estudos apontam que fatores genéticos podem influenciar no manejo desses fatores metabólicos (OGURI; TACHI; MATSUOKA, 2013; PORTO *et al.*, 2004; MACHO-AZCARATE *et al.*, 2002), o que pode dificultar a resposta ao tratamento. Esta revisão abordará os critérios diagnósticos da SMet, seus componentes e fatores genéticos envolvidos, bem como a aptidão física de crianças e adolescentes com SMet.

2.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA

O estudo comparativo da SMet tem sido dificultado pelo fato de não haver consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005) tanto na população adulta como na infanto-juvenil (FORD; LI; SATTAR, 2008; GRUNDY *et al.*, 2005; FERRANTI *et al.*, 2004). A Organização Mundial de Saúde foi quem denominou pela primeira vez esse conjunto de fatores de risco como SMet. Em adultos, este critério preconiza a avaliação da resistência à

insulina ou o distúrbio do metabolismo da glicose. O indivíduo classificado com SMet por este critério apresenta dois ou mais dos seguintes componentes: pressão arterial sistólica ≥ 140 e/ou diastólica ≥ 90 mmHg; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou HDL-c < 35 para homens e < 39 mg/dL para mulheres; IMC > 30 kg/m² e/ou obesidade central, por meio da relação cintura-quadril, maior que 0,90 para homens ou maior que 0,85 para mulheres; microalbuminúria ≥ 20 μ g/min ou albumina: razão creatina ≥ 30 d/mg (WHO, 1999).

Além dessa primeira classificação da SMet, há outros dois critérios que são mais utilizados, pois não exigem a avaliação da resistência insulínica e da microalbuminúria. O critério do *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) de 2001 classifica a SMet com a presença de pelo menos três dos seguintes componentes: circunferência abdominal > 102 e > 88 cm em homens e mulheres, respectivamente; HDL-c < 40 para homens e < 50 mg/dL para mulheres; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL e pressão arterial ≥ 130 e/ou ≥ 85 mmHg. Este critério é o recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SMet (I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005), entretanto, os pontos de corte já estão desatualizados, pois em 2004 houve mudança nos critérios para a glicemia de jejum (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2004).

O critério mais recente é o da *International Diabetes Federation* (IDF) de 2005. A presença da SMet se dá quando o indivíduo apresentar três ou mais das seguintes alterações: circunferência abdominal, classificada com pontos de corte de acordo com o grupo étnico, HDL-c < 40 mg/dL em homens e 50 mg/dL em mulheres; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou quando for previamente diagnosticado diabetes tipo II e pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ZIMMET; ALBERTI; RIOS, 2005).

Primeiramente, a SMet foi diagnosticada como fator de risco para a população adulta (LAKKA *et al.*, 2002), porém, recentemente, há aumento da prevalência em crianças e adolescentes (WEISS *et al.*, 2004; COSTA *et al.*; 2012; FRIEND; CRAIG; TURNER; 2013). Para esta população ainda não há consenso em relação ao critério de diagnóstico. Quarenta definições diferentes foram utilizadas em uma revisão com 27 estudos (FORD; LI; 2008), com prevalência da síndrome variando entre 0% a

60% no mesmo grupo de crianças, devido à diferença nos critérios de diagnóstico utilizado (GOLLEY *et al.*; 2006). Outro estudo avaliou a prevalência da SMet em adolescentes obesos, utilizando três critérios diagnósticos diferentes. Como resultado, os autores observaram que a SMet estava presente em 39,7% dos indivíduos quando utilizados os critérios do IDF (2005), 51,2% com os critérios de Cook *et al.* (2003) e 74,4% com os pontos de corte estabelecidos por Ferranti *et al.* (2009).

Outro fator é a escolha dos componentes da SMet. Alguns autores sugerem a utilização da resistência à insulina, por meio do HOMA-IR, em vez da glicemia de jejum (CAVALI *et al.*, 2010; SHARMA; LUSTIG; FLEMING; 2011). Por não haver único critério para diagnóstico, estudo longitudinal que acompanhou crianças e adolescentes durante 11 anos observou, por meio da análise fatorial exploratória, que os fatores de risco mais predominantes na SMet foram a pressão arterial sistólica, circunferência abdominal e triglicérides elevados (GHOSH, 2007). Estudos confirmam a necessidade de três a quatro fatores de risco para o diagnóstico de SMet, porém, como limitação, sugerem heterogeneidade das populações estudadas, como mulheres obesas (LAFORTUNA *et al.*, 2008) e adolescentes com sobrepeso (GHOSH, 2007; KELISHADI *et al.*, 2006; WANG *et al.*, 2004).

Essa dificuldade em estabelecer definição única é devido às diferenças das faixas etárias e à falta de ocorrência de doenças cardiovasculares nesta população. Verifica-se que os critérios propostos pelo NCEP/ATPIII, com modificações para idade, são os mais utilizados, sendo que vários estudos seguem essa proposta utilizando os mesmos componentes (obesidade abdominal, triglicérides, HDL-c, glicemia e pressão arterial) e modificando-os para a idade (QUADRO 1).

QUADRO 1 – CLASSIFICAÇÃO DA SMET EM CRIANÇAS

	Cook et al. (2003)	Ferranti et al. (2009)	Leite et al. (2009)
Obesidade abdominal	≥ percentil 90 (FREEDMAN <i>et al.</i> , 1999)	> percentil 75 (FERNANDÉZ <i>et al.</i> , 2004)	≥ percentil 75 (FERNANDÉZ <i>et al.</i> , 2004)
Triglicerídeos	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥130 mg/dL
HDL-c	≤ 40 mg/dl	< 50 mg/dl	<45 mg/dL (I DIRETRIZ BRAS. PREV. ATEROSCL. NA INF E ADOLESC, 2005)
Pressão arterial elevada	≥ percentil 90	> percentil 90	≥90° ou ≥120/80 (V CONSENSO BRAS. HA, 2006)
Glicose em jejum	≥ 110 mg/dl	≥ 110 mg/dl	≥100 mg/dL (ADA, 2007)

Independentemente do critério diagnóstico utilizado, as organizações internacionais reconhecem a importância da investigação e tratamento de cada um dos fatores de risco que compõem a SMet (MANNA; DAMIANI; SETIAN, 2006). Além disso, é o aspecto mais relevante para a criação de propostas de programas racionais e efetivos que tenham como objetivo intervir sobre esses fatores (KAVEY *et al.*, 2006).

2.2 COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

2.2.1 Obesidade abdominal

A obesidade visceral/abdominal é considerada fator de risco cardiovascular e está associada a alterações metabólicas que indicam risco cardiovascular, como aumento da pressão arterial sistêmica, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e baixo HDL-c, que são descritas como componentes da SMet (DUNAJSKA *et al.*, 2008; CONSOLIM-COLOMBO; ATALA; 2004; COOK *et al.*, 2003).

O tecido adiposo, nos últimos anos, está sendo reconhecido como órgão com múltiplas funções e papel central na gênese da resistência insulínica, deixando de ser considerado apenas reservatório de energia, por sintetizar e secretar moléculas biologicamente ativas, associadas a processos inflamatórios (FERRANTI; MOZAFFARIAN; 2008; FILHO *et al.*, 2006). As características metabólicas são diferenciadas de acordo com a localização do adipócito, sendo que a obesidade intra-abdominal é a que apresenta maior dano na sensibilidade insulínica (GIORGINO; LAVIOLA; ERIKSON; 2005), por estar associado à secreção de citocinas que desencadeiam o processo inflamatório sistêmico (SCHWARZENBERG; SINAIKO; 2006).

A atividade lipolítica celular está aumentada em obesos, ocasionando maior liberação de ácidos graxos livres (AGL). Essa elevação acarreta aumento da formação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e de muito baixa densidade (VLDL-c), ao lado da redução dos níveis das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). Com esse aumento, também há o aumento da resistência à insulina, o que pode levar à disfunção progressiva da célula beta pancreática, precedendo as manifestações do *diabetes mellitus* tipo 2 (SOUZA *et al.*, 2007).

Para análise da validade da circunferência abdominal são utilizados métodos indiretos com maior precisão, como tomografia computadorizada, a imagem por ressonância magnética, a densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA), a análise por impedância bioelétrica ou pela pletismografia (LOBSTEIN; BAUR; UAY; 2004); e medidas antropométricas, que também avaliam indiretamente a obesidade visceral, como circunferência abdominal, razão cintura/quadril, razão cintura/estatura. Estudos epidemiológicos utilizam avaliações antropométricas pela praticidade e baixo custo (LEE; BACHA; ARSLANIAN; 2006). As propostas do IDF e do NCEP/ATPIII elegem a circunferência da cintura como componente obrigatório para diagnóstico da SMet em adultos. A proposta anterior da WHO (1999) incluía valores elevados de razão cintura/quadril entre os critérios diagnósticos.

Em crianças e adolescentes, o uso da razão cintura/quadril pode ser medida inapropriada, pois a largura pélvica se modifica rapidamente durante a maturação sexual, e o índice pode estar refletindo mais essa variação do que o acúmulo de

gordura propriamente dito (WEISS *et al.*, 2004). Em estudo realizado com adolescentes americanos, observou-se que a circunferência da cintura foi o melhor índice antropométrico para a predição de fatores de risco para doença cardiovascular (LEE; BACHA; ARSLANIAN; 2006).

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SMet (2005), em adultos a medida da circunferência da cintura deve ser maior que 94 cm e 88 cm para homens e mulheres, respectivamente, para caracterização da SMet. Em crianças e adolescentes, a avaliação da obesidade abdominal é mais complexa, pois varia conforme os fatores idade, gênero e etnia (GORAN; KASKOUN; SHUMAN; 1995). Desse modo, a classificação é realizada pelas curvas de percentis desenvolvidas a partir de distribuições populacionais das medidas da circunferência abdominal (CAPRIO *et al.*, 1996). O diagnóstico é baseado em determinado ponto de corte que representa a quantidade em que a gordura abdominal é prejudicial à saúde da criança e do adolescente.

O menor ponto de corte encontrado na literatura é o percentil 75, proposto por Fernandez *et al.* (2004) para americanos de todas as etnias. A maioria dos estudos que adaptaram os pontos de corte para crianças e adolescentes segue este critério para a classificação da obesidade abdominal, pois é o que mais se aproxima dos valores de referência para os adultos.

Lee *et al.* (2006), examinaram a relação da obesidade da cintura com valores de pressão arterial sistêmica e hiperlipidemia, componentes da SMet, independente do percentil de IMC em jovens. Foram avaliados 70 afro-americanos e 95 caucasianos, com média de idade de 12 anos. Ambos os valores de obesidade da cintura, medidos no ponto médio entre a última costela e a crista íliaca, e IMC, foram significativamente associados ($p < 0,05$) com a pressão arterial sistólica e diastólica diurna e noturna, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (HDL-c). Depois de analisado para idade, sexo e raça, a adição da circunferência da cintura no percentil do IMC, aumentou a variância (r^2) da pressão sistólica em 15% ($p < 0,05$). A inclusão da circunferência abdominal com o percentil do IMC explicou o aumento de 3% e 7% da variância em triglicerídeos e HDL-c, respectivamente. Os autores colocam que a previsão dos riscos da obesidade infantil, relacionada com a saúde, é

significativamente melhor com a utilização da circunferência abdominal (LEE; BACHA; ARSLANIAN; 2006).

O estudo de Ferranti *et al.* (2004), realizado em 1960 americanos, de 15 a 19 anos de idade, demonstrou que 9,2% das crianças e adolescentes avaliados apresentaram SMet, sendo que 21% foram classificados com obesidade abdominal ao considerar valor maior que o percentil 75. Outro estudo realizado em crianças e adolescentes, em Florianópolis, avaliou 2919 alunos de 7 a 10 anos de idade, de ambos os sexos, observou obesidade central em 22% das meninas e 26,9% dos meninos, pela medida da circunferência abdominal maior que o percentil 91 (ASSIS *et al.*, 2007).

2.2.2 Dislipidemias

O excesso de peso e as dislipidemias são considerados os principais fatores para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (SANTOS; MARTINEZ; 2002), sendo que as dislipidemias envolvem hipertrigliceridemia, HDL-c diminuído, LDL-c e colesterol total aumentado (V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE, 2013).

A aterogênese é processo que tem início na infância, com a formação de estrias gordurosas precursoras de placas ateroscleróticas (CARVALHO *et al.*, 2007). Em presença da obesidade, inatividade física, hipertensão arterial, este processo tende a ser potencializado no decorrer da vida (PELLANDA *et al.*, 2000). Além disso, estudos epidemiológicos mostram que o nível de colesterol na infância é fator preditivo do nível de colesterol na vida adulta (GIULIANO; CARMELI; 2005; BROTONS; RIBEIRA; PERICH; 1998).

Para diagnóstico da SMet, o indivíduo deve apresentar níveis baixos de HDL-c e níveis elevados de triglicérides (GRUNDY *et al.*, 2005), por estarem mais associados aos fatores ambientais e estilo de vida do que aos componentes genéticos (CIOLAC; GUIMARÃES; 2004), observados nas elevadas concentrações de colesterol total e LDL-c.

A WHO (1999), primeira organização a criar critérios diagnósticos para esta síndrome, estipulou, como pontos de corte para adultos, os triglicerídeos ≥ 150 mg/dL e HDL < 35 mg/dL para homens e < 39 mg/dL para mulheres. O NCEP/ATPIII (2001) e o IDF (2005) continuaram com os mesmos critérios para os triglicerídeos, porém houve modificações nos valores de concentração do HDL, em que deveriam ser < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres.

Para a classificação em crianças e adolescentes ainda não há consenso para o critério diagnóstico. Cook *et al.* (2003) utilizaram como pontos de corte os triglicerídeos ≥ 110 mg/dL e o HDL-c ≤ 40 mg/dL. Ferranti *et al.* (2004) avaliaram a dislipidemia com triglicerídeos ≥ 100 mg/dL e HDL < 50 mg/dL. Estudo de Leite *et al.* (2009), considerou os valores de triglicerídeos ≥ 130 mg/dL, e o HDL para < 45 mg/dL, conforme valores estabelecidos na Diretriz de Dislipidemias em Crianças e Adolescentes (2005).

Castillo *et al.* (2007) avaliaram a prevalência de SMet em 1366 crianças e adolescentes mexicanos, de 7 a 24 anos de idade, utilizando os critérios do NCEP/ATPIII, sendo que a classificação deveria apontar os triglicerídeos ≥ 100 mg/dL, HDL-c < 45 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres. Como resultado, observaram que os dois fatores mais presentes na classificação da síndrome foram triglicerídeos elevados (42,6%) e baixa concentração de HDL-c (85,4%).

Outro estudo, realizado na cidade do Rio de Janeiro, avaliou crianças de 5 a 9 anos de idade e observou que 68,4% das crianças apresentaram dislipidemia, sendo que 43,8% apresentaram colesterol elevado, 18,6% LDL-c aumentado, 35% com baixo HDL-c e 3,5% com triglicerídeos elevados (GAMA; CARVALHO; MIRANDA; 2007).

2.2.3 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é doença caracterizada pelo aumento da pressão arterial nos vasos sanguíneos (GUYTON; HALL; 1997), sendo

multifatorial e se caracterizando por aumento do débito cardíaco e da resistência vascular periférica (KAPLAN, 1998). Associa-se a outros fatores de risco, como a hipertrofia ventricular esquerda, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e intolerância à glicose (PRAVENEK *et al.*, 2004).

O diagnóstico da HAS, pelo método indireto, é baseado na pressão arterial de repouso, com o uso de esfigmomanômetro com coluna de mercúrio, que é o mais indicado para este tipo de medida, pois o aparelho permanece calibrado por mais tempo.

A classificação da pressão arterial em crianças e adolescentes é baseada em tabelas normativas e varia conforme idade, gênero e estatura (*The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents*; 2004). Os valores de PAS e/ou PAD abaixo do percentil 90 são considerados normotensão, os valores entre os percentis 90 e 95, como limítrofes ou pré-hipertensão e as medidas iguais ou superiores ao percentil 95, como hipertensão arterial.

As crianças obesas possuem risco 2,4 vezes maior do que as eutróficas para o desenvolvimento da HAS e aproximadamente 20% a 30% têm pressão arterial elevada (LAUER; BURNS; CLARKE; 1991). Srinivasan *et al.* (1996), em estudo longitudinal, verificaram que dos 191 adolescentes obesos, 58% permaneceram neste estado na vida adulta e tiveram prevalência de hipertensão 8,5 vezes maior e valores de LDL-c e triglicérides de 3,1 a 8,3 vezes maior, respectivamente, em relação aos não obesos. Kelishadi *et al.* (2006), considerando o percentil 90 como ponto de corte, encontraram 5% de pressão arterial elevada em escolares iranianos de 10 a 14 anos de idade (n = 1887), com proporções semelhantes entre os meninos (6%) e as meninas (4%).

No Brasil, Moura *et al.* (2004) avaliaram 1253 crianças e adolescentes de escolas públicas e privadas de Maceió, tendo como ponto de corte o percentil 95, e encontraram alteração de 9,4% na pressão arterial, sem diferenças significativas entre meninos (9,5%) e meninas (9,3%) de sete a dezessete anos de idade.

Em Curitiba, Moser *et al.* (2013) observaram que 18,6% das crianças e adolescentes da rede pública apresentaram pressão arterial elevada, sendo

observada correlação positiva da pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente, com o índice de massa corporal ($r = 0,28$ e $0,26$; $p < 0,001$) e circunferência abdominal ($r = 0,26$ e $0,24$; $p < 0,001$).

Os mecanismos responsáveis pela patogênese da hipertensão arterial ainda não são totalmente esclarecidos em 90% dos casos, porém é reconhecida a influência gênica e ambiental (MAGALHÃES *et al.*, 2002).

2.2.4 Resistência à insulina

A SMet reúne sintomas cardiovasculares e metabólicos e está fortemente associada com o *diabetes melitus* tipo 2 (MENDIZÁBAL; LLORENS; NAVA; 2013). Neste caso, elevadas concentrações de glicemia são frequentemente associadas com hipertensão, dislipidemia, aterosclerose e obesidade (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET; 2005).

Além dos fatores ambientais, a resistência insulínica (RI) está associada a fatores genéticos que determinam a síntese de peptídeos orexígenos e/ou menor produção de anorexígenos, aliada à diminuição na ação da leptina e da resposta da insulina sobre seu receptor ou deficiente de transdução (CESARETTI; KOHLMANN JUNIOR; 2006). Esta resistência está atribuída à grande atividade adrenérgica, sendo que o seu aumento piora a sensibilidade à insulina por promover inibição direta na cadeia de transdução do receptor de insulina e, conseqüentemente, determinar menor translocação do GLUT4, ocasionando dessa maneira a hiperinsulinemia, responsável pelo aumento da pressão arterial (CESARETTI; KOHLMANN JUNIOR; 2006).

Um dos métodos para a determinação da resistência à insulina é o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, porém é técnica demorada e invasiva (GENOLEZE; PAREJA; 2006). O índice *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) representa uma das alternativas para a avaliação da RI, por ser de aplicação mais fácil e por assegurar relação forte com o clamp (VASQUES; PEREIRA; GOMIDE; 2008).

Em estudo longitudinal, realizado por Sinaiko *et al.* (2007), que inclui o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico, em crianças de 11 a 14 anos de idade, mostrou que a resistência insulínica em si esteve associada a níveis elevados de risco cardiovascular. Quando dividido em dois grupos de acordo com a sensibilidade à insulina, o grupo resistente apresentou glicemia de jejum e triglicérides significativamente mais altos e HDL mais baixo, independente do IMC. Quando a amostra foi dividida de acordo com os níveis de IMC e sensibilidade à insulina, houve interação no grupo de obesos com resistência à insulina, levando a níveis mais altos de fatores de risco do que o esperado caso fossem adicionados todos os efeitos individuais do IMC e da resistência à insulina.

Bao *et al.* (1996) avaliaram em longo prazo os níveis de insulina plasmática em crianças (5 a 9 anos) e em adultos jovens (17 a 23 anos) da população do Bogalusa Heart Study e observaram as consequências de níveis elevados em relação ao perfil lipídico e à pressão arterial. Houve acompanhamento de oito anos e verificou-se que a prevalência de obesidade foi de 72% nos indivíduos que apresentavam níveis de insulina persistentemente elevados. Os casos de hipertensão e dislipidemia, respectivamente, foram de 2,5 a 3,0 vezes maiores para esses indivíduos.

Em Brasília, Ferreira *et al.* (2007) observaram a presença de SMet e os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, relacionadas com a resistência à insulina. Participaram do estudo 52 crianças obesas e a SMet foi verificada em 17,3%. A resistência à insulina foi significativamente diferente para meninas e meninos ($p = 0,016$). Aproximadamente 44,2% da amostra apresentaram dois fatores de risco e 15% eram hipertensos. Crianças obesas apresentam elevada prevalência de SMet, porém as crianças com resistência à insulina exibem maiores fatores de risco.

A avaliação da resistência à insulina tem grande importância, pois sua identificação precoce implica na possibilidade de prevenção de doenças e melhora na qualidade de vida (VASQUES; PEREIRA; GOMIDE; 2008).

2.2 FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS À SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade, em decorrência da sua natureza heterogênea, apresenta interações do gene e gene-ambiente, fatores importantes para sua etiologia (MATTEVI; ZEMBRZUSKI; HUTZ; 2006). Estudos moleculares têm identificado genes específicos que influenciam na obesidade e na SMet (CHAGNON *et al.*, 2003), sendo que as interações entre os genes que influenciam na termogênese e no metabolismo lipídico podem alterar a capacidade de controlar o peso corporal ao longo do tempo (ELLSWORTH *et al.*, 2002). Alguns desses polimorfismos são dos receptores β adrenérgicos que desempenham papel importante no desenvolvimento da obesidade, pois estimulam a lipólise no tecido adiposo (ROSSUM *et al.*, 2002).

