



Universidade Federal do Maranhão
Pró - Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da
Criança
Mestrado Acadêmico



INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE Pro12Ala
DO PPAR- γ 2 SOBRE OS PARÂMETROS
ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E
AUTONÔMICOS DE ADOLESCENTES OBESOS

BRUNA CRUZ MAGALHÃES

São Luís

2017

BRUNA CRUZ MAGALHÃES

**INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE Pro12Ala
DO PPAR- γ 2 SOBRE OS PARÂMETROS
ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E
AUTONÔMICOS DE ADOLESCENTES OBESOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão, com o objetivo de defesa de título de Mestre em Saúde do Adulto e da Criança.

Área de Pesquisa: Avaliação, clínica, Laboratorial e Experimental

Orientador:

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda

Coordenadora:

Coordenadora: Prof^a. Dr^a. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.

São Luís

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO CENTRO DE CIÊNCIAS
BIOLÓGICAS E DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE
DO ADULTO E DA CRIANÇA

BRUNA CRUZ MAGALHÃES

**INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE Pro12Ala
DO PPAR- γ 2 SOBRE OS PARÂMETROS
ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E
AUTONÔMICOS DE ADOLESCENTES OBESOS**

Aprovado em: ___/___/___

Prof. Dr. Cristiano Teixeira Mostarda
Orientador

Prof^ª. Dra. Janaina de Oliveira Brito Monzani
1^ª Examinador

Prof.^º Dr. Christiano Eduardo Veneroso
2^ª Examinador

Prof^ª. Dra. Nayra Anielly Lima Cabral
3^º Examinador

Prof^ª. Dr^ª. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento.
Suplente

*Dedico esta pesquisa a Deus, a minha
família e amigos.*

***Reconhecimento ao Deus
compassivo***

*“O Senhor completará o
que em meu auxílio começou.
Senhor, eterna é a vossa
bondade : não abandoneis a obra
de vossas mãos.”*

Salmos 137, 8

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me manter sempre firme e ter cuidado de cada detalhe durante essa jornada, sem Ele nada seria possível.

A Evandro Bezerra Magalhães e Maria Gorete Cruz Magalhães, que sempre primaram pelos estudos e boa conduta dos seus filhos a eles que estão sempre comigo, que sempre acreditaram em mim, me motivaram, me aconselharam. Por toda dedicação e amor incondicional. A Minha irmã, Nara Anne Magalhães, meu cunhado Dennys Porto, meu sobrinho e afilhado Heitor Manoel, avós, tios e primos pelo apoio incondicional em todos os momentos por todo o carinho e amor que sempre me transmitem.

A família Renovação Carismática Católica da diocese de Viana, Bacabal e Arquidiocese de São Luís pelo amor e auxílio nos momentos de dificuldades.

A Faculdade de Educação de Bacabal pelo incentivo profissional atribuído a mim, a amiga Silvana Figueiredo pela compreensão e suporte, aos meus alunos do curso de Nutrição da Faculdade de Educação de Bacabal também pela compreensão e colaboração.

A professora Dra. Nayra Anielly Lima Cabral, aos alunos de graduação do curso de Nutrição da Universidade Federal do Maranhão, a Carlos Alberto Dias e Herbeth Júnior pela dedicação e auxílio nas coletas dos dados.

Aos meus amigos do Laboratório de Adaptações Cardiovasculares ao Exercício- LACORE pela contribuição.

Aos meus amigos e companheiros de jornada do mestrado, "TURMA 12", que estiveram sempre dando suporte uns aos outros.

Ao meu orientador, professor Dr. Cristiano Teixeira Mostarda pelo dispor em transmitir os conhecimentos que contribuiu para formação acadêmica e humana, por ter aberto as portas para realização desse trabalho, por toda sabedoria, empenho, comprometimento e ensinamentos.

Ao professor Dr. Carlos Castilho pela parceria e a nutricionista Poliana Correa Espíndola pela por estar incansavelmente disponível para os experimentos desta pesquisa.

A cada funcionário da UFMA que auxiliou-me.

A cada participante que tornou real e possível a realização desse estudo, que prontamente contribuíram com sua disponibilidade.

RESUMO

Introdução: O PPAR- γ 2 é um receptor nuclear que diferencia os adipócitos, armazena adequadamente os lipídios e atenua da hipertensão. O polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR - γ 2 reduz a atividade deste receptor em até 50%. Por isso, este polimorfismo tem sido associado a obesidade, hipertensão arterial e demais doenças cardiovasculares. Uma vez que a hipertensão e a obesidade proporcionam o desequilíbrio autonômico ainda não se sabe se esta mutação genética pode está associada ao aumento da expressão nervosa simpática na obesidade e demais alterações modulares autonômicas. **Objetivo:** Analisar a influência do polimorfismo do gene Pro12 Ala do PPAR- γ 2 sobre os parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e autonômicos de adolescentes obesos. **Materiais e métodos:** É um estudo transversal, realizado em São Luís, com 95 adolescentes entre 11 e 19 anos de ambos os sexos divididos em grupos de adolescentes eutróficos (GE), obesos(GO) e obesos com polimorfismo(GOP), em que foram obtidas as medidas de altura, peso, IMC, % de gordura, PA e maturação sexual. Foi também coletado dado da frequência cardíaca através do ECG para análise auto-regressiva da variabilidade da frequência cardíaca, considerando as variáveis SDNN, RMSSD, LF e HF (ms e n.u), além do índice LF/HF. A identificação do polimorfismo foi examinada por genotipagem para *Pro12Ala* usando o Fragmento de Restrição Polimorfismo - Polimerase Reação em Cadeia (PCR – RFLP). Para comparação dos grupos adotou-se o teste ANOVA. **Resultados:** A frequência genotípica correspondeu a Pro/Pro 81%, Pro/Ala 16%. Frequência alélica de Pro foi de 90% e Ala de 9%. As variáveis que estavam significativamente aumentadas no GOP comparado ao GE ($p < 0,05$) foram: peso corporal (61,3 kg vs. 47,5 kg), circunferência da cintura (74,4 cm vs. 63,7 cm) e % de massa gorda (25,6% vs. 18,6%). Os valores significativamente maiores de GO em comparação ao GE foram em: PAS (113,7 mmHg vs. 104,5 mmHg), PAD (66,0 mmHg vs. 60,2 mmHg), LF n.u (50,56 n.u vs. 38,71 n.u), HF n.u (49,46 n.u vs. 61,29 n.u) e índice LF/HF (1,13 vs. 0,68). **Conclusão:** a obesidade é uma condição independente para alterações da modulação autonômica, pois o polimorfismo do gene Pro 12 Ala não influenciou nas alterações antropométricas, hemodinâmicas e autonômicas de adolescentes obesos.