Os receptores adrenérgicos são uma classe de receptores acoplados à proteína G que se ligam às catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) (MASSUO, 2010). A produção e liberação dessas catecolaminas, que atuam em receptores adrenérgicos (ADR), são medidas pela atividade simpática central e periférica (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO; 2007), apresentados em dois subtipos: alfa ($\alpha 1$ e $\alpha 2$) e os beta (β) adrenérgicos (ATALA, 2006). Estes receptores adrenérgicos intercedem na ação das catecolaminas em vários tecidos humanos. Nos adipócitos brancos, a sua ativação leva ao aumento da lipólise, enquanto que em adipócitos marrons inicia-se o processo lipolítico, pré-requisito para a ativação da termogênese (LOWELL *et al.*, 2000).

As catecolaminas controlam diversos processos da SMet e exercem seus efeitos por meio de diferentes receptores β adrenérgicos (PARK; SHIN; LEE; 2008), subdivididos em $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$, que se diferenciam conforme a sua localização e função (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO; 2007). Estudos demonstram que os ADR são polimórficos (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO; 2007), sendo que estes polimorfismos podem ter consequências funcionais em termos de atividade do receptor e regulação, contribuindo para diversas fisiopatologias, dentre elas a obesidade e hipertensão, componentes da SMet (MASSUO, 2010).

O receptor $\beta 2$ -adrenérgico (*ADRB2*) distribui-se por diversos órgãos e tecido adiposo, além dos vasos sanguíneos e coração (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO; 2007). Esses receptores têm como função o estímulo da atividade lipolítica no tecido

adiposo (ENOKSSON *et al.*, 2000) e no músculo esquelético (HAGSTROM *et al.*, 1998), desempenhando importante função na regulação do balanço energético (HUANG *et al.*, 2008; JALBA *et al.*, 2008).

Estudos prévios demonstraram que os receptores $\beta 2$ apresentam diferentes polimorfismos (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO; 2007), e os mais comuns neste gene são *Arg16Gly* e *Gln27Glu* (MASSUO, 2010). O polimorfismo *Arg16Gly* ocorre pela substituição do nucleotídeo citosina (C) pelo nucleotídeo guanina (G) no gene, com a troca do aminoácido arginina (Arg) pela glicina (Gly) no códon 16. Por sua vez, o polimorfismo *Gln27Glu* ocorre pela troca do nucleotídeo arginina pelo nucleotídeo guanina, com substituição do aminoácido glutamina (Gln) pelo ácido glutâmico (Glu) no códon 27 (MASSUO, 2010).

O gene codificado do *ADRB2* é considerado componente genético importante para a SMet (PARK; SHIN; LEE; 2008) e em adultos o polimorfismo do gene *ADRB2* tem sido associado com obesidade (PEREIRA *et al.*, 2003; UKKOLA; TREMBLAY; BOUCHARD; 2001), diabetes tipo 2 (KIM *et al.*, 2002) e fatores de risco cardiovasculares (ROSMOND *et al.*, 2000).

Em crianças e adolescentes, estudos demonstram que os polimorfismos desse gene podem estar associados à obesidade (PARK; SHIN; LEE; 2008). Os sujeitos homocigotos para o alelo Gly16 podem ser mais propensos a ganhar peso desde a infância até a idade adulta, quando comparados aos transportadores do alelo Arg16, devido à redução da eficiência e atividade do receptor (ELLSWORTH *et al.*, 2002). Outros estudos também observaram associação com a obesidade na posição 16 (MASSUO, 2010; KAWAGUCHI *et al.*, 2006). Em relação à substituição na posição 27, foi observada associação com a obesidade por Ukkola *et al.* (2001) e Pereira *et al.* (2003).

Outro estudo observou associação do alelo *Arg16Gly* com outros fatores de risco, como distribuição central de gordura elevada e pressão arterial sistólica, e do alelo *Gln27Glu* com concentrações de leptina e triglicérides (ROSMOND *et al.*, 2000). Além disso, o alelo *Arg16Gly* possivelmente está associado com a presença de SMet em homens adultos (GJESING, 2007).

Outro polimorfismo frequente na síndrome metabólica é o polimorfismo no receptor β 3-adrenérgico (*ADRB3*). O receptor *ADRB3* é uma proteína expressada no tecido adiposo, sendo importante regulador da lipólise (OGURI *et al.*, 2013) e da termogênese (ITO *et al.*, 1998). A diminuição da função desses receptores no tecido adiposo branco pode diminuir a lipólise e, assim, causar a retenção de lipídios nas células adiposas (MASSUO, 2010). Em estudo recente, foi observado que crianças e adolescentes obesos e com SMet apresentam frequências de polimorfismos no gene *ADRB3* superiores a crianças não obesas (OGURI *et al.*, 2013).

Uma variação neste gene resulta da substituição da arginina por triptofano no códon 64 (Trp64Arg), e sua associação tem sido reportada com o ganho de peso, resistência insulínica, diabetes tipo 2 (WIDEN *et al.*, 1995) e SMet (WALSTON *et al.*, 1995) tanto em adultos (STAIANO; KATZMARZYK; 2012; WIDEN *et al.*, 1995; TCHERNOF *et al.*, 2000; OIZUMI *et al.*, 2001) como em crianças (ERHARDT *et al.*, 2005; ARASHIRO *et al.*, 2003). Estudo prévio observou que os adultos portadores de Arg (Trp/Arg ou Arg/Arg) apresentaram média maior de IMC quando comparado aos não portadores (Trp/Trp) (KUROKAWA *et al.*, 2003).

Em crianças, resultados semelhantes foram encontrados em pesquisa para portadores de Arg (ARASHIRO *et al.*, 2003). Além disso, a presença do alelo Arg64 foi associada significativamente com a obesidade nos estudos de Chou *et al.* (2012), Erhardt *et al.* (2005) e Tafel *et al.* (2004). Em contraposição, Malik *et al.* (2011) não observaram efeitos consistentes do polimorfismo no *ADRB3* sobre a obesidade.

Alguns estudos abordam a associação entre os polimorfismos no *ADRB3*, no códon 64 com a SMet. Entretanto, não foram encontrados na literatura estudos referentes ao polimorfismo no *ADRB2* e SMet. O quadro 2 dispõe os principais estudos publicados em crianças e adolescentes, que avaliaram a presença dos polimorfismos *ADRB2* e *ADRB3* em relação à presença de obesidade e SMet.

QUADRO 2 – RESUMO DOS ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NO *ADRB2* E *ADRB3* E SMET EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

AUTOR	OBJETIVO	METODOLOGIA	RESULTADOS	CONCLUSAO
OGURI, K. 2013	Investigar a associação entre o polimorfismo <i>ADRB3</i> Trp64Arg e massa total, distribuição da gordura abdominal e outros distúrbios metabólicos e SM em crianças japonesas	O polimorfismo do gene <i>ADRB3</i> (Trp64Trp, Trp64Arg e Arg64Arg) foi avaliado em 132 crianças com idade entre 6 - 12 anos: 73 obesos (45 meninos) e 59 não obesos (27 meninos). Gordura visceral e subcutânea foi mensurada usando imagem de ressonância magnética. Foram avaliados PA, lipídios e glicose.	A frequência dos portadores Arg (Trp64Arg ou Arg64Arg) foi significativamente maior em obesos com SM, comparado com obesos sem SM e não obesos. Em crianças obesas, portadores Arg tiveram maior gordura visceral, PAS e PAD, LDL-c e TG não portadores de Arg (trp64Trp). Entretanto, não houve diferenças no total de massa gorda e gordura subcutânea entre os 2 grupos. Em não obesos, 9 desses parâmetros diferiram significativamente entre portadores Arg e não portadores.	O polimorfismo Trp64Arg do gene <i>ADRB3</i> pode afetar a acumulação de gordura visceral e ser associado com a SM em conjunto com o agravamento do metabolismo de lipídios e elevada PA.
CHUN CHOU, Y. 2012	Investigar a associação dos polimorfismos <i>ADRB2</i> (<i>Arg16Gly</i> , <i>Gln27Glu</i>) e <i>ADRB3</i> (Trp64Arg) em adolescentes obesos.	559 adolescentes. Foram divididos em dois grupos: obesos (IMC>95th) e adequado (IMC 15-85th). O DNA foi extraído por mucosa das células da boca.	Entre os três polimorfismos <i>ADRB</i> , somente o polimorfismo <i>Arg16Gly</i> foi significativamente correlacionado com adolescentes obesos, especialmente em meninas. Meninas com genótipo Gly/Gly tiveram maior probabilidade de associação com obesidade do que os genótipos Arg/Gly ou Arg/Arg. Meninas com genótipo Gly/Gly tiveram maior IMC quando comparado ao genótipo Arg/Arg. Adolescentes obesos com genótipo Gly/Gly tiveram maior probabilidade de hipertensão do que os genótipos Arg/Gly ou Arg/Arg.	Polimorfismo <i>Arg16Gly</i> do <i>ADRB2</i> foi associado significativamente com obesidade em adolescentes do sexo feminino e aqueles com genótipo Gly/Gly foram associados com maiores possibilidades de obesos de maior IMC. Estes polimorfismos foram também associados com maiores probabilidades de hipertensão em adolescentes obesos. Os outros dois polimorfismos de <i>ADRB</i> (<i>Gln27Glu</i> e Trp64Arg) não foram associados com adolescentes obesos.

TAHARA, A. 2011	Avaliar a influencia do <i>ADRB3</i> Trp64Arg no aumento da SMet por um programa de intervenção de exercícios.	Participaram do estudo 36 homens que apresentavam critérios para SMet. 3 meses de exercício. O aumento da taxa de SM depois da intervenção foi comparado entre os sujeitos com e sem polimorfismos <i>ADRB3</i> Trp64Arg. Genética: DNA leucocitário.	A distribuição do polimorfismo foi 23 (Trp/Trp), 13 (Trp/Arg) e 0 (Arg/Arg). A SM apresentou taxas de melhora depois da intervenção de 21,7% (Trp/Trp) e 53,8% (Trp/Arg).	Os resultados sugerem que o polimorfismo <i>ADRB3</i> Trp64Arg influencia no aparecimento da SM.
MALIK, S. 2011	Determinar a prevalência da obesidade e SM entre a zona rural e urbana, e avaliar a associação do polimorfismo <i>ADRB3</i> Trp64Arg com obesidade e SM.	528 participantes (282 da zona urbana e 246 da zona rural) foram recrutados. Foram avaliados IMC, CA, HDL-c, TG, PAS, PAD e glicose. IMC e CA foram classificados pelos critérios da OMS. A SM foi classificada pelos critérios do IDF. O polimorfismo do gene <i>ADRB3</i> Trp64Arg foi avaliado pelo método PCR-RFLP.	A prevalência de obesidade abdominal e SM foram significativamente superiores na zona urbana comparada a zona rural. As mulheres da zona rural com alelo Arg64 apresentaram maior IMC e circunferência abdominal quando comparado ao alelo Trp64. Quando comparando homens e mulheres, tanto da zona rural como da zona urbana, foram observadas diferenças nos componentes da SM.	A prevalência de SM na zona urbana foi superior a prevalência na zona rural. Obesidade abdominal e hipertrigliceridemia foram determinantes na prevalência da SM tanto na área rural como na urbana. Os resultados indicam uma associação do polimorfismo no gene <i>ADRB3</i> Trp64Arg com obesidade em mulheres na área rural.
ZHU, L. 2010	Investigar a relação entre a mutação no polimorfismo <i>ADRB3</i> Trp64Arg com a prevalência de SM.	O estudo foi iniciado em 2000, com 496 participantes obesos e 248 com peso adequado. De acordo com o genótipo <i>ADRB3</i> , os sujeitos foram classificados homocigotos para o grupo Trp64. Após 7 anos, a prevalência de SM foi determinada.	Não foram encontradas diferenças na adiposidade, pressão arterial, perfil lipídico, glicose e insulina entre o grupo homocigoto Trp64 e o grupo portador Arg64 para obesos e com peso adequado. Homens obesos apresentaram maior prevalência de SM para ambos os grupos (Trp64 e Arg64). A prevalência de SM foi maior nos homens para ambos os grupos, quando comparado as mulheres. As análises estatísticas demonstraram que a mutação do gene <i>ADRB3</i> foi associada com SM em homens.	A mutação do gene <i>ADRB3</i> é um fator de risco independente para a prevalência de SM em homens.

2.4 APTIDÃO FÍSICA E SÍNDROME METABÓLICA

A aptidão física é definida como atributo biológico direcionado à capacidade de realizar esforço físico (GUEDES *et al.*, 2012), relacionada ao estado de saúde, níveis de nutrição e prática regular de atividade física (NAHAS *et al.*, 2007). O melhor indicador do nível de aptidão física e cardiorrespiratória é o consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo) (MILANO *et al.*, 2009), pois refere-se a maior taxa de oxigênio consumido pelo corpo durante exercício máximo ou exaustivo (BASSET & HOWLEY, 2000).

O sedentarismo é considerado fator de risco associado à mortalidade e, desde a infância, o estilo de vida sedentário e forma física inadequada são responsáveis por efeitos desfavoráveis na saúde (PAHKALA *et al.*, 2012). Na população adulta, a aptidão física baixa está associada a elevados índices de morbidade e mortalidade (ERICKSON; KRAMER, 2009). Além disso, evidências sugerem que, independente da adiposidade, baixos níveis de aptidão física ou condicionamento cardiovascular contribuem para o desenvolvimento da SMet e anormalidades relacionadas a obesidade (LAMONTE *et al.*, 2005; BOULE *et al.*, 2001).

Em crianças e adolescentes, estudos têm relatado que estilo de vida sedentário e baixos níveis de atividade física e aptidão física estão associados com SMet (RIZZO *et al.*, 2013; KELISHADI, 2007; KATZMARZYK *et al.*, 2003), sendo que esta associação é maior em adolescentes quando comparados a pré-adolescentes (RIZZO *et al.*, 2013). Em estudo realizado por Ventura *et al.* (2006) observou-se que a inatividade física está relacionado com SMet em crianças e pré-adolescentes, sendo correlacionada com baixo HDL-c, triglicérides e pressão arterial elevada.

O exercício físico contribui com a melhora da aptidão física atuando no controle do excesso de peso. Com a sua prática, há aumento na capacidade de se exercitar em maiores intensidades durante maior período, mostrando-se, portanto, eficiente na redução da gordura corporal (MELBY, 2003). Os efeitos do exercício físico na SMet podem ser mais eficazes de acordo com o tipo de treinamento utilizado. Pattyn *et al.* (2013) observou que treinamentos aeróbios provocam redução na circunferência abdominal e na média da pressão arterial, com aumento dos níveis

de HDL-c e melhora da aptidão cardiorrespiratória. Em pesquisa realizada em Curitiba com exercício aeróbio em crianças e adolescentes demonstrou que, após 12 semanas de intervenção, houve redução do excesso de peso, IMC-escore Z, CA, percentual de gordura, glicemia e insulinemia, e em contrapartida houve aumento do HDL-c (LEITE *et al.*, 2009).

Em contrapartida, concentrações sanguíneas de triglicerídeos e glicemia de jejum encontraram-se significativamente inalterados. Em estudo com exercício de força houve somente redução na circunferência abdominal, contudo os outros componentes da síndrome metabólica permaneceram inalterados (BALDUCCI *et al.*, 2010).

Estudos longitudinais sugerem que o aumento no nível de atividade física moderada e vigorosa reduzam o risco de SMet e anormalidades cardiometabólicas em adultos (LAAKSONEN *et al.*, 2002; BOULE *et al.*, 2001). Além disso, fatores ambientais contribuem para o excesso de peso e doenças conseqüentes, porém fatores genéticos também estão presentes em sua gênese (HEBE BRAND; WERMTER; HINNEY, 2004). De acordo com Bouchard (1990), a pré-disposição genética e fatores ambientais influenciam no desenvolvimento da obesidade.

Não foram encontrados estudos que relacionem polimorfismos no receptor $\beta 2$ adrenérgico e aptidão física em crianças e adolescentes, porém na população adulta observou-se o polimorfismo *Gln27Glu* relacionou-se negativamente ao fenótipo do VO₂ máximo (McCOLE *et al.*, 2004). Outro estudo avaliou a função das mutações nos receptores adrenérgicos sobre a composição corporal após 12 semanas de treinamento de resistência em mulheres em pós-sedentárias. Como resultado, os autores observaram que o efeito do exercício físico na composição corporal ocorreu em todos os genótipos, sugerindo que as diferenças entre os genótipos podem ser mais evidentes na inatividade (BEA *et al.*, 2010).

Em relação aos polimorfismos no receptor $\beta 3$ adrenérgico, observou-se que, o polimorfismo *Trp64Arg* foi associado com maior massa gorda e menor aptidão física (McCOLE *et al.*, 2004; MORITA; TANIGUCHI; SAKAUE, 2009). Por outro lado, outros estudos não encontraram interação entre o polimorfismo *Trp64Arg*, exercício físico e composição corporal (NAKASHIMA *et al.*, 2013; MARTI *et al.*, 2002).

Avaliar a contribuição dos fatores genéticos e ambientais na gênese da SMet em crianças e adolescentes é importante devido ao aumento do excesso de peso e inatividade física na população infanto-juvenil, e desta forma, verificar estratégias preventivas e terapêuticas na SMet.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 PLANEJAMENTO DA PESQUISA

Pesquisa de caráter transversal desenvolvida em crianças e adolescentes com excesso de peso e SMet, em relação a indivíduos eutróficos de mesma faixa etária.

3.2 PARTICIPANTES

A amostra foi composta por 320 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 10 e 16 anos. Os participantes foram divididos em 3 grupos: peso adequado, excesso de peso e excesso de peso com SMet, conforme o fluxograma a seguir:

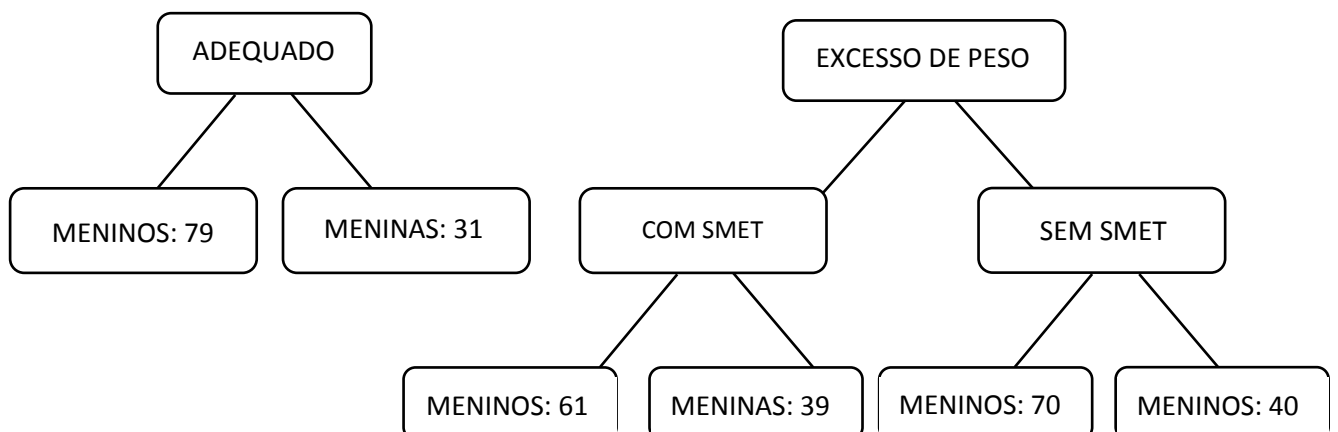


FIGURA 1: Fluxograma dos participantes do estudo

Para compor a amostra, os participantes com excesso de peso deveriam preencher os seguintes critérios: IMC acima do percentil 85 do *Center of Disease*

Control (CDC) (KUCZMARSKI *et al.*, 2000) e peso estável em um período maior ou igual a dois meses.

Os participantes e responsáveis receberam informações quanto aos objetivos, procedimentos do experimento e assinaram o 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 e Clínicas

As medidas antropométricas foram obtidas conforme descritas no *Anthropometric Standardization Reference Manual* (LOHMAN, ROCHE, MARTOREL, 1988), cada medida foi realizada três vezes, sendo considerando o valor médio.

A estatura foi mensurada em centímetros (cm), utilizando estadiômetro fixado à parede (resolução de 0,1 cm). O indivíduo deveria estar em posição ortostática, cabeça no plano horizontal de *Frankfort*, pés descalços e unidos, superfícies posteriores do calcanhar, cinturas pélvica e escapular e região occipital em contato com o equipamento de medida. A massa corporal foi aferida em quilogramas (kg), através de balança digital (capacidade máxima de 150 kg e resolução de 100 gramas). Para a realização da avaliação, o indivíduo deveria permanecer descalço, posicionado em pé no centro da plataforma, com os braços ao longo do corpo, sem casaco ou objetos nos bolsos.

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

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

Avaliou-se a circunferência abdominal (CA) em centímetros conforme a proposta do *Centers for Disease Control and Prevention*, utilizando-se uma fita antropométrica flexível e inextensível (resolução de 0,1 cm). A fita métrica foi aplicada sobre a pele, imediatamente acima da crista ilíaca e paralela ao solo, tendo a crista ilíaca direita como referência. A mensuração foi realizada com o abdome relaxado e ao final de uma expiração normal, estando o indivíduo em pé, com os braços ao longo do corpo e os pés unidos. Considerou-se os valores acima ou iguais ao 75º percentil como limítrofes ou aumentados, para idade e sexo e etnia (FERNÁNDEZ *et al.*, 2004) (ANEXO B).

A determinação do estágio puberal foi baseada na avaliação da maturação sexual dos indivíduos, considerando-se a auto-avaliação do desenvolvimento da pilificação pubiana (P1-P5), conforme estadiamento proposto por Tanner (1986) (ANEXO C). Esta avaliação foi realizada individualmente e de forma indireta por pesquisadores do mesmo sexo da criança ou do adolescente. Após a explicação do procedimento, as meninas e os meninos identificaram as gravuras que mais se assemelham ao seu próprio estágio de desenvolvimento puberal. Para fins de classificação, consideraram-se pré-púberes as meninas e os meninos com ausência de pilificação (P1), como púberes aqueles com pilificação entre P2 e P4, e como pós-púberes os que se encontravam no estágio P5. Para a classificação do estágio pós-puberal nas meninas, considerou-se prioritariamente o relato de menarca (KATON *et al.*, 2009). Esse método apresenta concordância satisfatória com a avaliação médica para meninos (MARTIN, *et al.*, 2001) e meninas (LEITEb *et al.*, 2009).

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi avaliada utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio, previamente calibrado conforme o INMETRO, com o tamanho do manguito apropriado ao perímetro do braço do indivíduo. Ambas as mensurações serão realizadas após 10 minutos de repouso, com o indivíduo

sentado. A pressão arterial foi mensurada no braço direito apoiado em nível cardíaco. Consideraram-se como limítrofes ou aumentados, os valores iguais ou superiores ao percentil 90º ou PAS \geq 120mmHg e PAD \geq 80mmHg, para idade, gênero 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) (ANEXO D, ANEXO E).

3.3.2 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

Após a realização de exame médico, realizou-se a avaliação da aptidão cardiorrespiratória em esteira ergométrica, utilizando protocolo com intensidade de carga progressiva, de acordo com a faixa etária.

Para familiarização do equipamento e aquecimento muscular, os indivíduos avaliados utilizaram o ergômetro durante um minuto. Para teste incremental, utilizou-se o protocolo proposto por Balke modificado, com velocidade fixa de 3,25 milhas por hora, iniciando com inclinação de 6%, com aumento 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). Ao término do teste incremental máximo, conduziu-se o procedimento de volta à calma, durante cinco minutos. O teste foi considerado máximo quando dois dos seguintes critérios foram observados: a) exaustão ou inabilidade para manter a velocidade requerida; b) RER \geq 1,0; c) Alcançar a FC máxima prevista pela fórmula, $208 - 07 \times (\text{idade})$.

3.3.3 Exames Laboratoriais

As amostras sanguíneas foram coletadas após 12 horas de jejum, diretamente no laboratório de análises clínicas no período da manhã. Realizou-se hemograma e dosagens de glicose, insulina, lipoproteína de alta densidade (HDL-C),

e triglicerídeos (TG). As concentrações de glicemia, HDL-C e TG (mg/dL) foram analisadas pelo método enzimático colorimétrico automatizado.

3.3.4 Diagnóstico da SMet

A SMet foi diagnosticada pelos critérios do ATPIII, adaptado por Leite *et al.* (2009), cujos pontos de corte utilizados correspondem à população pediátrica, e admitem a presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco cardiovasculares: HDL-c <45 mg/dL; triglicerídeos \geq 130 mg/dL; circunferência abdominal \geq percentil 75; concentração de glicose \geq 100 mg/dL e pressão arterial sistólica e/ou diastólica \geq 90° ou \geq 120/80.

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* e uma mutação do gene *ADRB3*: *Trp64Arg*.

As amostras de sangue foram submetidas à extração de DNA leucocitário pelo método de Lahiri & Nurnberger (1991) com modificações (APÊNDICE B). A extração de DNA das amostras de plasma foi realizada pelo QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN).

A genotipagem das mutações foi desenvolvida pelo método de PCR em Tempo Real com Taqman. Construiu-se um 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, utilizou-se o Kit TaqMan SNP genotyping assays da Applied Biosystems, as reações foram realizadas em um aparelho Eppendorf Matercycler Realplex 2 e as análises feitas com o software Eppendorf realplex v. 1.5.

3.7 Análises estatísticas

A análise descritiva das variáveis foi realizada e estas foram agrupadas em médias, desvios-padrão e distribuições de frequências das variáveis nos grupos. A normalidade dos dados foi verificada pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Na ausência da normalidade utilizou-se teste estatístico não paramétrico. As variáveis não normais foram: massa corporal, IMC, IMC score-z, circunferência abdominal, PAS, PAD triglicérides nos meninos e IMC score-z e PAD nas meninas.

As diferenças entre características clínicas, antropométricas, metabólicas, pressóricas e de aptidão cardiorrespiratória entre os grupos foram analisadas por análise de variância (ANOVA), seguido do Teste de Tukey, para determinar onde ocorreram as diferenças. Nas variáveis que não apresentaram normalidade foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal Wallis.

Os genótipos do gene *ADRB2* e *ADRB3* foram comparados pelo teste T nas variáveis que apresentaram normalidade e o teste de Mann Whitney nas variáveis não paramétricas. O Teste Qui-quadrado foi aplicado para verificar as diferenças de proporções entre os grupos: adequado, excesso de peso e excesso de peso e SMet. Para verificar a correlação entre os componentes da SMet e os genótipos com o VO₂máx foi realizado a correlação de Pearson e a correlação de Spearman.

Os testes estatísticos tiveram nível de significância de $p < 0,05$ e foram realizados utilizando o programa SPSS v.13.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Participaram do estudo 320 crianças e adolescentes, de ambos os sexos (210 meninos e 110 meninas) e com idade entre 10 a 16 anos. Os indivíduos foram divididos em três grupos, conforme o perfil de IMC: adequado (79 meninos e 31 meninas), excesso de peso (70 meninos e 40 meninas) e excesso de peso e SMet (61 meninos e 39 meninas).

As médias e desvios-padrão (DP) das variáveis antropométricas e metabólicas e a comparação entre os grupos são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Nos meninos foram observadas maiores médias de massa corporal, IMC, CA, triglicerídeos e glicemia nos indivíduos com excesso de peso e SMet em relação aos grupos excesso de peso e adequado ($p < 0,01$) (TABELA 1).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E METABÓLICAS CONFORME PERFIL DE IMC EM MENINOS

	Adequado (n=79)	Excesso de peso (n=70)	Excesso de peso e SMet (n=61)	F ou H	P
Idade decimal (anos)	13,3±1,22	12,64±1,9	12,86±1,75	5,773	0,056
Massa Corporal (kg)	45,7±8,99 ^{a,b}	66,6±17,4 ^c	80,3±20,97	107,23	0,000*
Estatura (cm)	1,58±0,1	1,58±0,12	1,61±0,11	2,695	0,260
IMC (kg/m ²)	18,04±1,77 ^{a,b}	26,2±4,31 ^c	30,55±6,44	150,27	0,000*
IMC score-Z	-0,34±0,78 ^{a,b}	2,29±0,83 ^c	2,93±1,02	151,72	0,000*
CA (cm)	64,6±4,76 ^{a,b}	86,9±13,4 ^c	97,5±15,33	145,71	0,000*
HDL-C (mg/dL)	48,3±12,9 ^b	48,7±9,64 ^c	40,33±7,23	25,793	0,000*
Triglicerídeos (mg/dL)	67,4±29,09 ^b	85,6±42,9 ^c	151,18±64,26	75,108	0,000*
Glicemia (mg/dL)	90,5±7,3	89,1±7,83 ^c	93,16±9,87	7,012	0,030*

NOTA: Valores médios ± DP; a – adequado ≠ excesso de peso; b – adequado ≠ excesso de peso e SMet; c – excesso de peso ≠ excesso de peso e SMet; * $p < 0,05$

Nas meninas não foram observadas diferenças significativas para idade decimal e estatura, sendo que o grupo excesso de peso e SMet apresentou valores superiores de IMC, IMC escore-z, triglicérides e glicemia ($p < 0,01$) (TABELA 2).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E METABÓLICAS CONFORME PERFIL DE IMC EM MENINAS

	Adequado (n=31)	Excesso de peso (n=40)	Excesso de peso e SMet (n=39)	F ou H	P
Idade decimal (anos)	13,57±1,74	13,39±1,86	12,99±1,86	1,58	0,452
Massa corporal (kg)	47,09±8,59 ^{a,b}	74,5±16,38	79,19±19,12	57,25	0,000*
Estatura (cm)	1,57±0,08	1,59±0,07	1,59±0,09	0,707	0,702
IMC (kg/m ²)	18,88±2,31 ^{a,b}	29,26±4,71 ^c	31±5,10	66,24	0,000*
IMC escore-Z	-0,19±0,67 ^{a,b}	2,42±0,73 ^c	2,8±0,63	188,74	0,000*
CA (cm)	67,82±5,75 ^{a,b}	95,68±14,42 ^c	101,13±13,54	66,79	0,000*
HDL-C (mg/dL)	45,99±12 ^{a,b}	48,72±8,41 ^c	40,78±6,02	34,01	0,000*
Triglicérides (mg/dL)	67,7±28,87 ^b	88,79±47,71 ^c	153,79±70,81	32,00	0,000*
Glicemia (mg/dL)	94,07±11,07	86,15±7,75 ^c	90,69±9,29	3,20	0,045*

NOTA: Valores médios ± DP; a – adequado ≠ excesso de peso; b – adequado ≠ excesso de peso e SMet; c – excesso de peso ≠ excesso de peso e SMet; * $p < 0,05$

Sete indivíduos com peso adequado (6,4%) encontraram-se na fase pré-púbere, 95 (86,4%) na fase púbere e 8 (7,2%) na fase pós-púbere. No grupo excesso de peso, 17 (15,4%) foram considerados pré-púberes, 89 (80,9%) púberes e 4 pós-púberes (3,7 %). Entre o grupo excesso de peso e SMet, observaram-se 19 (19%) pré-púberes, 76 (76%) púberes e 5 (5%) pós-púberes. Não houve diferenças entre as proporções de pré-púbere, púbere e pós-púberes ($\chi^2=8,822$; $p=0,065$) em ambos os sexos.

Os valores médios e DP das variáveis pressóricas e de aptidão cardiorrespiratória entre os grupos são apresentados na Tabela 3. O $VO_{2máx}$ relativo (ml/kg/min) foi inferior nos grupos excesso de peso e excesso de peso e SMet em relação ao grupo adequado ($p < 0,01$). As médias da PAS e PAD foram maiores no grupo excesso de peso e SMet em ambos os sexos ($p < 0,01$). O $VO_{2máx}$ absoluto (l/min) foi semelhantes entre os grupos em ambos os sexos ($p > 0,05$).

TABELA 3 - VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GRUPO EM MENINOS E MENINAS

	Adequado (n=79)	Excesso de peso (n=70)	Excesso de peso e SMet (n=61)	F ou H	P
Meninos					
VO ₂ máx (ml/kg/min)	46,06±6,63 ^{a,b}	39,42±7,27 ^c	35,05±8,22	31,601	0,000*
VO ₂ máx (l/min)	1,95±0,77	1,76±1,37	1,76±1,51	0,146	0,930
PAS (mmHg)	101,8±9,24 ^b	105,6±9,44 ^c	114,4±14,4	32,511	0,000*
PAD (mmHg)	67,6±9,63 ^b	67,7±7,95 ^c	76,4±11,5	24,785	0,000*
Meninas					
	(n=31)	(n=40)	(n=39)		
VO ₂ máx (ml/kg/min)	39,96±6,15 ^{a,b}	31,04±4,49	31,31±4,87	24,81	0,000*
VO ₂ máx (l/min)	1,69±0,74	1,78±0,97	1,33±1,28	1,91	0,384
PAS (mmHg)	104,19±11,07 ^b	101,63±10,39 ^c	110,97±14,51	21,66	0,000*
PAD (mmHg)	62,55±11,11 ^b	65,42±7,38 ^c	74,84±11,87	20,18	0,000*

NOTA: Valores médios ± DP; a – adequado≠excesso de peso; b - adequado≠excesso de peso e SMet; c – excesso de peso≠excesso de peso e SMet; * p<0,05

A distribuição percentual das alterações dos componentes da SMet por grupo nutricional estão apresentados na Figura 1.

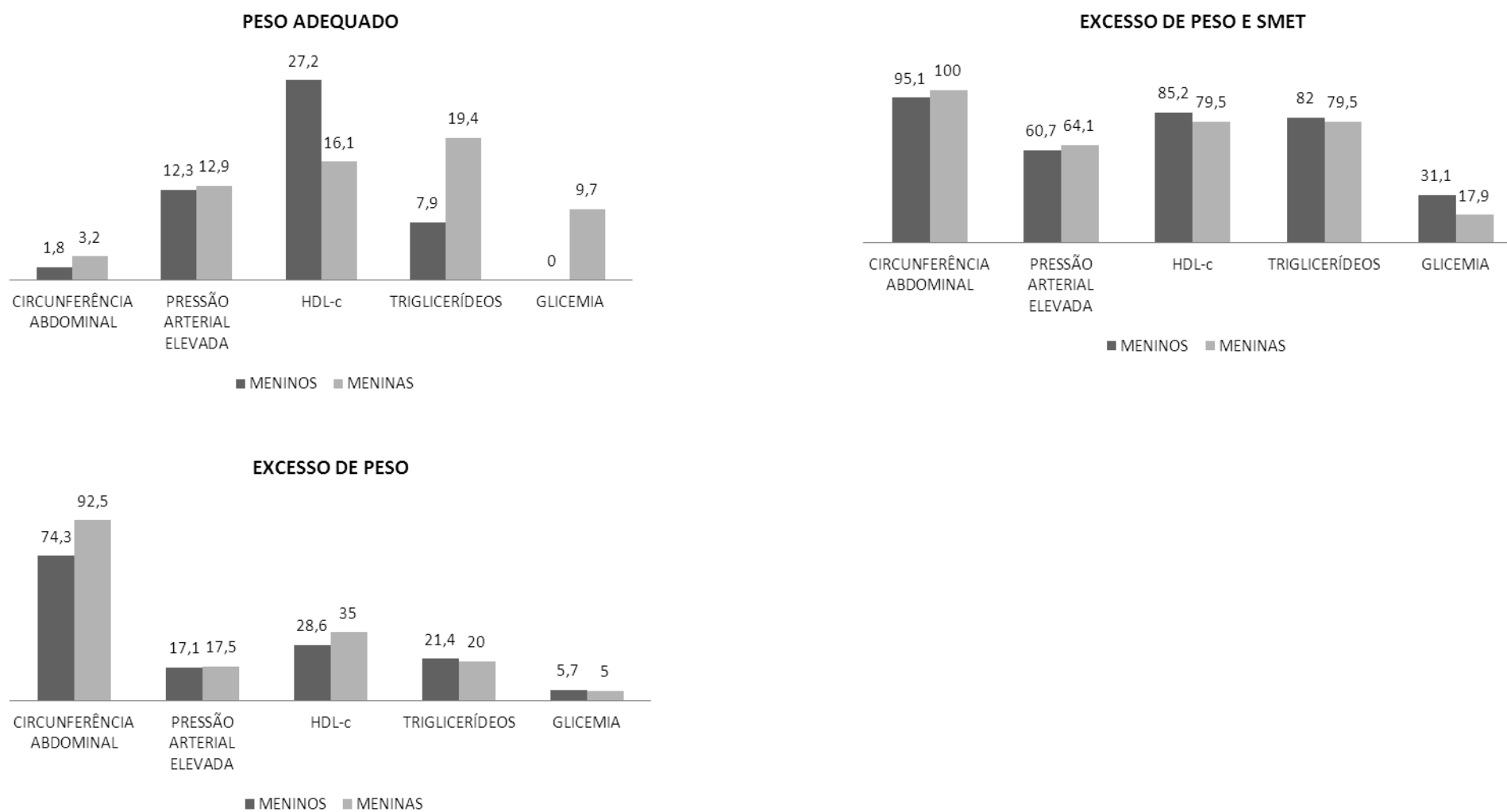


FIGURA 1 – FREQUÊNCIA DOS COMPONENTES DA SMET NO GRUPO ADEQUADO, EXCESSO DE PESO E EXCESSO DE PESO E SMET

4.2 FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS DOS GENES *ADRB2* E *ADRB3*

As frequências do alelo *Arg16Gly* do gene do *ADRB2* estão apresentadas na Tabela 4, e não houve diferenças entre os grupos.

TABELA 4 – FREQUÊNCIA DO ALELO *ARG16GLY* DO GENE *ADRB2*

Alelos	Adequado	Excesso de peso	Excesso de peso e SMET
Arg 16	94 (61%)	89 (58,6%)	86 (58,9%)
Gly 16	60 (39%)	63 (41,4%)	60 (41,1%)
Total	154 (100%)	152 (100%)	146 (100%)

As frequências do polimorfismo *Arg16Gly* do gene do *ADRB2* estão apresentadas na Tabela 5 (APÊNDICE C). Não foram observadas diferenças entre os grupos, porém houve tendência significativa para diferenças entre os grupos nos indivíduos não polimórficos (*Arg/Arg*) ($p=0,068$) e polimórficos heterozigotos (*Arg/Gly*) ($p=0,068$).

TABELA 5 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO POLIMORFISMO *ARG16GLY* DO GENE DO *ADRB2* POR GRUPO

Genótipos	Adequado	Excesso de peso	Excesso de peso e SMet	X ²	P
MENINOS					
Arg/Arg (VV)	5 (9,4%)	12 (27,3%)	8 (16,6%)	5,378	0,068
Arg/Gly (VF)	30 (56,6%)	17 (38,6%)	17 (35,4%)	5,361	0,068
Gly/Gly (FF)	18 (34%)	15 (34,1%)	23 (48%)	2,625	0,270
Total	53 (100%)	44 (100%)	48 (100%)		
MENINAS					
Arg/Arg (VV)	5 (20,8%)	3 (9,4%)	8 (32%)	4,557	0,102
Arg/Gly (VF)	10 (41,7%)	16 (50%)	11 (44%)	0,424	0,808
Gly/Gly (FF)	9 (37,5%)	13 (40,6%)	6 (24%)	1,844	0,397
Total	24 (100%)	32 (100%)	25 (100%)		

*Nota: VV: indivíduos usuais; VF: indivíduos heterozigóticos polimórficos; FF: indivíduos homozigóticos polimórficos

As frequências do alelo *Gln27Glu* do gene do *ADRB2* por grupo estão apresentadas a Tabela 6, sem diferenças entre os grupos.

TABELA 6 – FREQUÊNCIA DO ALELO *GLN27GLU* DO GENE *ADRB2*

Alelos	Adequado	Excesso de peso	Excesso de peso e SMET
Gln 27	49 (30,6%)	49 (37,1%)	38 (29,7%)
Glu 27	111 (69,4%)	83 (62,9%)	90 (70,3%)
Total	160 (100%)	132 (100%)	128 (100%)

Na Tabela 7 estão apresentadas as frequências do polimorfismo *Gln27Glu* do gene do *ADRB2* por grupo (APÊNDICE D). Entre os grupos, não foram observadas diferenças.

TABELA 7 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO POLIMORFISMO *GLN27GLU* DO GENE DO *ADRB2* POR GRUPO

Genótipos	Adequado	Excesso de peso	Excesso de peso e SMet	X ²	P
MENINOS					
Gln/Gln (VV)	28 (51,8%)	17 (38,6%)	22 (55%)	2,633	0,268
Gln/Glu (VF)	20 (37%)	17 (38,6%)	14 (35%)	0,119	0,942
Glu/Glu (FF)	6 (11,2%)	10 (22,8%)	4 (10%)	3,557	0,168
Total	54 (100%)	44 (100%)	40 (100%)		
MENINAS					
Gln/Gln (VV)	14 (53,9%)	15 (68,2%)	13 (54,1%)	1,264	0,531
Gln/Glu (VF)	7 (26,9%)	2 (9,1%)	6 (25%)	2,676	0,262
Glu/Glu (FF)	5 (19,2%)	5 (22,7%)	5 (20,9%)	0,088	0,956
Total	26 (100%)	22	24		

*Nota: VV: indivíduos usuais; VF: indivíduos heterozigóticos polimórficos; FF: indivíduos homozigóticos polimórficos

As frequências do alelo *Trp64Arg* do gene do *ADRB3* por grupo estão apresentadas a Tabela 8.

TABELA 8 – FREQUÊNCIA DO ALELO *TRP64ARG* DO GENE *ADRB3*

Alelos	Adequado	Excesso de peso	Excesso de peso e SMET
Trg 64	27 (16,3%)	25 (12,9%)	25 (13,3%)
Arg 64	139 (83,7%)	169 (87,1%)	163 (86,7%)
Total	166 (100%)	194 (100%)	188 (100%)

As frequências do polimorfismo *Trp64Arg* do gene do *ADRB3* por grupo estão apresentadas na Tabela 9 (APÊNDICE D). Não foram encontradas diferenças entre as frequências dos genótipos do alelo *Trp64Arg*, por grupo.

TABELA 9 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO POLIMORFISMO *TRP64ARG* DO GENE DO *ADRB3* POR GRUPO

Genótipos	Adequado	Excesso de peso	Excesso de peso e SMet	X ²	P
MENINOS					
Trg/Trg (VV)	39 (75%)	47 (82,4%)	43 (78,2%)	0,911	0,633
Trg/Arg (VF)	8 (15,4%)	7 (12,3%)	9 (16,4%)	0,407	0,815
Arg/Arg (FF)	5 (9,6%)	3 (5,3%)	3 (5,4%)	1,030	0,597
Total	52 (100%)	57 (100%)	55 (100%)		
MENINAS					
Trg/Trg (VV)	25 (80,6%)	30 (75%)	29 (76,3%)	0,333	0,846
Trg/Arg (VF)	3 (9,7%)	8 (20%)	9 (23,7%)	2,350	0,308
Arg/Arg (FF)	3 (9,7%)	2 (5%)	0	3,677	0,159
Total	31 (100%)	40 (100%)	38 (100%)		

*Nota: VV: indivíduos usuais; VF: indivíduos heterozigóticos polimórficos; FF: indivíduos homozigóticos polimórficos

4.3 FATORES DE RISCO PARA SÍNDROME METABÓLICA E POLIMORFISMO *ADRB2* E *ADRB3*

Os grupos foram separados em sem polimorfismo e com polimorfismo *Arg16Gly* do gene do *ADRB2* (Arg Gly/Gly Gly), *Gln27Glu* do gene *ADRB2* (Gln Glu/Glu Glu) e *Trp64Arg* (Trg Arg/Arg Arg) do gene *ADRB3*.

Nos indivíduos com peso adequado, os meninos apresentaram valores semelhantes para as variáveis antropométricas, metabólicas, pressóricas e de

aptidão cardiorrespiratória, independente do polimorfismo (TABELA 10). Nas meninas, os grupos polimórficos *Gln27Glu* do gene *ADRB2* e *Trp64Arg* do gene *ADRB3* apresentaram maior média para a variável glicemia ($p=0,031$ e $p=0,029$, respectivamente) em relação ao grupo não polimórfico. As demais variáveis foram semelhantes entre os usuais e não polimórficos (TABELA 11).

TABELA 10 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (ARG16GLY) EM MENINOS COM PESO ADEQUADO

VARIÁVEIS	PESO ADEQUADO – MENINOS											
	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	P	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	P	Trg Trg	Trg Arg Arg Arg	t ou Z	p
Peso (kg)	45,2±12,1	45,8±9,55	-0,141	0,888	43,3±10,79	44,98±7,5	0,668	0,507	43,61±8,6	46,4±8,43	1,026	0,310
Estatura (cm)	1,57±0,08	1,58±0,11	-0,251	0,803	1,55±0,12	1,59±0,08	1,258	0,214	1,58±0,11	1,59±0,09	0,214	0,832
IMC (kg/m ²)	18,1±3,33	18,09±1,67	0,012	0,990	17,79±2,01	17,8±1,68	-0,008	0,993	17,23±1,2	18,2±1,86	1,747	0,087
IMC escore-Z ^Δ	-0,38±1,47	-0,26±0,68	-0,342	0,734	-0,35±0,71	-0,44±0,87	-0,432	0,668	-0,57±0,58	-0,33±0,76	1,041	0,303
CA (cm)	64,5±6,38	64,95±5,16	-0,174	0,863	63,55±5,35	64,49±4,01	0,736	0,465	63,57±4,27	65,08±4,68	1,031	0,308
Glicemia (mg/dL)	89,4±7,63	89,8±7,83	-0,108	0,915	89,18±8,39	91,6±6,68	1,188	0,240	92,22±4,92	88,61±7,33	-1,651	0,105
HDL-C (mg/dL)	48,8±15,04	49,16±14,02	-0,054	0,957	48,18±11,29	52,63±13,67	1,198	0,237	48,13±14,5	51,93±14,39	0,789	0,434
Triglicerídeos (mg/dL)	79,8±33,2	65,43±27,2	1,093	0,280	63,85±21,59	64,49±28,3	0,085	0,933	53,07±20,86	64,29±26,75	1,319	0,194
PAS (mmHg)	103,4±12,23	101,65±8,57	0,415	0,680	102,66±9,95	101,07±8,13	-0,647	0,520	97,69±6,89	101,7±8,05	1,629	0,110
PAD (mmHg)	71,4±8,98	66,51±9,28	1,123	0,267	64,56±8,48	68,57±10,31	1,535	0,131	64,92±8,77	65,97±8,22	0,391	0,698
VO ₂ máx (ml.kg.min)	42,16±9,3	45,7±6,03	-1,189	0,241	45,9±6,44	45,91±5,83	0,007	0,995	46,73±7,08	46,53±6,68	-0,092	0,927
VO ₂ máx (l/min)	1,98±0,9	1,93±0,79	0,146	0,885	1,66±0,9	2,01±0,62	1,697	0,096	2,06±0,62	2,02±0,8	-0,167	0,868

NOTA: * p < 0,05

TABELA 11 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (ARG16GLY) EM MENINAS COM PESO ADEQUADO

VARIÁVEIS	PESO ADEQUADO – MENINAS											
	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	P	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	P	Trg Trg	Trg Arg Arg Arg	t ou Z	p
Peso (kg)	48,28±7,3	48,57±7,81	-0,076	0,940	46,17±7,51	47,87±9,92	-0,495	0,625	46,48±8,92	49,63±7,17	-0,803	0,428
Estatuta (cm)	1,59±0,05	1,58±0,08	0,213	0,833	1,57±0,08	1,58±0,07	-0,098	0,923	1,57±0,08	1,58±0,08	-0,256	0,799
IMC (kg/m ²)	19,06±2,33	19,33±2,21	-0,240	0,812	18,49±2,02	19,07±2,8	-0,608	0,549	18,67±2,43	19,76±1,63	-1,030	0,311
IMC escore-Z ^Δ	-0,08±0,64	-0,08±0,62	0,001	0,999	-0,26±0,75	-0,13±0,69	-0,470	0,642	-0,21±0,72	-0,14±0,48	-0,234	0,816
CA (cm)	65,66±4,26	68,92±6,53	-1,048	0,306	66,74±4,53	69,23±6,93	-1,056	0,302	67,49±5,58	69,12±6,76	-0,611	0,546
Glicemia (mg/dL)	88,32±9,93	88,78±6,16	-0,133	0,895	85,18±4,7	90,89±6,94	2,311	0,031*	83,67±4,54	90,03±6,28	2,313	0,029*
HDL-C (mg/dL)	50,28±12,85	62,26±12,39	-1,910	0,069	60,57±13,69	62,27±13,03	-0,310	0,759	54,83±12,18	61,19±13,19	1,065	0,296
Triglicerídeos (mg/dL)	87,5±17,39	74,15±32,21	0,883	0,387	75,19±37	78,18±22,45	-0,234	0,817	77,28±30,16	79,17±25	-0,140	0,889
PAS (mmHg)	99±13,07	96,26±8,28	0,583	0,566	93,4±10,9	97,07±10,39	0,873	0,391	95,2±10,57	93,33±6,8	0,410	0,685
PAD (mmHg)	64,8±13,77	63,36±10,19	0,260	0,797	60,75±13,57	66,79±8,57	1,376	0,181	63,44±11,71	58,83±7,88	0,909	0,371
VO ₂ máx (ml.kg.min)	40,7±5,19	39,28±6,46	0,450	0,657	40,71±6,36	37,41±6,22	1,206	0,242	39,69±6,52	40,9±5,06	-0,417	0,680
VO ₂ máx (l/min)	1,95±0,28	1,89±0,36	0,312	0,758	1,79±0,58	1,42±0,92	59,5	0,207	1,61±0,79	2,02±0,37	-1,230	0,229

NOTA: * p < 0,05

Nos indivíduos com excesso de peso, o grupo com polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2* apresentou maiores médias para as variáveis peso ($p=0,009$), estatura ($p=0,004$), PAS ($p=0,026$), PAD ($p=0,004$) e triglicerídeos ($p=0,05$) nos meninos e valores semelhantes nas meninas.

Nos sujeitos com a presença do polimorfismo *Gln27Glu* do gene *ADRB2*, os meninos apresentaram maior circunferência abdominal ($p=0,03$) e as meninas maior IMC score-Z ($p=0,02$) e circunferência abdominal ($p=0,038$). Além disso, houve diferenças no $VO_{2máx}$ relativo (ml.kg.min) ($p=0,047$).

No grupo com polimorfismo *Trp64Arg* do gene *ADRB3*, observou-se maior IMC ($p=0,029$), IMC score-Z ($p=0,05$) e circunferência abdominal ($p=0,02$) nos meninos e maior média de triglicerídeos nas meninas ($p=0,043$) (TABELA 12 E TABELA 13).

TABELA 12 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (ARG16GLY) EM MENINOS COM EXCESSO DE PESO

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO – MENINOS											
	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	P	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	P	Trg Trg	Trg Arg Arg Arg	t ou Z	p
Peso (kg)	63,9±15,1	77,5±13,1	2,746	0,009*	62,15±11,14	69,74±16,8	-1,645	0,108	67,07±17,08	75,7±13,8	-1,763	0,078
Estatura (cm)	1,5±0,11	1,66±0,1	3,012	0,004*	1,57±0,12	1,59±0,12	-0,552	0,584	1,58±0,13	1,6±0,1	-0,480	0,633
IMC (kg/m ²)	26,4±4,23	27,93±4,28	-1,265	0,206	24,9±2,0	27,27±4,78	-1,873	0,068	26,32±4,23	29,1±3,76	-2,182	0,029*
IMC escore-Z ^Δ	2,5±0,84	2,33±0,93	0,132	0,895	2,11±0,63	2,45±0,92	-1,073	0,283	2,26±0,87	2,8±0,57	-1,962	0,050*
CA (cm)	88±13,12	92,45±12,72	1,021	0,313	82,5±8,43	91,2±14,3	-2,249	0,030*	87,9±12,5	97,9±9,02	-2,398	0,020*
Glicemia (mg/dL)	90,2±7,06	87,5±6,83	-1,144	0,259	91,07±7,81	88,9±5,53	-0,488	0,626	89,15±7,4	89,3±5,04	-0,087	0,931
HDL-C (mg/dL)	49,7±10,34	48,35±6,07	-0,540	0,592	48,6±9,89	51,6±10	-0,913	0,368	49,8±9,32	50,3±10,8	-0,185	0,854
Triglicerídeos (mg/dL)	76,37±69,3	92,6±43,65	-1,934	0,050*	94,1±52,4	81,6±35,6	-0,742	0,458	83,15±42,5	87,3±33,8	-0,716	0,474
PAS (mmHg)	104,2±11,88	109,36±7,2	-2,231	0,026*	104,3±7,11	107±11,84	-0,607	0,544	105,7±9,92	103±11,1	-0,646	0,518
PAD (mmHg)	65,8±8,19	74,27±6,9	3,046	0,004*	68,76±9,43	68,4±6,48	-0,140	0,888	68,4±8,16	65,8±5,17	-0,815	0,415
VO ₂ máx (ml.kg.min)	36,4±6,97	40,2±8,31	1,288	0,207	39,67±7,72	38,2±6,31	0,196	0,846	37,48±6,89	36,3±5,36	0,404	0,689
VO ₂ máx (l/min)	1,7±1,10	1,99±1,53	-1,092	0,275	1,46±1,44	1,66±1,25	-0,791	0,429	1,64±1,35	1,6±1,42	-0,021	0,983

NOTA: * p < 0,05

TABELA 13 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (ARG16GLY) EM MENINAS COM EXCESSO DE PESO

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO – MENINAS											
	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	P	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	P	Trg Trg	Trg Arg Arg Arg	t ou Z	p
Peso (kg)	66,9±7,54	73,46±12,67	-0,868	0,393	70,83±12,11	79,7±13,19	-0,880	0,389	74±10,6	70,9±15,8	-0,750	0,453
Estatuta (cm)	1,6±0,05	1,6±0,06	0,269	0,790	1,56±0,08	1,62±0,08	-1,307	0,206	1,6±0,07	1,6±0,05	0,025	0,980
IMC (kg/m ²)	25,9±1,66	28,73±3,84	-1,264	0,216	28,64±3,43	30,5±3,76	-1,910	0,071	28,9±3,3	27,8±4,78	-1,031	0,303
IMC escore-Z ^Δ	1,8±0,24	2,32±0,62	-1,395	0,173	2,31±0,67	3±0,71	-2,327	0,020*	2,5±0,72	2,1±0,73	1,425	0,162
CA (cm)	89,7±13,2	94,6±13,23	-0,615	0,543	92,34±11,9	106,2±16,9	-2,220	0,038*	88,3±16,8	98,1±12,9	1,929	0,061
Glicemia (mg/dL)	84±3,46	85,79±7,4	-0,941	0,347	85,66±8,1	90,3±5,16	-1,475	0,156	84,1±4,65	86,9±8,51	1,044	0,303
HDL-C (mg/dL)	53±5,19	48,1±8,87	-1,231	0,218	49,53±9,19	49±7,92	-0,010	0,992	49±8,2	48±9,43	0,357	0,723
Triglicerídeos (mg/dL)	94,7±9,07	92,5±55,8	-1,203	0,229	79,86±40,83	74,8±11,7	-0,282	0,778	82,6±47,4	106,2±48,2	-2,027	0,043*
PAS (mmHg)	107±14,9	100,2±9,32	1,144	0,262	101,53±9,8	102,8±12,8	-0,252	0,804	101,3±10,8	102,6±9,44	-0,386	0,700
PAD (mmHg)	64,3±7,37	66,1±7,07	-0,411	0,684	67,53±8,87	64,3±8,14	0,763	0,455	65,2±7,8	66±6,34	-0,186	0,852
VO ₂ máx (ml.kg.min)	30,5±3,95	31,65±4,55	-0,346	0,733	34,3±10,6	31,96±4,4	-2,218	0,047*	30,3±4,07	34±5,19	-1,884	0,070
VO ₂ máx (l/min)	1,4±1,26	1,87±0,98	-0,771	0,441	1,77±0,97	0,9±1,54	-1,636	0,102	1,7±0,99	1,4±1,31	-0,588	0,556

NOTA: * p < 0,05

No grupo excesso de peso com SMET, observou-se menor valor de estatura ($p=0,05$) nos meninos com polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2*. O grupo polimórfico *Gln27Glu* do gene *ADRB2* apresentou maior valor de PAD ($p=0,006$) nos meninos e triglicerídeos ($p=0,042$) nas meninas. O grupo *Trp64Arg* do gene *ADRB3* foi semelhante nas variáveis antropométricas, metabólicas, pressóricas e de aptidão cardiorrespiratória entre grupos para os usuais e polimórficos (TABELA 14 E TABELA 15).

TABELA 14 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (ARG16GLY) EM MENINOS COM EXCESSO DE PESO E SMET

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO E SMET – MENINOS											
	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	P	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	P	Trg Trg	Trg Arg Arg Arg	t ou Z	p
Peso (kg)	80,32±15,7	77,77±18,92	0,357	0,723	78,5±19,16	83,65±24,55	-0,745	0,461	80,01±21,74	86,31±20,20	-0,961	0,337
Estatura (cm)	1,68±0,09	1,59±0,12	1,987	0,050*	1,63±0,12	1,63±0,1	0,184	0,855	1,60±0,11	1,62±0,12	-0,527	0,600
IMC (kg/m ²)	28,08±4,04	30,28±5,89	-1,005	0,320	28,59±4,67	31,13±7,42	-1,295	0,203	30,61±6,52	32,41±6,29	-1,184	0,236
IMC escore-Z ^Δ	2,93±1,00	2,38±0,69	-1,496	0,142	2,61±0,85	2,91±1,09	-0,958	0,344	2,98±1,02	3,19±0,9	-1,242	0,214
CA (cm)	96,7±14,3	93,15±14,4	-0,640	0,525	94,52±14,83	99,52±16,97	-0,993	0,327	98,46±15,38	101,2±13,52	-0,581	0,564
Glicemia (mg/dL)	94,01±10,4	92,07±10,3	-0,483	0,632	90,21±10,23	94,38±8,51	-1,381	0,175	92,59±9,06	96,83±11,4	-1,391	0,170
HDL-C (mg/dL)	41,81±7,23	41,73±6,93	-0,388	0,698	39,83±5,08	39,2±8,46	0,289	0,774	40,78±7,67	40,23±6,03	0,237	0,814
Triglicerídeos (mg/dL)	155,5±61,88	159,37±79,23	-0,623	0,533	155,7±65,92	153±55,93	0,138	0,891	145,08±53,88	178,6±87,37	-1,685	0,098
PAS (mmHg)	117,83±12,93	117,04±15,3	-0,823	0,410	117,42±12	114,5±17,58	0,593	0,557	113,28±12,18	116,72±21,7	-0,699	0,488
PAD (mmHg)	78±13,68	78,36±12,09	0,428	0,671	72,38±12,07	82,94±9,98	2,905	0,006*	76,14±11,44	75,72±11,86	0,106	0,916
VO ₂ máx (ml.kg.min)	38,26±5,97	34,36±9,25	-1,110	0,267	35,63±6,63	36,76±4,89	-0,493	0,626	35,19±8,5	31,82±6,56	1,026	0,312
VO ₂ máx (l/min)	2,39±1,53	1,96±1,51	-1,156	0,248	1,68±1,51	2,15±1,50	-1,153	0,249	1,71±1,54	1,71±1,54	-0,100	0,920

NOTA: * p < 0,05

TABELA 15 – CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS, VARIÁVEIS PRESSÓRICAS E DE APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA POR GENÓTIPO (ARG16GLY) EM MENINAS COM EXCESSO DE PESO E SMET

VARIÁVEIS	EXCESSO DE PESO E SMET – MENINAS											
	Arg Arg	Arg Gly Gly Gly	t ou Z	P	Gln Gln	Gln Glu Glu Glu	t ou Z	P	Trg Trg	Trg Arg Arg Arg	t ou Z	p
Peso (kg)	78,08±20,59	83,19±17,4	-0,646	0,525	77,55±18,63	83,78±17,54	-0,839	0,411	79,53±20,66	82,72±12,4	-0,437	0,665
Estatura (cm)	1,57±0,11	1,61±0,08	-0,792	0,437	1,57±0,1	1,62±0,05	-1,385	0,180	1,57±0,1	1,62±0,06	-1,288	0,206
IMC (kg/m ²)	30,94±6,02	31,76±4,86	-0,364	0,719	30,97±4,78	31,67±5,66	-0,324	0,749	31,54±5,51	31,23±3,49	0,162	0,872
IMC escore-Z ^Δ	2,65±0,69	2,94±0,64	-1,004	0,326	2,79±0,5	2,73±0,78	0,217	0,830	2,85±0,65	2,77±0,48	0,382	0,704
CA (cm)	97,76±14,55	102,83±11,68	-0,936	0,359	100,7±12,32	102,42±14,7	-0,317	0,754	101,83±14,2	101,66±8,9	0,035	0,973
Glicemia (mg/dL)	94,50±6,56	89,37±9,59	1,353	0,190	91,92±10,54	88,4±9,75	0,820	0,421	91,81±9,39	86,38±8,7	1,537	0,133
HDL-C (mg/dL)	41,5±7,34	40,82±7,31	0,215	0,831	42,23±6,46	39,82±6,94	0,881	0,388	41,27±6,79	41,22±4,99	0,022	0,983
Triglicerídeos (mg/dL)	133,12±82,41	145±59,79	-0,410	0,685	138,27±80,5	165,15±73,6	2,854	0,042*	152,59±74,2	162,89±65,4	-0,538	0,594
PAS (mmHg)	109,5±14,41	110±14,79	-0,079	0,938	109,42±16	113,4±14,97	-0,597	0,557	111,85±15,1	107,13±13,3	-0,805	0,421
PAD (mmHg)	76,75±10,18	75,06±13,86	0,304	0,764	74,08±11,9	73,1±12,47	0,189	0,852	75,57±12,19	71,75±11,67	0,788	0,436
VO _{2máx} (ml.kg.min)	34,28±3,92	30,01±5,45	1,564	0,140	30,01±3,85	35,5±4,5	-2,075	0,072	30,97±5,41	31,5±3,33	-0,201	0,843
VO _{2máx} (l/min)	1,8±1,29	1,59±1,3	-0,421	0,674	0,94±1,28	1,6±1,34	-0,485	0,628	1,21±1,26	1,47±1,44	-0,563	0,574

NOTA: * p < 0,05

4.4 CORRELAÇÃO DA APTIDÃO FÍSICA, SÍNDROME METABÓLICA E PRESENÇA DE POLIMORFISMO *ADRB2* E *ADRB3* COM AS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, METABÓLICAS E PRESSÓRICAS

Correlacionando o número de componente da SMet com os polimorfismos do gene *ADRB2* e *ADRB3*, observou-se significância somente para Arg Gly/Gly Gly nos meninos ($r=0,199$; $p=0,05$) e nas meninas ($r=-0,274$, $p=0,039$). Em relação à presença e a ausência da SMet, houve correlação positiva para Arg Gly/Gly Gly nas meninas ($r=0,284$; $p=0,032$).

Nas Tabelas 16, 17 e 18 são apresentados os resultados da Correlação de Pearson, com variável independente o $VO_{2máx}$ (l/min). No grupo com peso adequado, apesar de o r ser moderado, houve correlação positiva para as variáveis IMC ($r=0,379$; $p=0,001$) e CA ($r=0,448$; $p=0,000$) nos meninos e IMC ($r=0,566$; $p=0,001$), IMC escore-Z ($r=0,426$; $p=0,017$), PAS ($r=0,428$; $p=0,016$) e PAD ($r=0,410$; $p=0,022$) nas meninas (TABELA 16).

TABELA 16 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, CONSIDERANDO-SE O $VO_{2MÁX}$ (L/MIN) COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO COM PESO ADEQUADO

VARIÁVEIS	MENINOS		MENINAS	
	r	P	R	P
IMC	0,379	0,001*	0,566	0,001*
IMC_SCORE	0,199	0,079	0,426	0,017*
CA	0,448	0,000*	0,353	0,061
PAS	0,152	0,184	0,428	0,016*
PAD	0,004	0,973	0,410	0,022*
GLI	0,106	0,354	0,289	0,128
TG	0,077	0,528	-0,049	0,802
HDL	-0,209	0,082	0,038	0,844

Nota: * $p<0,05$

No grupo com excesso de peso, houve correlação fraca e negativa para a variável glicemia ($r=-0,264$; $p=0,031$) nos meninos e correlação moderada e negativa para HDL-c ($r=-0,504$; $p=0,002$) nas meninas (TABELA 17).

TABELA 17 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, CONSIDERANDO-SE O $VO_{2MÁX}$ (L/MIN) COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO COM EXCESSO DE PESO

VARIÁVEIS	MENINOS		MENINAS	
	R	p	R	P
IMC	0,121	0,317	0,027	0,877
IMC_SCORE	-0,162	0,181	-0,158	0,358
CA	-0,017	0,892	0,087	0,358
PAS	0,032	0,807	-0,284	0,093
PAD	-0,027	0,836	-0,027	0,878
GLI	-0,264	0,031*	-0,077	0,657
TG	-0,116	0,372	-0,234	0,176
HDL	-0,178	0,169	-0,504	0,002*

Nota: * $p<0,05$

Nos indivíduos com excesso de peso e SMET, a correlação foi positiva e moderada somente para a variável PAS ($r=0,294$; $p=0,026$) nos meninos (TABELA 18).

TABELA 18 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON, CONSIDERANDO-SE O $VO_{2MÁX}$ (L/MIN) COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO COM EXCESSO DE PESO E SMET

VARIÁVEIS	MENINOS		MENINAS	
	R	P	R	p
IMC	-0,042	0,750	0,018	0,912
IMC_SCORE	-0,258	0,045*	-0,046	0,786
CA	0,057	0,667	-0,036	0,832
PAS	0,294	0,026*	-0,003	0,988
PAD	0,088	0,514	0,078	0,653
GLI	0,220	0,088	-0,070	0,678
TG	-0,010	0,941	0,127	0,449
HDL	-0,433	0,000*	-0,142	0,394

Nota: * $p<0,05$

A Tabela 19 apresenta os resultados da Correlação de Spearman, com variável independente a presença ou ausência dos polimorfismos *Arg16Gly*, *Gln27Glu* e *Trp64Arg*. Nas crianças e adolescentes com peso adequado, houve correlação moderada e negativa do polimorfismo *Gln27Glu* com a glicemia ($r=-0,454$; $p=0,026$) nas meninas. Para o polimorfismo *Trp64Arg* foram encontradas correlações positiva para IMC ($r=0,278$; $p=0,046$) nos meninos e glicemia ($r=0,428$; $p=0,021$) nas meninas.

TABELA 19 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN, CONSIDERANDO-SE A PRESENÇA DO POLIMORFISMO COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO ADEQUADO

	<i>Arg16Gly – ADRB2</i>				<i>Gln27Glu – ADRB2</i>				<i>Trp64Arg – ADRB3</i>			
	MENINOS		MENINAS		MENINOS		MENINAS		MENINOS		MENINAS	
	R	P	R	P	r	P	R	P	r	p	r	p
IMC	0,004	0,976	0,096	0,654	-0,09	0,516	0,087	0,671	-0,278	0,046*	0,219	0,236
IMC_SCORE	-0,038	0,787	-0,037	0,863	0,068	0,626	0,077	0,708	-0,161	0,253	0,027	0,884
CA	-0,025	0,857	0,223	0,307	-0,089	0,521	0,133	0,535	-0,151	0,285	0,173	0,369
PAS	-0,011	0,938	-0,074	-0,73	0,062	0,657	-0,134	0,514	-0,21	0,139	-0,046	0,807
PAD	-0,167	0,236	-0,037	0,863	-0,189	0,174	-0,247	0,223	-0,043	0,762	-0,146	0,432
GLI	0,019	0,892	0,097	0,654	-0,147	0,290	-0,454	0,026*	0,209	0,137	-0,428	0,021*
TG	-0,173	0,245	-0,282	0,182	0,022	0,883	0,151	0,481	-0,182	0,221	0,061	0,753
HDL	0,023	0,879	0,363	0,081	-0,147	0,325	0,066	0,758	-0,126	0,399	-0,204	0,29
VO2 ABSLUTO	0,017	0,904	-0,052	0,81	-0,25	0,069	-0,252	0,213	-0,081	0,566	0,201	0,278

Nota: *p<0,05

Para as crianças e adolescentes com excesso de peso e polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2*, observou-se correlação negativa e moderada para as variáveis PAS ($r=-0,362$; $p=0,024$), PAD ($r=-0,462$; $p=0,003$) e correlação positiva e moderada para os triglicerídeos ($r=0,314$; $p=0,05$) nos meninos. No grupo polimórfico *Gln27Glu*, observou-se correlação positiva na circunferência abdominal ($r=0,338$; $p=0,025$) nos meninos e IMC escore-Z ($r=0,508$; $p=0,016$) nas meninas. Para o polimorfismo *Trp64Arg*, apresentou correlação positiva as variáveis IMC ($r=0,292$; $p=0,028$), IMC escore-Z ($r=0,262$; $p=0,049$), circunferência abdominal ($r=0,321$; $p=0,015$) nos meninos e triglicerídeos ($r=0,329$; $p=0,041$) nas meninas (TABELA 20).

TABELA 20 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN, CONSIDERANDO-SE A PRESENÇA DO POLIMORFISMO COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO EXCESSO DE PESO

	<i>Arg16Gly – ADRB2</i>				<i>Gln27Glu – ADRB2</i>				<i>Trp64Arg – ADRB3</i>			
	MENINOS		MENINAS		MENINOS		MENINAS		MENINOS		MENINAS	
	r	P	r	p	r	p	R	P	R	P	r	p
IMC	-0,193	0,21	0,232	0,21	0,226	0,14	0,174	0,45	0,292	0,028*	-0,136	0,415
IMC_SCORE	0,02	0,897	0,29	0,107	0,164	0,289	0,508	0,016*	0,262	0,049*	-0,2	0,216
CA	-0,135	0,383	0,134	0,466	0,338	0,025*	0,346	0,115	0,321	0,015*	-0,25	0,12
PAS	-0,362	0,024*	-0,16	0,389	0,1	0,551	0,071	0,761	-0,091	0,524	0,063	0,705
PAD	-0,462	0,003*	0,087	0,642	0,023	0,891	-0,187	0,418	-0,115	0,421	0,031	0,705
GLI	0,123	0,433	0,169	0,355	-0,076	0,631	0,356	0,104	0,002	0,991	-0,09	0,58
TG	0,314	0,05*	-0,22	0,235	-0,122	0,466	0,062	0,785	0,099	0,479	0,329	0,041*
HDL	0,065	0,695	-0,221	0,224	0,202	0,225	-0,083	0,621	0,032	0,823	-0,243	0,13
VO2 ABSLUTO	-0,166	0,28	0,161	0,396	0,121	0,436	-0,286	0,235	-0,003	0,983	-0,246	0,149

Nota: *p<0,05

No excesso de peso e SMET houve correlação somente nos meninos com polimorfismo *Gln27Glu* do gene *ADRB2* para a variável PAD ($r=-0,361$; $p=0,028$) (TABELA 21).

TABELA 21 – ANÁLISE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN, CONSIDERANDO-SE A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DO POLIMORFISMO COMO VARIÁVEL INDEPENDENTE NO GRUPO EXCESSO DE PESO E SMET

	<i>Arg16Gly – ADRB2</i>				<i>Gln27Glu – ADRB2</i>				<i>Trp64Arg – ADRB3</i>			
	MENINOS		MENINAS		MENINOS		MENINAS		MENINOS		MENINAS	
	r	p	r	p	R	P	R	P	R	p	r	p
IMC	0,079	0,595	0,077	0,713	0,098	0,548	0,036	0,866	0,16	0,24	0,038	0,822
IMC_SCORE	0,176	0,233	0,167	0,426	0,094	0,566	-0,066	0,758	0,167	0,217	-0,024	0,89
CA	0,061	0,686	0,19	0,362	0,137	0,399	0,018	0,933	0,075	0,584	0,071	0,677
PAS	-0,124	0,417	0,006	0,976	-0,163	0,336	0,13	0,563	-0,041	0,769	-0,136	0,429
PAD	-0,063	0,68	-0,026	0,905	-0,361	0,028*	0,007	0,974	-0,052	0,711	-0,081	0,64
GLI	0,067	0,653	-0,332	0,113	0,229	0,156	-0,146	0,507	0,189	0,164	-0,242	0,156
TG	-0,092	0,539	0,149	0,478	-0,013	0,936	-0,236	0,268	0,146	0,289	0,086	0,615
HDL	-0,057	0,702	-0,012	0,955	-0,068	0,679	-0,079	0,714	-0,062	0,652	0,027	0,876
VO2 ABSLUTO	-0,169	0,252	-0,088	0,684	0,185	0,254	0,101	0,638	-0,013	0,921	0,068	0,694

Nota: *p<0,05

5 DISCUSSÃO

Os fatores de risco metabólicos têm apresentado grande impacto na saúde pública, pois são fortes preditores no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2004). Estudos relatam que a pré-disposição genética possui influência na obesidade (OGURI *et al.*, 2013; CHOU *et al.*, 2012; SELASSIE *et al.*, 2011), na dislipidemia (MALIK *et al.*, 2011; TAHARA *et al.*, 2011; ZHU *et al.*, 2010; BRACALE *et al.*, 2007) e nos componentes da SMet. Dentre os estudos com polimorfismos, destacam-se os genes *ADRB2*, com as mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu*, que estimulam a atividade lipolítica no tecido adiposo e no músculo esquelético (ENOKSSON *et al.*, 2000), bem como nos genes *ADRB3*, com as mutações *Trp64Arg*, responsável pela lipólise e regulação da produção de calor (WALSTON *et al.*, 2000).

Vários estudos têm observado a importância da associação entre SMet com polimorfismo dos genes *ADRB2* e *ADRB3*, porém nenhum estudo avaliou sua interação com esses dois polimorfismos em associação com aptidão física. Dessa forma, este estudo procurou observar a frequência dos polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene do receptor β 2-adrenérgico e *Trp64Arg* do gene do receptor β 3-adrenérgico em crianças e adolescentes eutróficas e com excesso de peso e comparar suas condições metabólicas com aptidão física.

Nesta pesquisa, devido à caracterização dos grupos pelo estado nutricional, os indivíduos com excesso de peso e SMet apresentaram maiores médias nas variáveis antropométricas em relação ao grupo excesso de peso sem SMet, que também diferiu em comparação ao grupo eutrófico. Além disso, esta divisão também considerou as características metabólicas e pressóricas arteriais, que evidenciou maior comprometimento nos indivíduos que apresentaram a combinação de excesso de peso com SMet, em relação aos outros grupos. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos que compararam indivíduos com excesso de peso com e sem SMet, para as variáveis de CA (SCHRODER *et al.*, 2014), pressão arterial (SOUZA *et al.*, 2007) e dislipidemias (SARRAFZADEGAN *et al.*; 2013; SEWAYBRICKER *et al.*; 2013). Porém, esses estudos não relacionaram a presença

do excesso de peso e SMet com a aptidão física, variável avaliada no presente estudo.

A obesidade abdominal é considerada um dos principais fatores na fisiopatogênese da SMet (LOPES, 2007), pois é fator determinante para o desenvolvimento de concentrações adversas de dislipidemia e resistência à insulina em populações pediátricas (FREEDMAN *et al.*, 1999). Nesta pesquisa, em função da caracterização dos grupos, os adolescentes com excesso de peso e SMet apresentaram maiores médias e frequências de alterações nos três indicadores de excesso de peso (IMC, IMC score-Z e circunferência abdominal) em relação aos outros grupos, em ambos os sexos, porém com maior intensidade nas meninas. Corroborando, Schroder *et al.* (2014) encontraram maior prevalência de obesidade abdominal nas meninas quando comparado aos meninos, provavelmente devido às influências hormonais e maturação sexual (DANIELS *et al.*, 2005; GORAN; KASKOUN; SHUMAN, 1995). Além disso, Morrison *et al.* (2005), em estudo longitudinal de 10 anos, acompanharam os fatores de risco para o desenvolvimento da SMet em crianças e adolescentes. Como resultado, eles observaram que para cada aumento de um centímetro na circunferência da cintura, o risco de desenvolver SMet aumentava 7,4%. Outras pesquisas apontam que a medida da circunferência abdominal é responsável pelas maiores alterações na resistência à insulina, que por sua vez afeta o metabolismo lipídico e pressão arterial (SCHRODER *et al.*, 2014; GUIMARÃES E GUIMARÃES, 2006), o que mostra a importância desta medida, em relação ao IMC e IMC score-Z, para a identificação das comorbidades relacionadas à obesidade.

Adolescentes hipertensos apresentam maior risco potencial à saúde, o que pode levar ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares na fase adulta (BARTOSH; ARONSON, 1999). Por sua vez, a prevalência de hipertensão na população infantil está relacionada ao aumento do IMC (SOROF *et al.*, 2004), como demonstrado em estudo realizado em Curitiba, com associação da pressão arterial e IMC (MOSER *et al.*, 2013). No presente estudo, tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica apresentaram maiores valores médios no grupo de excesso de peso e SMet em comparação ao grupo excesso de peso e peso adequado, corroborando com outra pesquisa em que adolescentes obesos com SMet

apresentaram maiores médias de PAS e PAD quando comparados a obesos sem SMet (SOUZA *et al.*, 2007).

O aumento da prevalência de pressão arterial elevada no grupo excesso de peso e SMet pode ser justificada pelo fato dessa variável ser um componente da síndrome. Contudo, alguns pesquisadores consideram que o aumento no número de casos de crianças e adolescentes com alterações da pressão arterial pode ser explicado principalmente pela obesidade abdominal (DIN-DZIETHAM *et al.*, 2007), enquanto outros autores acreditam que o excesso de peso é o maior responsável por esse quadro (BARTOSH; ARONSON, 1999; SOROF *et al.*, 2004). Estudo realizado na população americana infanto-juvenil observou que a prevalência de HAS amplia de forma progressiva à medida que aumenta o índice de massa corporal, variando de 2% (no 5º percentil do índice de massa corporal) a 11% (no 95º percentil) (SOROF *et al.*, 2004).

A obesidade, em crianças e adolescentes, é considerada fator de risco para a manifestação de dislipidemias, sendo que concentrações elevadas de triglicerídeos e reduzidas de HDL-C estão associadas a doenças cardiovasculares (RIQUE *et al.*, 2002). Além disso, a prevalência de dislipidemias na população com excesso de peso é maior em relação aos eutróficos (LEITE, 2005). Neste estudo, os indivíduos com excesso de peso e SMet apresentaram maiores médias para triglicerídeos e menores médias para HDL-c, quando comparado com excesso de peso e peso adequado. As concentrações de glicemia também foram maiores no grupo com excesso de peso e SMet. Esses resultados corroboram com o estudo de Sarrafzadegan *et al.* (2013), em que os meninos com excesso de peso e SMet apresentaram maior média das variáveis glicemia, triglicerídeos e HDL-c, quando comparado ao grupo com excesso de peso, porém sem a SMet. No estudo de Sewaybricker *et al.* (2013) foi observado maior média de triglicerídeos no grupo excesso de peso e SMet em relação ao grupo com excesso de peso, porém, este estudo não analisou os sexos separadamente. Esse aumento dos triglicerídeos em crianças e adolescentes com excesso de peso e SMet pode ser explicado pelo fato de a presença da obesidade, o aumento da gordura visceral e a resistência insulínica atuarem na síntese dos triglicerídeos no fígado e nos tecidos adiposos, e aumento da quebra de lipoproteínas circulantes (SEWAYBRICKER *et al.*, 2013; KESKIN *et al.*, 2005).

A aptidão física pode ser expressa pelo consumo máximo de oxigênio ($VO_{2m\acute{a}x}$), que pode ser avaliado por meio do $VO_{2m\acute{a}x}$ relativo, expresso em mililitros por quilograma por minuto e $VO_{2m\acute{a}x}$ absoluto, em litros por minutos, que exclui a variável massa corporal de sua fórmula (LEGER, 1996). Neste trabalho, o $VO_{2m\acute{a}x}$ relativo foi menor no grupo com excesso de peso e SMet, em ambos os sexos, em relação ao grupo com excesso de peso, que também foi menor do que o grupo eutrófico. Entretanto, os grupos foram semelhantes para o $VO_{2m\acute{a}x}$ absoluto, o que demonstra que nesta amostra os adolescentes apresentaram aptidão semelhante, pois na avaliação do $VO_{2m\acute{a}x}$ relativo existe o ajuste da massa corporal, o que deixa os adolescentes obesos em desvantagem matemática. Portanto, a hipótese um (H1) foi rejeitada, pois não se evidenciaram diferenças na aptidão física entre os grupos com excesso de peso e eutróficos nos valores de $VO_{2m\acute{a}x}$ absoluto.

Outro estudo apresentou resultado semelhante em adolescentes obesos, em que o $VO_{2m\acute{a}x}$ relativo foi menor no grupo obeso e o absoluto maior (MILANO *et al.*, 2009^a). Estas diferenças no $VO_{2m\acute{a}x}$ relativo entre obesos e não-obesos podem se ampliar quando os testes são realizados em esteira ergométrica e desaparecem quando em cicloergômetro (MILANO, LEITE, 2009; NORMAN *et al.* 2005) ou expresso em escala alométrica (MILANO *et al.*, 2009). A aptidão física semelhante entre indivíduos com excesso de peso e eutróficos na população infanto-juvenil, talvez evidencie a preservação da aptidão física em adolescentes obesos ou que há aumento do estilo de vida sedentário entre os adolescentes de uma forma geral, o que também foi encontrado na avaliação de escolares cuja proporção de aptidão física fraca (47,3%) foi maior do que a frequência do excesso de peso (31,9%) (BRITO, 2012). Em adição, estudos que analisaram os efeitos da intervenção de exercícios físicos na SMet (PATTYN *et al.*, 2013; BALDUCCI *et al.*, 2010; LEITE *et al.*, 2009) demonstraram que a maior aptidão física alcançada com a prática de atividades físicas foi efetiva para a redução dos fatores relacionados à SMet.

Em relação aos aspectos associados à obesidade, fatores ambientais e fatores genéticos são apontados na gênese (ZHU *et al.*, 2010), contudo, a ação dos genes específicos e a sua interação no ganho de peso ainda é fator complexo (ELLSWORTH *et al.*, 2002). O *ADRB2* é o maior receptor lipolítico nas células humanas, sendo que variações genéticas nesse gene podem reduzir a lipólise e predispor a obesidade (ZHU *et al.*, 2010), enquanto que o *ADRB3* é expressada no

tecido adiposo, sendo importante regulador da lipólise (OGURI *et al.*, 2013) e da termogênese (ITO *et al.*, 1998). Entretanto, no presente estudo, as frequências dos polimorfismos do gene *ADRB2* (*Arg16Gly* e *Gln27Glu*) e *ADRB3* (*Trp64Arg*) foram semelhantes entre crianças e adolescentes com excesso de peso e síndrome metabólica, excesso de peso e eutróficas, o que rejeita a hipótese dois (H2). Resultados semelhantes foram encontrados por Chou *et al.* (2012), que não verificaram diferenças nas frequências das mutações *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADRB2* em adolescentes com peso adequado e obesos, bem como Bracale *et al.* (2007), não encontraram diferenças entre as frequências para a mutação *Trp64Arg* do gene *ADRB3* em adultos obesos com e sem SMet.

Em contrapartida, outros estudos têm demonstrado maiores frequências dos polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADRB2* e o polimorfismo *Trp64Arg* do gene *ADRB3* em crianças e adolescentes com excesso de peso (OGURI *et al.*, 2013; MILANO *et al.*, 2013; TAFEL *et al.*, 2004), bem como em adultos obesos (NAKASHIMA *et al.*, 2011; MALIK *et al.*, 2011; MORITA; TANIGUCHI; SAKAUE, 2009; LIGGETT, 2000). Em crianças e adolescentes com excesso de peso e SMet, a frequência desses polimorfismos é maior quando comparado com crianças e adolescentes com peso adequado e excesso de peso (OGURI *et al.*, 2013). Oguri *et al.* (2013) encontrou aumento na frequência da mutação *Trp64Arg* do gene *ADRB3* em crianças obesas com SMet, quando comparado com crianças obesas sem SMet. Provavelmente, as diferenças dos resultados nos diferentes estudos, quanto à prevalência das mutações gênicas, pode estar relacionada a outros fatores além da manifestação do excesso de peso, como etnia e o sedentarismo (OGURI *et al.*, 2013).

Na presente pesquisa, a análise da presença dos variantes genéticos quanto aos valores médios dos indicadores de excesso de peso, variáveis pressóricas e metabólicas em relação ao grupo não polimórfico, demonstrou que a hipótese três (H3) foi parcialmente aceita, pois houve associação com algumas variáveis, dependendo do grupo e sexo.

Estudos demonstraram que os polimorfismos genéticos não estão associados à SMet, mas sim aos seus componentes (SAKANE *et al.*, 2007; OIZUMI *et al.*, 2001; WIDEN *et al.*, 1995; TCHERNOF *et al.*, 2000; PORTO *et al.*, 2004). Neste estudo, a

massa corporal foi diferente entre usuais e polimórficos somente nos meninos com mutação *Arg16Gly* do gene *ADRB2*. O IMC foi semelhante em meninos e meninas portadores de mutações (*Arg/Gly*, *Gly/Gly*, *Gln/Glu*, *Glu/Glu*, *Trg/Arg*, *Arg/Arg*) quando comparado aos usuais (*Arg/Arg*, *Gln/Gln*, *Trg/Trg*), corroborando com estudo de Tafel *et al.*, 2004. Outra pesquisa observou que meninas com genótipo *Gly/Gly* tiveram maior média de IMC e probabilidade de desenvolver obesidade quando comparado com genótipo *Arg/Arg*, entretanto, nenhuma associação foi encontrada nos meninos (CHOU *et al.*, 2012).

Quando observado o polimorfismo *Gln27Glu* do gene *ADRB2*, nota-se maiores diferenças entre portadores e usuais na circunferência abdominal em meninos e meninas com excesso de peso. Resultados semelhantes, porém somente nas meninas, foram encontrados no estudo de Podolsky *et al.* (2007) com afro americanas portadoras da mutação apresentando maior média de circunferência abdominal do que seus pares sem alelo, em que foi observada correlação positiva entre o polimorfismo *Gln27Glu* e circunferência abdominal nos meninos.

Na mutação *Trg64Arg* do gene *ADRB3* também se observou diferença em meninos com excesso de peso na circunferência abdominal. Estudos anteriores relatam resultados mistos sobre as diferenças dos gêneros na associação desta mutação com obesidade abdominal. Para Arashiro *et al.* (2003) somente os meninos obesos com o polimorfismo *Trg64Arg* demonstraram maior índice de obesidade abdominal em relação aos usuais. Outra pesquisa, realizada em adolescentes argentinos, relatou aumento da circunferência-cintura em homozigotos *Arg64* (PORTO *et al.*, 2004). Uma possível explicação para este fenômeno é que a maturação sexual influencia significativamente na massa de gordura total, distribuição da gordura abdominal e outros componentes da SMet (OGURI *et al.*, 2013).

Evidências indicam que os variantes genéticos dos adrenoceptores possuem papel na fisiopatologia da hipertensão arterial (ATALA, 2006), e que a hiperatividade simpática é observada principalmente em indivíduos jovens e hipertensos, devido ao aumento na atividade simpática periférica e maior nível de catecolaminas circulantes (TOMASZEWSKI, BRIAN, FADI, 2002; ESLER, 1995).

Para o polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2*, observaram-se diferenças entre polimórficos e usuais para os meninos com excesso de peso na pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, além de uma correlação positiva entre o polimorfismo e essas variáveis. Esses resultados corroboram com o estudo de Chou *et al.* (2012) realizado em adolescentes obesos, com associação do polimorfismo *Arg16Gly* e hipertensão arterial, sendo que os portadores do genótipo Arg/Gly ou Arg/Arg possuem maior probabilidade de desenvolvimento da hipertensão do que portadores de Gly/Gly (CHOU *et al.*, 2012).

Outro estudo, realizado por Masuo *et al.* (2006) também encontraram diferenças em relação ao polimorfismo *Arg16Gly* em associação com a pressão arterial elevada em japoneses adultos e não obesos. Em adultos italianos o polimorfismo *Arg16Gly* esteve relacionado com maior nível pressórico ($p=0,03$), sendo que quando separado o grupo por média de idade, indivíduos mais jovens, com homozigose para Arg16, apresentaram maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica (CASTELLANO; AGABITI-ROSEI, 2003).

As catecolaminas desempenham papel fundamental na regulação da energia por estimular o metabolismo lipídico por meio de sua ação sobre os receptores adrenérgicos (LAFONTAN; BERLAN, 1993), possibilitando que os polimorfismos nesses genes influenciem no aparecimento de alterações metabólicas (LIMA *et al.*, 2007). A única variável metabólica que apresentou diferenças em crianças e adolescentes com excesso de peso, em ambos os sexos, entre o grupo polimórfico e usuais, foi o triglicerídeos nas mutações *Arg16Gly* do gene *ADRB2* e *Trg64Arg* do gene *ADRB3*, além de apresentar correlação positiva em ambos os casos. No estudo de Oguri *et al.* (2013) também foi encontrado correlação entre a mutação *Arg16Gly* e PAS e PAD.

A hipótese quatro (H4), que os portadores dos variantes genéticos com maior média de aptidão física apresentariam melhores condições metabólicas em relação aos com menor média de aptidão física, foi parcialmente aceita. Da mesma forma, a hipótese cinco (H5), que avaliou a correlação da aptidão física com os componentes da síndrome foi parcialmente aceita.

O exercício físico é uma das maiores estratégias de prevenção e tratamento da obesidade (GORDON *et al.*, 2008), sendo que os seus efeitos na redução do

peso variam entre os indivíduos, pois há influência de fatores ambientais, massa muscular, nível de hormônios circulantes, idade e gênero (MORITA; TANIGUCHI; SAKAUE, 2009). Além disso, os polimorfismos genéticos envolvidos no gasto de energia também afetam a eficiência do exercício físico (NAGASE *et al.*, 1997) e conseqüentemente na redução dos fatores de risco cardiovasculares. Neste estudo, os indivíduos com excesso de peso apresentaram correlação negativa entre $VO_{2máx}$ (l/min) e glicemia. O HDL-c foi correlacionado negativamente com o $VO_{2máx}$ tanto em meninas com excesso de peso como em meninos com excesso de peso e SMet.

Nenhum estudo anterior relacionou polimorfismos nos receptores $\beta 2$ e $\beta 3$ adrenérgico com variável de aptidão física em crianças e adolescentes. Neste estudo, observou-se que as meninas com excesso de peso e portadoras do genótipo *Gln27Glu* apresentaram menor média de $VO_{2máx}$ relativo quando comparada a meninas com excesso de peso usuais, porém nenhuma associação foi observada no $VO_{2máx}$ absoluto.

Em relação às correlações dos polimorfismos com componentes da SMet, observa-se que no grupo de meninos excesso de peso, houve correlação para variáveis PAS, PAD e TG na mutação Arg16Gly do gene *ADRB2*. Em contrapartida, os meninos com excesso de peso e mutação *Gln27Glu* demonstraram correlação somente na circunferência abdominal. No polimorfismo *Trp64Arg* foram observadas associações significativas com componentes da SMet, em meninos e meninas com excesso de peso para obesidade visceral e triglicerídeos, além do aumento do IMC e IMC score-z. Estes resultados aceitam parcialmente a hipótese seis (H6).

No estudo de Oguri *et al.* (2013) observaram-se associações com outros componentes da SMet além da obesidade visceral, como aumento da pressão arterial e metabolismo de lipídios. Pesquisas anteriores também encontraram associação entre obesidade visceral e este polimorfismo em crianças e adolescentes (PORTO *et al.*, 2004), adultos não obesos (OIZUMI *et al.*, 2001; SAKANE *et al.*, 1997), adultos com sobrepeso (KIM *et al.*, 2004) e idosos (WIDEN *et al.*, 1995).

Estudo demonstrou associação do polimorfismo *Trp64Arg* com todos os componentes da SMet (OGURI *et al.*, 2013), sendo que este carregamento do *Arg* é significativamente mais forte quando associado a obesidade visceral, agravamento do metabolismo de lipídios e aumento da pressão arterial. Isto sugere que o

polimorfismo *Trp64Arg* do gene *ADRB3* pode ser geneticamente associado ao desenvolvimento da SMet (OGURI *et al.*, 2013; LOCKNER *et al.*, 2000). Entretanto, esta associação não foi encontrada nesta pesquisa, talvez pelo tamanho da amostra, pois a análise foi realizada dividida pelo sexo. Além disso, este estudo não comparou as alterações entre meninos e meninas, pois as diferenças maturacionais e hormonais poderiam alterar alguns resultados.

Devido à existência de poucos estudos que analisam os dados do sexo feminino e masculino separadamente, houve dificuldades na comparação de resultados, visto que este é o primeiro estudo em que as características das meninas e meninos foram verificadas separadamente. Destaca-se a importância da análise dos sexos separados, pois outro estudo observou diferenças para os gêneros na associação entre o polimorfismo *Trp64Arg* e os componentes da SMet (STAIANO; KATZMARZYK, 2012). Uma possível justificativa para este fato é que a maturação sexual influencia significativamente no percentual de gordura, obesidade abdominal e outros componentes da SMet (OGURI *et al.*, 2013).

Este estudo inova ao analisar três mutações genéticas (*Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADRB2*, e *Trp64Arg* do gene *ADRB3*), e comparar três grupos diferentes (peso adequado, excesso de peso e excesso de peso e SMet). Entretanto, houve algumas limitações, como a falta da intervenção do exercício físico. Sugerem-se novas pesquisas que acompanhem crianças e adolescentes durante vários anos, para que seja avaliado o impacto do tempo na expressão do fenótipo relacionado à SMet.

6 CONCLUSÕES

Neste estudo, as freqüências de polimorfismos nos genes *ADRB2* e *ADRB3* foram semelhantes entre adolescentes de peso adequado, excesso de peso e excesso de peso com SMet, evidenciando maior impacto dos fatores ambientais na gênese do excesso de peso.

Os adolescentes com excesso de peso e SMet apresentaram resultados semelhantes no perfil metabólico, pressórico e aptidão física, independente da presença ou não da mutação dos receptores adrenérgicos *ADRB2* e *ADRB3*, exceto maiores médias de massa corporal e PAD nos meninos e TG nas meninas com mutação no *Gln27Glu* do gene *ADRB2*. Nos adolescentes eutróficos não houve diferença em nenhuma variável em relação à presença ou não das mutações analisadas.

No grupo com excesso de peso, sem a presença da SMet, a análise genética evidenciou diferenças nas variáveis metabólicas, pressóricas e aptidão física, em relação à presença ou não da mutação dos receptores adrenérgicos *ADRB2* e *ADRB3*, de acordo com o sexo masculino ou feminino. Na mutação *Arg16Gly* do gene *ADRB2* foi evidenciada diferenças somente nos meninos, que apresentaram maior média de massa corporal, estatura, triglicerídeos, PAS e PAD em relação aos indivíduos sem a mutação, enquanto que nas meninas não houve diferenças entre usuais e polimórficos. Os meninos e meninas com a mutação *Gln27Glu* do gene *ADRB2* apresentaram maior média de circunferência abdominal em relação aos usuais. Além disso, as meninas polimórficas apresentaram maior média de IMC e $VO_{2máx}$ (ml/kg/min). Na mutação *Trg64Arg* do gene *ADRB3*, os meninos apresentaram maiores médias de IMC, IMC score-z e CA quando comparado aos usuais. As meninas com excesso de peso e portadoras desta mutação apresentaram diferenças somente na variável triglicerídeos.

A SMet foi correlacionada positivamente com a mutação *Arg16Gly* do gene *ADRB2*. Por sua vez, o $VO_{2máx}$ (l/min) correlacionou-se com variáveis de peso adequado em meninos (IMC e CA) e meninas (IMC, IMC score-Z, PAS e PAD); com variáveis de excesso de peso em meninos (glicemia) e meninas (HDL-c) e, por fim, variáveis de excesso de peso e SMet em meninos (IMC score-Z, PAS e HDL-

c). A presença da mutação Arg16Gly do gene *ADRB2* correlacionou-se com as variáveis PAS, PAD e triglicerídeos nos meninos com excesso de peso. A mutação Gln27Glu do gene *ADRB2* correlacionou-se com a variável glicemia em meninas com peso adequado; CA em meninos com excesso de peso e IMC score-z em meninas com excesso de peso, além de PAD em meninos com excesso de peso e SMet. Para a mutação Trg64Arg do gene *ADRB3*, correlações foram observadas para as variáveis IMC em meninos e glicemia em meninas, com peso adequado; IMC, IMC score-Z e CA nos meninos com excesso de peso e triglicerídeos nas meninas com excesso de peso.

Ressalta-se que este estudo é inovador na divisão dos grupos por estágio nutricional (eutrófico e excesso de peso), além de analisar as diferenças entre grupos de excesso de peso com a presença e ausência da SMet. Verificou-se que a contribuição dos fatores genéticos ficou mais evidente no grupo com excesso de peso, talvez por apresentarem gravidade menor do que o grupo com excesso de peso e SMet, em que a situação clínica mais comprometida demonstrou independência em relação a presença ou não dos fatores genéticos analisados neste estudo. Entretanto, sugere-se que novos estudos sejam realizados com maior número de indivíduos, e com acompanhamento da manifestação dos fenótipos da infância a vida adulta.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. A position statement of the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 17, n. 1, p.61-78, 2004.
- ARASHIRO, R.; KATSUREN, K.; FUKUYAMA, S.; OHTA, T. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. **Pediatric International**, n. 45, p. 135-141, 2003.
- ASSIS, M. A. A. D.;ROLLAND-CACHERA, M. F.;VASCONCELOS, F. A. G. D.;BELLISLE, F.;CONDE, W.;CALVO, M. C. M., *et al.*. Central adiposity in Brazilian schoolchildren aged 7–10 years. **British Journal of Nutrition**, v.97, p.799–805. 2007.
- ATALA, M. M. **Influência dos polimorfismos do gene do receptor adrenérgico β 2 na regulação cardiovascular de jovens normotensos**. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2006.
- 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.
- BALDUCCI, S.; ZANUSO, S.; NICOLUCCI, A.; DE FEO, P.; CAVALLO, S.; CARDELLI, P.; FALLUCCA, S.; ALESSI, E.; FALLUCCA, F.; PUGLIESE, G. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). **Archives of Internal Medicine**, v.170, n.20, p.1794-803, 2010.
- BAO, W.; SRINIVASAN, S. R.; BERENSON, G. S. Persistent elevation of plasma insulin levels associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. **Circulation**, v.93, p.54-59, 1996.
- BARTOSH, S. M.; ARONSON, A. J. Childhood hypertension. **Pediatric Clinics of North America**, p. 235-252, 1999.
- 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.
- BEA, W.J.; LOHMAN, T.G.; CUSSLER, E.C.; GOING, S.B.; THOMPSON, P.A.Lifestyle Modifies the Relationship Between Body Composition and Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms, *ADRB2*, *ADRB3* and *ADRA2B*: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial of Physical Activity Among Postmenopausal Women. **Behavior Genetics**, v. 40, n. 5, p. 649-659, 2010.
- BOUCHARD, C. The Response to Long-Term Overfeeding in Identical Twins. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, p. 1477-1482, 1990.

BOULE, N. G.; HADDAD, E.; KENNY, G. P.; WELLS, G. A.; SIGAL, R. J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **JAMA**, v.286, n.10, p.1218-27, 2001.

BRACALE, R.; PASANISI, F.; LABRUNA, G.; FINELI, C.; NARDELLI, C.; BUONO, P.; SALVATORI, G.; SACCHETTI, L.; CONTALDO, F.; ORIANI, G. Metabolic syndrome and *ADRB3* gene polymorphism in severely obese patients from South Italy. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.61, p.1213-1219, 2007.

BRITO, L. M. S. **ASSOCIAÇÃO DO HISTÓRICO DE ATIVIDADES FÍSICAS, APTIDÃO. CARDIORRESPIRATÓRIA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES**. Dissertação de mestrado, 2012.

BROTONS, C.; RIBERA, A.; PERICH, R. M. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescents: a review study. **Atherosclerosis**, v. 139, p. 19-9, 1998.

CAPRIO, S.;HYMAN, L. D.;MCCARTHY, S.;LANGE, R.;BRONSON, M.;TAMBORLANE, W. V. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intra-abdominal fat depot. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, p.12-17, 1996.

CARVALHO, D. F.; PAIVA, A. A.; MELO, A. S. O.; RAMOS, A. T.; MEDEIROS, J. S.; MEDEIROS, C. C. M. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10, p. 491-498, 2007.

CASTELLANO, M.; AGABITI-ROSEI, E. B2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism, Age, and Cardiovascular Phenotypes. **Hypertension**, v.41, p.361-7, 2003.

CASTILLO, E. H.; BORGES, G.; TALAVERA, J. O.; OROZCO, R.; VARGAS-ALEMAN, C. Body mass index and the prevalence of metabolic syndrome among children and adolescents in two Mexican populations. **Journal of Adolescent Health**, v. 40, p. 521-526, 2007.

CAVALI, M. L. R.; ESCRIVÃO, M. A. M. S.; BRASILEIRO, R. S.; TADDE, J. A. A. C. Síndrome metabólica: comparação de critérios diagnósticos. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, 2010.

CESARETTI, M. L. R.; KOHLMANN JUNIOR, O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, p. 190-197, 2006.

CHAGNON; Y. C.; RANKINEN, T.; SNYDER, E. E.; WEISNAGEL, S. J.; PERUSSE, L.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: the 2002 update. **Obesity Research**, p.313-367, v.11, 2003.

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.

CONSOLIM-COLOMBO, F. M.; ATALA, M. M. Síndrome metabólica como fator de risco para insuficiência cardíaca. **Revista de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 14, n. 4., 2004.

COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P.; DIETZ, W. H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. **Archives of pediatrics and adolescents medicine**, v.157, p. 821-827, 2003.

COSTA, R. F.; SANTOS, N. S.; GOLDRAICH, N. P.; BARSKI, T. F.; ANDRADE, K. S.; KRUEL, L. F. M. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. **Jornal de Pediatria**, v.4, n.88, p.303-309, 2012.

CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.10, p.319-324, 2004.

DANIELS, S. R.; ARNETT, D. K.; ECKEL, R. H.; GIDDING, S. S.; HAYMAN, L. L.; KUMANYIKA, S., *et al.* Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. **Circulation** v.111, p.1999–2012. 2005.

DESPRÉS, J. P.; LEMIEUX, I.; TCHERNOF, A.; COULLARD, C.; PASCOT, A.; LEMIEUX, S. Distribution on et metabolism des masses grasses. **Diabetes Metabolism**, p. 209-214, 2001.

DIN-DZIETHAM, R.; LIU, Y.; BIELO, M. V.; SHAMSA, F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. **Circulation**, v.116, p.1488-1496. 2007.

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, p. 1-28, 2005.

V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA E ATEROSCLEROSE, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, n.4, 2013.

DUNAJSKA, K.; LWOW, F.; MILEWICZ, A.; JEDRZEJUK, D.; LACZMANSKI, L.; BELOWSKA-BIEN, K.; *et al.* Beta3-adrenergic receptor polymorphism and metabolic syndrome in postmenopausal women. **Gynecological Endocrinology**, p.133-8, v.24, 2008.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, p. 1415-1428, 2005.

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.

ENOKSSON, S.; TALBOT, M.; RIFE, F.; TAMBORLANE, W. V.; SHERWIN, R. S.; CAPRIO, S. Impaired in vivo stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective β 2-adrenergic agonist in obese adolescent girls. **Diabetes**, p.2149-2153, v.49, n.12, 2000.

ERHARDT, E.; CZAKÓ, M.; CSERNUS, K.; MOLNÁR, D.; KOSZTOLÁNYI, G. The frequency of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in

healthy and obese Hungarian children and its association with cardiovascular risk factors. **European Journal of Clinical Nutrition**, p.955-959, v.59, 2005.

ERICKSON, K. I.; KRAMER, A. F. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. **British Journal of Sports Medicine**, v.43, n.1, p.22-24, 2009.

ESLER M. **The sympathetic nervous system and catecholamine release and plasma clearance in normal blood pressure control, in aging and hypertension.** In: Laragh JH, Brenner BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2.ed. New York: Raven Press Ltd., 1995.

FERNANDEZ, J. R.; REDDEN, D. T.; PIETROBELLI, A.; ALLISON, D. B. 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.

FERRANTI, S. D.; GAUVREAUU, K.; LUDWIG, D. S.; NEUFELD, E. J. NEWBURGER, J. W. RIFAI, N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents. **Circulation**, p. 2494-2497, 2004.

FERRANTI, S.; MOZAFFARIAN, D. The perfect storm: obesity, adi-pocyte dysfunction, and metabolic consequences. **Clinical Chemistry**, v.54, p. 945-55, 2008.

FERREIRA, A. P.; OLIVEIRA, C. E. R.; FRANÇA, N. M. Síndrome metabólica em crianças obesas e fatores de risco para doenças cardiovasculares de acordo com a resistência à insulina (HOMA-IR). **Journal of Pediatrics**, p. 21-26, 2007.

FILHO, F. F. R.; MARIOSA, L. S.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, p. 230-238, 2006.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. **JAMA**, p. 356-359, 2002.

FORD, E. S.; LI, C.; SATTAR, N. Metabolic syndrome and incident diabetes. **Diabetes Care**, n. 9, v. 31, p. 1898-1904, 2008.

FREEDMAN, D. S.; SERDULA, M. K. ; SRINIVASAN, S. R.; BERENSON, G. S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, p. 308-317, 1999.

FRIEND, A.; CRAIG, L.; TURNER, S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. **Metabolic syndrome and related disorders**, n. 11, v. 2, p. 71-80, 2013.

GAMA, S. R.; CARVALHO, M. S.; MIRANDA, C. R. M. Prevalência em crianças de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. **Caderno de Saúde Pública**, v. 23, p. 231-236, 2007.

GENOLEZE, B.; PAREJA, J. C. Cirurgia bariátrica cura a síndrome metabólica? **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.50, n.2, p. 400-407, 2006.

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.

GHOSH, A. Factor analysis of risk variables associated with metabolic syndrome in Asian Indian adolescents. **American Journal Human Biology**, v. 19, n.1, p. 34-40, 2007.

GIORGINO, F.; LAVIOLA, L.; ERIKSON, J. W. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. **Acta Psychologica Scandinavia**, v.183, p. 13-30, 2005.

GIULIANO, I. C. B.; CARAMELI, B. Dislipidemia em crianças e adolescentes. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.15, p. 518-523, 2005.

GOLLEY, R. K.; MAGAREY, A. M.; STEINBECK, K. S.; *et al.* Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight pre-pubertal children enrolled in a weight management study. **International Journal of Obesity**, p.853-860, v.30, 2006.

GORAN, M. I.; KASKOUN, M.; SHUMAN, W. P. Intra-abdominal adipose tissue in young children. **International Journal of Obesity**, v.19 n.4, p.279–283, 1995.

GORDON, L. A.; MORRISON, E. Y.; MCGROWDER, D. A. *et al.* Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. **Complementary and Alternative Medicine**, n. 12, v. 8, 2008.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; ECKERL R. H.; FRANKLIN, B. A. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, p.205-290, 2005.

GUEDES, D. P.; NETO, J. T. M.; GERMANO, J. M.; LOPES, V.; SILVA, A. J. R. M. Aptidão física relacionada à saúde de escolares: programa fitnessgram. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 18, n. 2, p. 72–76.

GUIMARÃES, I. C. B.; GUIMARÃES, A. C. Síndrome metabólica na infância e adolescência. Um fator maior de risco cardiovascular. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.30, p.349-362, 2006.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

HAGSTROM-TOFT, E.; ENOKSSON, S.; MOBERG, E.; BOLINDER, J.; ARNER, P. β -adrenergic regulation of lipolysis and blood flow in human skeletal muscle in vivo. **American Journal of Physiology**, p.909-916, v.275, n.6, 1998.

HEBE BRAND, J.; WERMTER, A.-K.; HINNEY, A. Genetik und Gen-Umwelt-Interaktionen. **Adipositas bei Kindern und Jugendlichen**, p.27-36, 2005.

HU, G.; QIAO, Q.; TUOMILEHTO, J.; BALKAU, B. BORCH-JOHNSEN, K.; PYORALA, K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, p.1066-1076, 2004.

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, 2008.

ITO, M.; GRUJIC, D.; ABEL, E. D.; VIDAL-PUIG, A.; SUSULIC, V. S.; LAWITTS, J.; *et al.* Mice expressing human but not murine β 3-adrenergic receptors under the control of human gene regulatory elements. **Diabetes**, p.1464-1471, v.47, 1998.

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.

KAPLAN, N. M. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment. **Journal of Hypertension**, v. 16, p. 35-37, 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.

KATZMARZYK, P. T.; LEON, A. S.; WILMORE, J. H.; SKINNER, J. S.; RAO, D. C.; RANKINEN, T.; *et al.* Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.35, n.1, p.1703-9, 2003.

KAVEY, R. W.; DANIELS, S. R.; LAUER, R. M.; ATKINS, D. K.; HAYMAN, L. L.; TAUBERT, K. American Heart Association. Guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning childhood. **Circulation**, v.95, p. 1625-1634, 2006.

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.

KELISHADIa, R.;ARDALAN, G.;GHEIRATMAND, R.;ADELI, K.;DELAVARI, A.;MAJDZADEH, R. Paediatric metabolic syndrome and associated anthropometric indices: The CASPIAN Study. **Acta Paediatrica**, v.95, p.1625-1634. 2006.

KELISHADIB, R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. **Epidemiologic Reviews**, v.29, n.1, p.62-76, 2007.

KESKIN, M.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M.; ATABEK, M. E.; YAZICI, C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**, v.3, p.115-122, 2005.

KIM, S. H.; KIM, D. J.; SEO, I. A.; *et al.* Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. **Metabolism**, p.833-837, v.51, 2002.

KUROKAWA, N.; NAKAI, K.; KAMEO, S.; LIU, Z.; SATOH, H. Relationship between the B3-Adrenoceptor gene variant and body fat in Japanese children. **The Tohoku Journal of experimental medicine**, n.201, p. 271-276, 2003.

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.

LAFORTUNA, C. L.; ADORNI, F.; AGOSTI, F.; SARTORIO, A. Factor analysis of metabolic syndrome components in obese women. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v.18, n.3, p.233-241, 2008.

LAKKA, H. M.; LAKKA, T. A.; TUOMILEHTO, J.; SIVENIUS, J.; SALONEN, J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, p. 2709-2716, 2002.

LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, H. M.; NISKANEN, L. K.; A., G.; SALONEN, J. T.; LAKKA, T. A. Metabolic Syndrome and Development of Diabetes Mellitus: Application and Validation of Recently Suggested Definitions of the Metabolic Syndrome in a Prospective Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, v.156, n.1, p.1070-77, 2002.

LAFONTAN, M.; BERLAN, M. Fat cell adrenergic receptor and the control of white and brown fat cell function. **The Journal of Lipid Research**, v.34, p. 1051-91, 1993.

LAMONTE, M. J.; BARLOW, C. E.; JURCA, R.; KAMPERT, J. B.; CHURCH, T. S.; BLAIR, S. N. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study men and women. *Circulation*, v.112, n.1, p.505-512, 2005.

LARGE, V.; HELLSTROM, L.; REYNISDOTTIR, S.; LONNGVIST, F.; ERIKSSON, P.; LANNFELT, L.; ARNER, P. 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.

LAUER, R. M.; BURNS, T. L.; CLARKE, W. R. Childhood predictors of future blood pressure. **Hypertension**, v. 38, p. 1042-1050, 1991.

LEE, S.; BACHA, F.; ARSLANIAN, S. A. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. **The Journals of Pediatric**, p.809-816, 2006.

LEGER, L. Aerobic performance. In: Docherty D. (Editor). **Measurement in pediatric exercise science.** British Columbia (CA): Human Kinetics, p.183-223, 1996.

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 Saúde, Universidade Federal do Parana.

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

LEITEb, N.; MILANO, G.; CIESLAK, F.; LOPES, W. A.; RODACKI, A.; RADOMINSKI, R. B. Effects of physical exercise and nutritional guidance on metabolic syndrome in obese adolescents. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 13, p.73-81, 2009.

LOBSTEIN, T.;BAUR, L.;UAUY, R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. **Obesity Reviews**, v.5, n.1, p.4–85. 2004.

LOCKNER, D. W.; HEYWARD, V. H.; BAUMGARTNER, R. N.; JENKINS, K. A. Comparison of air-displacement plethysmography, hydrodensitometry, and dual X-ray absorptiometry for assessing body composition of children 10 to 18 years of age. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 904, p.72-8, 2000.

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

LOPES, H. F. Aspectos históricos da síndrome metabólica. **Síndrome metabólica: uma abordagem multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, p. 1-4, 2007.

LOWELL, B. B.; SPIEGELMAN, B. M. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. **Nature**, p.652-660, v.404, 2000.

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.

MAGALHÃES, M. E. C.;BRANDÃO, A. A.;POZZAN, R.;BRANDÃO, A. P. Hipertensão arterial em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Hipertensão** v.9, n.3, p.245-255, 2002.

MALIK, S. G.; SARASWATI, M. R.; SUASTIKA, K.; TRIMARSANTO, H.; OKTAVIANTHI, S.; SUDOYO, H. Association of beta3-adrenergic receptor (*ADRB3*) Trp64Arg gene polymorphism with obesity and metabolic syndrome in the Balinese: a pilot study. **BMC Research Notes**, v. 4, p,1-7, 2011.

MANNA, T. D.; DAMIANI, D.; SETIAN, N. Síndrome metabólica: revisão. **Pediatria**, v.28, p.272-277, 2006.

MARTI, A.; CORBALAN, M. S.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; *et al.* Trp64Arg polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: Effect modification by a sedentary lifestyle. **Diabetes Obesity Metabolism**, v.4, n.6, p.428–430, 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.

MASSUO, K. Roles of Beta2- and Beta3-Adrenoceptor Polymorphisms in Hypertension and Metabolic Syndrome. **International Journal of Hypertension**, p. 1-12, 2010.

MATTEVI, V. S.; ZEMBRZUSKI, V. M.; HUTZ, M. H. Impact of Variation in *ADRB2*, *ADRB3*, and *GNB3* Genes on Body Mass Index and Waist Circumference in a Brazilian Population. **American journal of human biology**, p.182-186, 2006.

MCCOLE, S.D., *et al.* Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms and exercise hemodynamics in postmenopausal women. **Journal of Applied Physiology**, v. 96, n. 2, p. 526-30, 2004.

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.

MENDIZÁBAL, Y.; LLORENS, S.; NAVA, E. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology. **International Journal of Hypertension**, p. 1-15, 2013.

MILANO, G. E.; LEITE, N. Scale of VO₂peak in Obese and Non-obese adolescents by different Methods. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 6, p. 554-557, 2009.

MILANO, G. E.; LEITE, N.; CIESLAK, F.; STEFANELLO, J. M. F.; RADOMINSKI, R. B. Aptidão cardiorrespiratória, perfil lipídico e metabólico em adolescentes obesos e não-obesos. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v.23, p.275-282, 2009.

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

MORITA, E.; TANIGUCHI, H.; SAKAUE, M. Trp64Arg Polymorphism in Beta3-Adrenergic Receptor Gene Is Associated with Decreased Fat Oxidation Both in Resting and Aerobic Exercise in the Japanese Male. **Experimental Diabetes Research**, p.1-11, 2009.

MORRISON, J. A.; FRIEDMAN, L. A.; HARLAN, W.; HARLAN, L.; BARTON, B.; SCREIDER, G.; KLEIN, D. J. Development of the Metabolic Syndrome in Black and White Adolescent Girls: A Longitudinal Assessment. **Pediatrics**, v. 116, n.5, p. 1178-1182, 2005.

MOSER, D.; GIULIANO, I.; TITSKI, A. C. K.; GAYA, A. R.; COELHO-E-SILVA, J. M.; LEITE, N. Indicadores Antropométricos e Pressão Arterial em Escolares. **Jornal de Pediatria (Impresso)**, v. 1, p. 1-6, 2013.

MOURA, A. A.; SILVA, M. A. M.; FERRAZ, M. R. M. T.; RIVERA, I. R. Prevalência de pressão arterial elevada em escolares e adolescentes de Maceió. **Jornal de Pediatria**, v.80, n.1, p.35-40, 2004.

NAGASE, T.; AOKI, A.; YAMAMOTO, M.; *et al.* Lack of association between the Trp64Arg mutation in the β 3-adrenergic receptor gene and obesity in Japanese men: a longitudinal analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 4, p. 1284–1287, 1997.

NAKASHIMA, H.; OMAE, K.; NOMIYAMA, T.; YAMANO, Y.; TAKEBAYASHI, T.; SAKURAI, Y. Beta-3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism: does it modulate the relationship between exercise and percentage of body fat in young adult Japanese males. **Environmental Health and Preventive Medicine**, p.1-13, 2013.

NAHAS, M.V. *et al.* Reprodutibilidade e validade do questionário saúde na boa para avaliar atividade física e hábitos alimentares em escolares do ensino médio. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v.12, n.3, p.12-20, 2007.

NORMAN, A. C.; DRINKARD, B.; MCDUFFIE, J. R.; GHORBANI, S.; YANOFF, L. B.; YANOVSKI, J. A. Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents. **Pediatrics**, v.115, n.1, p.690-6, 2005.

OGURI, K.; TACHI, T.; MATSUOKA, T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. **Acta Paediatrica**, p. 1-7, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global: relatório da consultoria da OMS**. São Paulo: Editora Rocca, 2004.

OIZUMI, T.; DAIMON, M.; SAITOH, T.; KAMEDA, W.; YAMAGUCHI, H.; OHNUMA, H.; *et al.* Genotype Arg/Arg, but not Trp/Arg, of the Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor is associated with type 2 diabetes and obesity in a large Japanese sample. **Diabetes Care**, v.24, p. 1579–83, 2001.

PARK, H. S.; SHIN, E. S.; LEE, J. E. Genotypes and haplotypes of beta2-adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents. **Metabolism**, v. 57, p. 1064-70, 2008.

PARK, Y.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M; HEYMSFIELD, S. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. **Archives of Internal Medicine**, p.427-436, n.163, 2003.

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

PATTYN, N.; CORNELISSEN, V. A.; ESHGHI, S. R. T.; VANHEES, L. The Effect of Exercise on the Cardiovascular Risk Factors Constituting the Metabolic Syndrome. **Sports Medicine**, n.43, p. 121-133, 2013.

PAZIN, J.; FRAINER, D. E. S. Obesity and motor development – a corss sectional study with Brazilians school children. **FIEP Bulletin**, p. 453-456, 2007.

PELLANDA, L. C.; ECHENIQUE, L.; BARCELLOS, L. M. A.; MALCOM, G.J.; TRACY, R. E.; STRONG, J. P. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, p. 1307-1315, 2000.

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.

PODOLSKY, R.H.; BARBEAU, P.; KANG, H-S.ZHU, H.; TREIBER, F.A.; SNIEDER, H. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **International Journal of Obesity**, v. 31, p. 1491–1499, 2007.

PORTO, P. I.; GARCIA, S. I.; DIEUZEIDE, G.; GONZÁLEZ, C.; LANDA, M. S.; PIROLA, C. J. Clinical Features of the Metabolic Syndrome in Adolescents: Minor Role of the Trp64Arg β 3-Adrenergic Receptor Gene Variant. **Pediatric Research**, p. 836-841, 2004.

PRAVENEK, M.; ZÍDEK, V.; LANDA, V.; SIMAKOVA, M. MLEJNEK, P.; KAZDOVA, L.; BILA, V.; KRENOVA, D.; KREN, V. Genetic analysis of “Metabolic Syndrome” in the Spontaneously Hypertensive Rat. **Psychological research**, p. 15-22, 2004.

RAVEN, G. M. Role of insulin in human disease. **Diabetes**, p.1595-1607, v.37, 1988.

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**, v.8, n.6, p.244-254, 2002.

RIZZO, A. B. C.; GOLDBERG, T. B. L.; SILVA, C. C.; KUROKAWA, C. S.; NUNES, H. R. C.; CORRENTE, J. E. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese brazilian adolescents. **Nutrition Journal**, v. 12, n.19, p.1-7, 2013.

ROSMOND, R.; UKKOLA, O.; CHAGNON, M.; BOUCHARD, C.; BJORNTORP, P. Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (*ADRB2*) in relation to cardiovascular risk factors in men. **Journal International of Medicine**, p.239-244, v.248, 2000.

ROSSUM, C. T.; HOEBEE, B.; SEIDELL, J. C.; BOUCHARD, C.; VAN BAAK M. A.; GROOT C. P.; CHAGNON, M.; GRAAF, C.; SARIS, W. H. Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v. 26, n. 4, p. 517-28, 2002.

SAKANE, N.; YOSHIDA, T.; UMEKAWA, T.; KONDO, M.; SAKAI, Y.; TAKAHASHI, T. Beta3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for VF obesity and the insulin resistance syndrome. **Diabetologia**, v.40, p.200–4, 2007.

SALARONI, L. B.; BARBOSA, G. C.; MILL, J. G.; MOLINA, M. C. B. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, p.1143-1152, 2007.

SANTOS FILHO, R. D.; MARTINEZ, T. L. R. Fatores de risco para doença cardiovascular. Velhos e novos fatores de risco, velhos problemas. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, p 212-214, 2002.

SARRAFZADEGAN, N.; GHARIPOUR, M.; ZARFESHANI, S.; *et al.* Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions. **ARYA Atherosclerosis**, v.9, n.1, p.70-76, 2013.

SAVONEN, K. P.; LAKKA, T. A.; LAUKKANEN, J. A.; HALONEN, P. M.; RAURAMAA, T. H.; SALONEN, J. T.; RAURAMAA, R. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *European Heart Journal*, p.582-588, n.27, 2006.

SCHWARZENBERG, S. J.; SINAIKO, A. R. Obesity and inflammation in children. **Pediatric Respiratory Reviews**, v.7, p. 239-46, 2006.

SCHRODER, H.; RIBAS, L.; KOEBNICK, C.; FUNTIKOVA, A.; GOMEZ, S. F.; FITO, M.; RODRIGO, C. P.; MAJEM, L. S. Prevalence of Abdominal Obesity in Spanish Children and Adolescents. Do We Need Waist Circumference Measurements in Pediatric Practice? **Screening for Abdominal Obesity in Spanish Youth**, v.9, n.1, p.1-6, 2014.

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.

SEWAYBRICKER, L. E.; ANTONIO, M. A.; MENDES, R. T.; FILHO, A. A. B.; ZAMBON, M. P. Metabolic syndrome in obese adolescents: what is enough? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1., p. 64-71, 2013.

SHARMA, S.; LUSTIG, R. H.; FLEMING, S. E. Identifying metabolic syndrome in African American children using fasting HOMA-IR in place of glucose. **Preventing Chronic Disease**, p.A64, v.8, 2011.

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.

SINAIKO, A. Obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. **Journal of Pediatric**, v.83, p.3-4, 2007.

SOBIESKA, M.; GAJEWSKA, E.; KALMUS, G.; SAMBORSKI, W. Obesity, physical fitness, and inflammatory markers in Polish children. **Clinical Research**, n.19, p. 493-500, 2013.

SOUZA, M. S. F.; LEME, R. B.; FRANCO, R. R.; ROMALDINI, C. C.; TUMAS, R.; CARDOSO, A. L. DAMIANI, D. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. **Revista Paulista de Pediatria**, v.25, p.214-220, 2007.

SOROF, J. M.;LAI, D.;TURNER, J.;POFFENBARGER, T.;PORTMAN, R. J. Overweight, ethnicity and the prevalence of hypertension in school-aged children. **Pediatrics**, v.113 n.3, p. 475-482. 2004.

SRINIVASAN, S. R.; BAO, W.; WATTIGNEY, W. A.; BERENSON, G. S. Adolescent overweights associated with adults overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Study. **Metabolism**, p, 235-240, 1996.

STAIANO, A. E.; KATZMARZYK, P. T. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. **International Journal of Obesity**, p.1-9, v.36, 2012.

STRUFALDI, M. W.; SILVA, E. M.; PUCCINI, R. F. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. **Diabetes and Vascular Disease Research**, p.291-297, 2008.

TAFEL, J.; BRANSCHIED, I.; SKWARNA, B.; SCHLIMME, M.; MORCOS, M.; ALGENSTAEDT, P.; HINNEY, A.; HEBEBRAND, J.; NAWROTH, P.; HAMANN, A. Variants in the human b1-, b2- and b3-adrenergic receptor genes are not associated with morbid obesity in children and adolescents. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, n. 6, p.452-455, 2004.

TAHARA, A.; OSAKI, Y.; KISHIMOTO, T. Influence of beta 3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism on the improvement of metabolic syndrome by exercise-based intervention in Japanese middle-aged males. **Obesity Research & Clinical Practice**, v.5, p.109-117, 2011.

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

TCHERNOF, A.; STARLING, R. D.; TURNER, A.; SHULDINER, A. R.; WALSTON, J. D.; SILVER, K.; *et al.* Impaired capacity to lose visceral adipose tissue during weight reduction in obese postmenopausal women with the Trp64Arg beta3-adrenoceptor gene polymorphism. **Diabetes**, v.49, p.1709-13, 2000.

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

TOMASZEWSKI, M.; BRIAN, N. J. R.; FADI, J. Essential hypertension and beta2-Adrenergic Receptor Gene: Linkage and Association Analysis. **Hypertension**, v.40, p.286-91, 2002.

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.

VASQUES, A. C. J.; PEREIRA, P. F.; GOMIDE, R. M. Influência do excesso de peso corporal e da adiposidade central na glicemia e no perfil lipídico de pacientes portadores de diabetes mellitus. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 51, n.9, 2008.

VENTURA, A. K.; LOKEN, E.; BIRCH, L. L. Risk profiles for metabolic syndrome in a nonclinical sample of adolescent girls. **Pediatrics**, v.118, n.6, p.2434-2442, 2006.

VILLARES, S. M.; MANCINI, M. C.; GOMEZ, S.; CHARF. A; M. 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.

ZHU, M. J.; MA, Y.; LONG, N. M.; DU, M. FORD, S. P. Maternal obesity markedly increases placental fatty acid transporter expression and fetal blood triglycerides at midgestation in the ewe. **American Journal of Physiology**, p. 1224-1231, 2010.

ZIMMET, P.; ALBERTI; K. G. M. M.; RIOS; M.S. A new international diabetes federation (IDF) worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. **Revista Española de Cardiologia**, p. 1371-1376, 2005.

WANG, J. J.; QIAO, Q.; MIETTINEN, M. E.; LAPPALAINEN, J.; HU, G.; TUOMILEHTO, J. The metabolic syndrome defined by factor analysis and incident type 2 diabetes in a chinese population with high postprandial glucose. **Diabetes Care**, v. 27, n.10, p.2429-37, 2004.

WALSTON, J.; SILVER, K.; BOGARDUS, C.; KNOWLER, W. C.; CELI, F. S.; AUSTIN, S.; MANNING, B.; STROSBURG, A. D.; STERN, M. P.; RABEN, N.; SORKIN, J. D.; ROTH, J.; SHULDINER, A. R. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the 3-adrenergic-receptor gene. **New England Journal of Medicine**, p.343-347, v.333, 1995.

WEISS, R.; DZIURA, J.; BURGERT, T.; TAMBOLARNE, W. V.; TAKSALI, S. E.; YECKEL, C. W. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, p.2362-2374, 2004.

WIDEN, E.; LEHTO, M.; KANNINEN, T.; WALSTON, J.; SHULDINER, A. R.; GROOP, L. C. Association of a polymorphism in the b3-adrenergicreceptor-gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. **The New England Journal of Medicine**, v. 333, p. 348–351, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Report of a WHO Consulation**. Geneva: WHO, p.31-33, 1999.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS.....	93
APÊNDICE B – PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI & NURNBERGER.....	98
APÊNDICE C - FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS ARG27GLY DO GENE <i>ADRB2</i>	100
APÊNDICE D - FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	101
APÊNDICE E - FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS <i>TRP64ARG</i> DO GENE <i>ADRB3</i>	103

APÊNDICE A

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), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), 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, LDL, 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.: _____

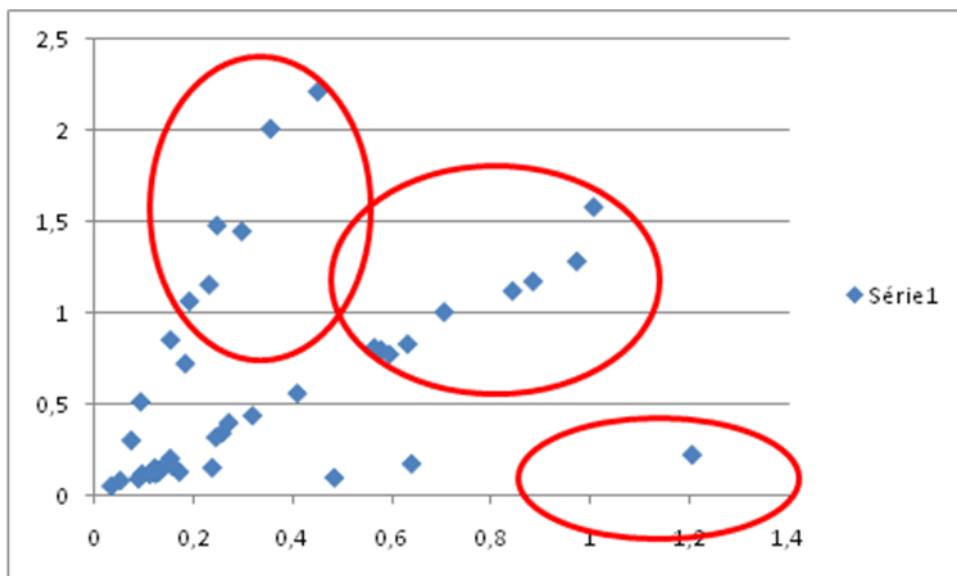
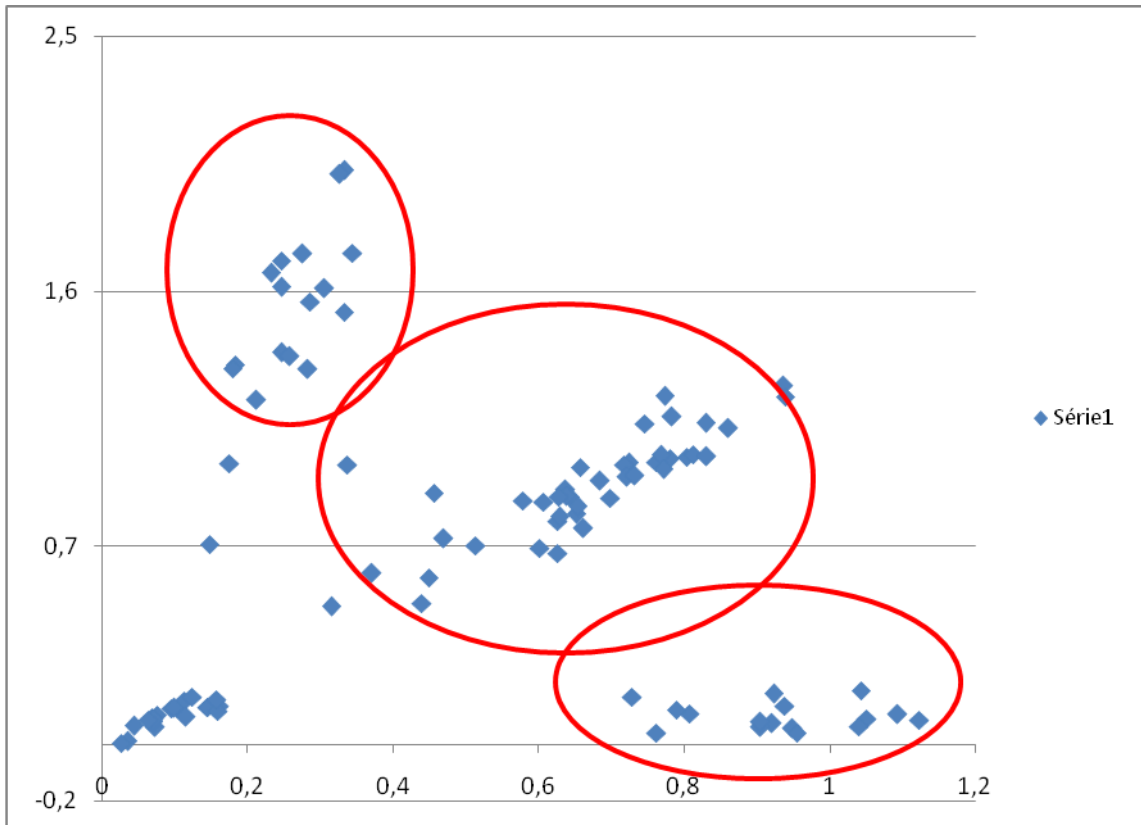
APÊNDICE B

PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI E NURNBERGER

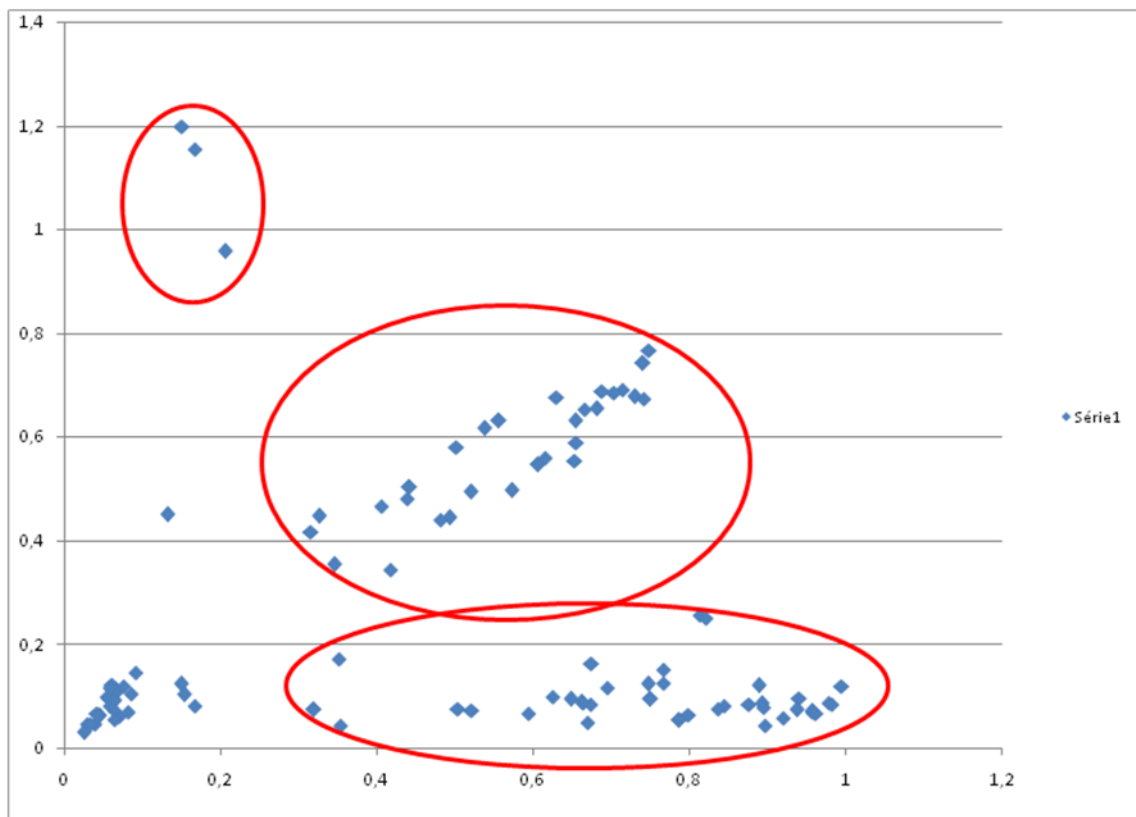
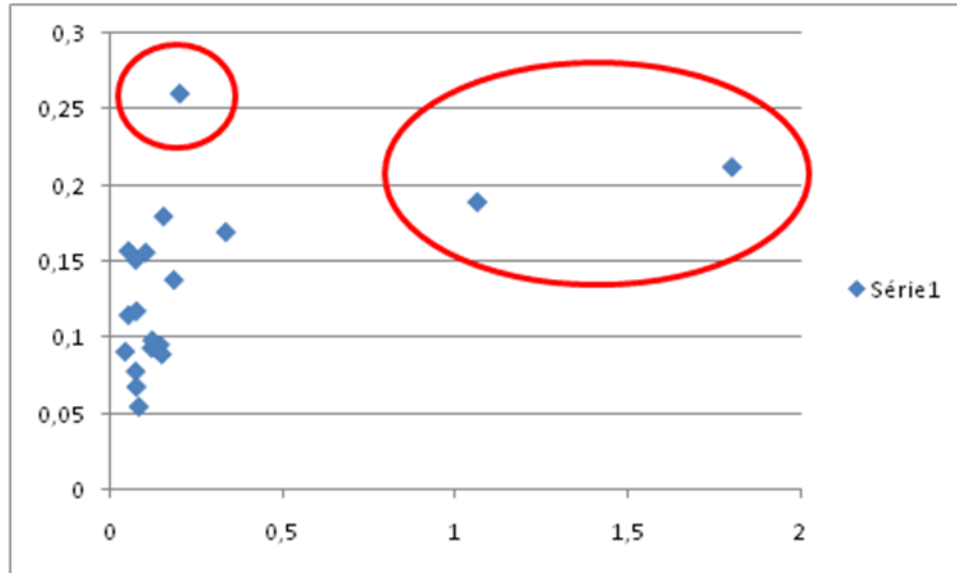
1. Coletar 10ml de sangue com anticoagulante EDTA (para preservar melhor o material para a expressão de DNA). Centrifugar o material coletado a 2500 rpm (velocidade 4) durante 20 min para separar o creme de leucócitos (uma camada clara facilmente visível e que será utilizada para extrair p DNA);
2. Após 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 125 μl 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 50 μl 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);

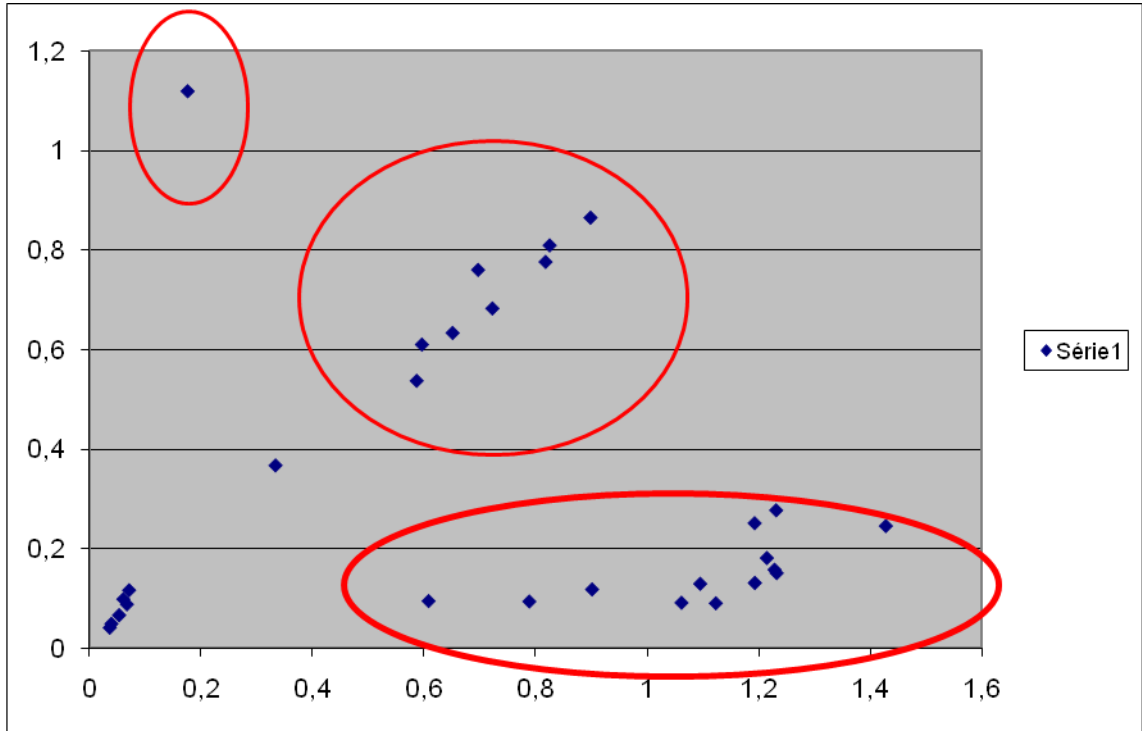
15. Centrifugar a 12000 rpm por 20min (precipitado das proteínas) DNA- sobrenadante e proteína – precipitado;
16. Virar o sobrenadante para um tubo de ensaio. No tubo como sobrenadante juntar 2 volumes de etanol 100% (renaturação do DNA), em relação ao volume do sobrenadante tampar o tubo de ensaio e 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.

APÊNDICE C
FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS ARG27GLY DO GENE *ADRB2*



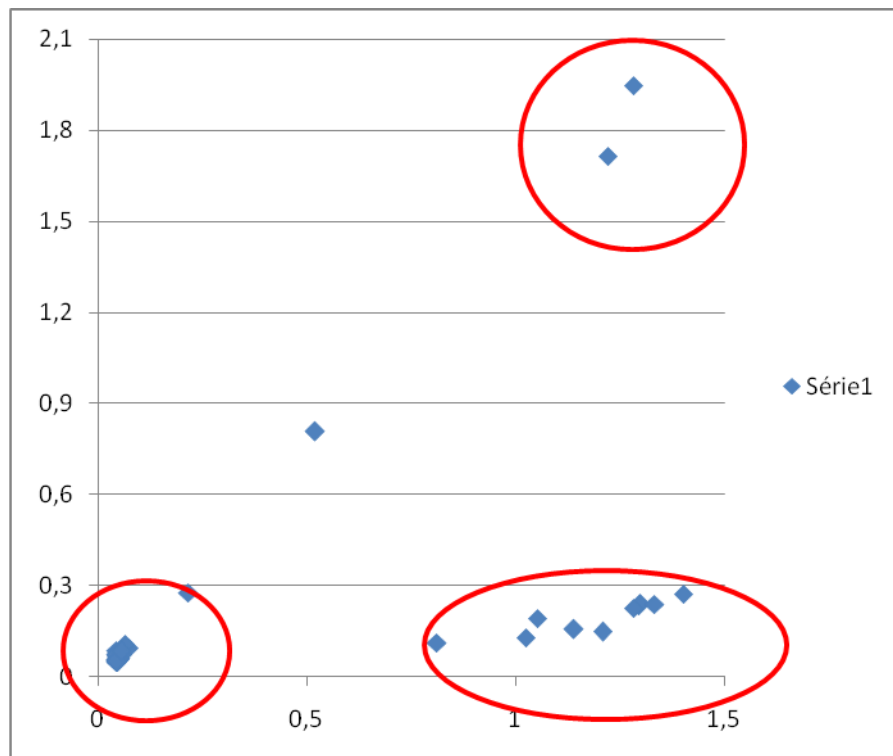
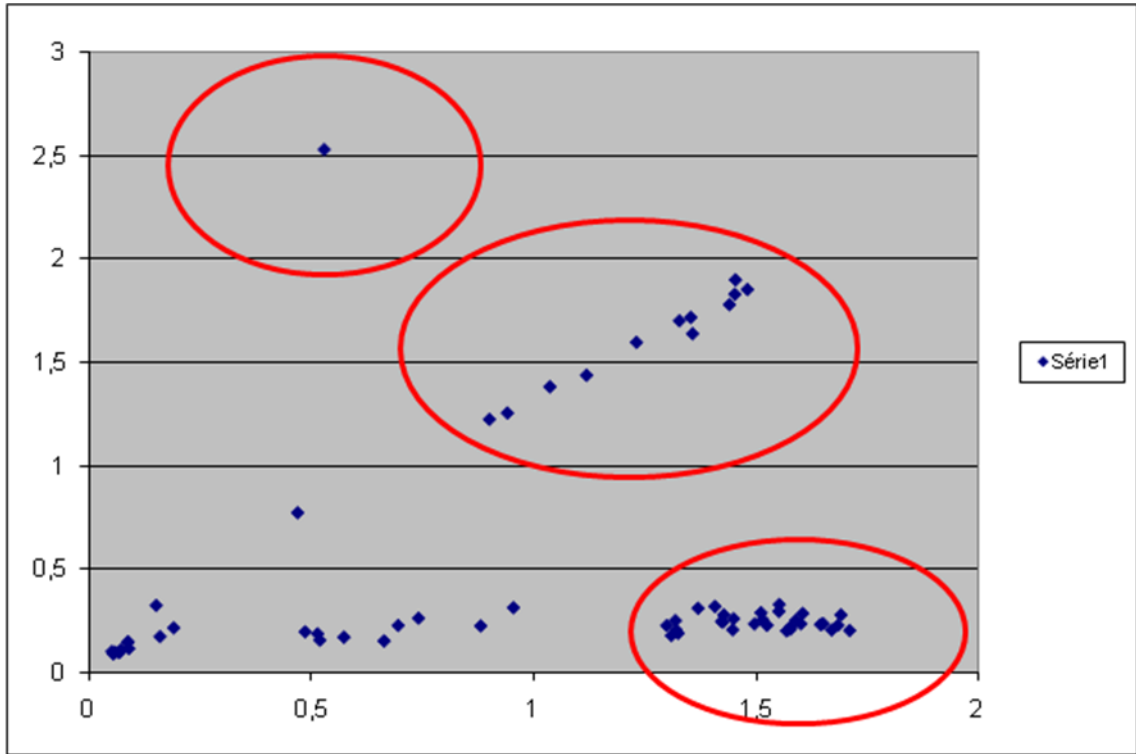
APÊNDICE D

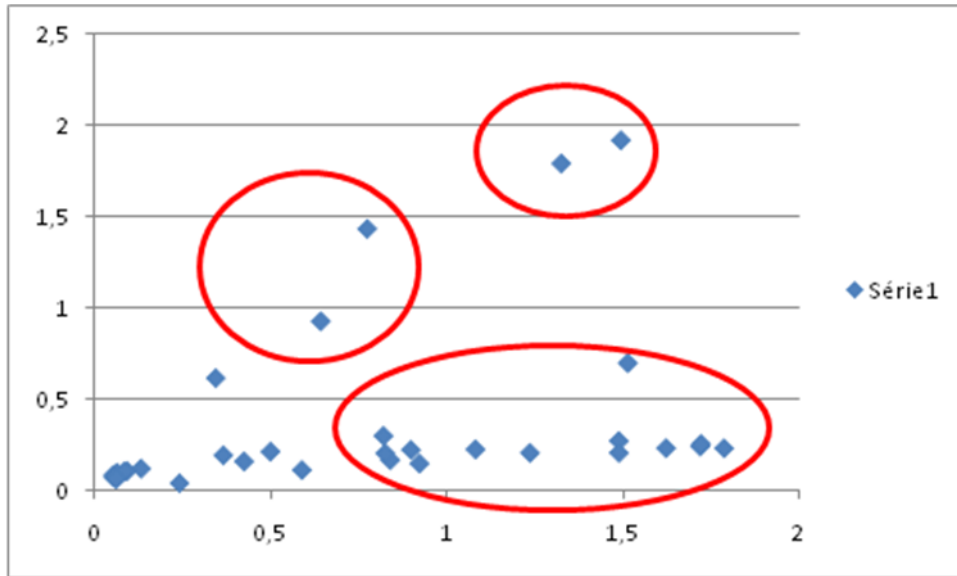
FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS *GLN27GLU* DO GENE *ADRB2*



APÊNDICE E

FREQUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS *TRP64ARG* DO GENE *ADRB3*





ANEXOS

ANEXO A – CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - CEP/HC – UFPR.....	106
ANEXO B – TABELA PARA CLASSIFICAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL.....	107
ANEXO C - DESENVOLVIMENTO DO ESTÁGIO PUBERAL.....	108
ANEXO D - TABELA PARA A CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM MENINAS.....	109
ANEXO E - TABELA PARA A CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM MENINOS.....	111

ANEXO A

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,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Renato Tambara Filho".

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

ANEXO B

TABELA PARA CLASSIFICAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL

Table IV. Estimated value for percentile regression for all children and adolescents combined, according to sex

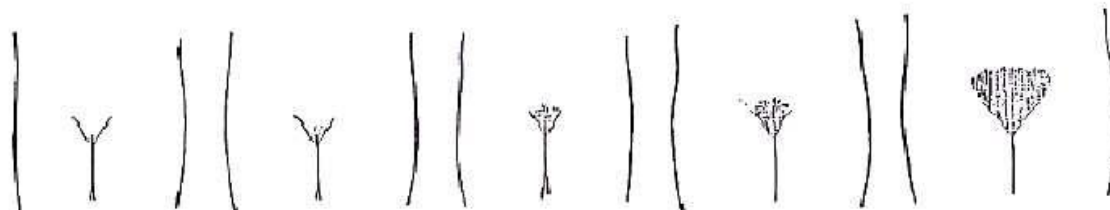
	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

FONTE: FERNÁNDEZ *et al.* (2004)

ANEXO C

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 D

TABELA PARA A CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM MENINAS

TABLE 4

Blood Pressure Levels for Girls by Age and Height Percentile*

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90th	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95th	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99th	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50th	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90th	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95th	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99th	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50th	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90th	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95th	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99th	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50th	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90th	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95th	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99th	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50th	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90th	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95th	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99th	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50th	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90th	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95th	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99th	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50th	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90th	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95th	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99th	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50th	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90th	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95th	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99th	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50th	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90th	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95th	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99th	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50th	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90th	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95th	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99th	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90th	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95th	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99th	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50th	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90th	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95th	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99th	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50th	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90th	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95th	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99th	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50th	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90th	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95th	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99th	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50th	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90th	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95th	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99th	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50th	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90th	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99th	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50th	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90th	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95th	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99th	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

FONTE: The Fourth Report On The Diagnosis, Evaluation And Treatment Of High Blood Pressure In Children And Adolescents (2004)

ANEXO E

TABELA PARA A CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM MENINOS

TABLE 3

Blood Pressure Levels for Boys by Age and Height Percentile*

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
1	50th	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90th	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95th	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99th	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50th	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90th	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95th	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99th	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50th	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90th	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95th	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99th	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50th	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90th	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95th	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99th	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50th	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90th	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95th	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99th	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50th	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90th	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95th	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99th	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50th	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90th	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95th	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99th	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50th	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90th	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95th	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99th	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50th	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90th	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95th	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99th	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50th	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	90th	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95th	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99th	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Age (Year)	BP Percentile ↓	Systolic BP (mmHg)							Diastolic BP (mmHg)						
		← Percentile of Height →							← Percentile of Height →						
		5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
11	50th	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90th	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95th	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99th	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50th	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90th	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95th	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99th	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50th	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90th	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95th	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99th	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50th	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90th	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95th	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99th	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50th	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90th	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95th	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99th	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50th	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90th	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95th	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99th	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50th	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90th	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95th	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99th	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

FONTE: The Fourth Report On The Diagnosis, Evaluation And Treatment Of High Blood Pressure In Children And Adolescents (2004)