Palavras-chave: Obesidade; Adolescentes; Modulação Autonômica.

ABSTRACT

Introduction: PPAR- γ 2 is a nuclear receptor that differentiates adipocytes, adequately stores lipids and attenuates hypertension. The PPAR - γ 2 Pro 12 Ala gene polymorphism reduces the activity of this receptor by up to 50%. Therefore, this polymorphism has been associated with obesity, arterial hypertension and other cardiovascular diseases. Since hypertension and obesity provide autonomic imbalance, it is not yet known if this genetic mutation can be associated with an increase in sympathetic nervous expression in obesity and Other autonomic modular changes. **Objective:** To analyze the influence of PPAR- γ 2 Pro12 Ala gene polymorphism on the anthropometric, hemodynamic and autonomic parameters of obese adolescents. **Materials and methods:** A cross-sectional study was carried out in São Luís, Brazil, with 95 adolescents between 11 and 19 years of age, divided into groups of eutrophic (GE), obese (GO) and obese with polymorphism (GOP). The measurements of height, weight, BMI, % of fat, BP and sexual maturation were obtained. Heart rate data were also collected through the ECG for the autoregressive analysis of heart rate variability, considering the variables SDNN, RMSSD, LF and HF (ms and n.u), in addition to the LF / HF index. The identification of the polymorphism was examined By genotyping for Pro12Ala using the Restriction Fragment Polymorphism - Polymerase Chain Reaction (PCR - RFLP). ANOVA was used to compare the groups. **Results:** The genotype frequency corresponded to Pro / Pro 81%, Pro / Ala 16%. Pro allelic frequency was 90% and Ala was 9%. Variables that were significantly increased in GOP compared to GE ($p < 0.05$) Were: body weight (61.3 kg vs.47.5 kg), waist circumference (74.4 cm vs.63.7 cm) and fat mass% (25.6% vs.18.6%) . Significantly higher values of GO were compared with SBP (113.7 mmHg vs.104.5 mmHg), DBP (66.0 mmHg vs.60.2 mmHg), LF n.u (50.56 n.u vs. .38.71 n.u), HF% (49.46 n.u vs..61.29 n.u) and LF / HF index (1.13 vs.0.68). **Conclusion:** Obesity is an independent condition for autonomic modulation alterations, since the polymorphism of the Pro 12 Ala gene did not influence the anthropometric, hemodynamic and autonomic alterations of obese adolescents.

Key words: Obesity; Adolescent; Autonomic Modulation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Papel do PPAR γ na modulação da cascata SRAA	27
Figura 2. Processo de formação da placa aterosclerótica e ação do PPAR- γ . 28	
Figura 3. Ilustração do eletrocardiograma Micromed Biotecnologia Ltda® e sinais do eletrocardiograma obtido pelo <i>software</i> Win Cardio®	39
Figura 4. Intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.....	40
Figura 5. Ilustração da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.....	40
Figura 6. Ilustração da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência	41

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1. Constituição da amostra estudada	36
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Comparação entre a curva do parâmetro IMC/idade da amostra e a distribuição normal do parâmetro IMC/idade de adolescentes 45
- Gráfico 2.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, segundo os valores do desvio padrão dos intervalos RR (SDNN) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2 49
- Gráfico 3.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, segundo os valores da raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR adjacentes (RMSSD) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2..... 50
- Gráfico 4.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de baixa frequência (LF) em milissegundos ao quadrado (ms^2) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2..... 51
- Gráfico 5.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de baixa frequência (LF) em percentual (n.u) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2..... 52
- Gráfico 6.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de alta frequência (HF) em milissegundos ao quadrado (ms^2) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2..... 53
- Gráfico 7.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de alta frequência (HF) em percentual (n.u) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2..... 54
- Gráfico 8.** Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo a razão entre as ondas de baixa frequência e alta frequência (LF/HF) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2..... 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frequência do alelo Ala em diferentes populações	30
Tabela 2. Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo do gene do PPAR- γ 2 de adolescentes	46
Tabela 3. Comparação dos valores médios e erro das variáveis antropométricas de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2	47
Tabela 4. Comparação entre os valores médios e erro das variáveis hemodinâmicas de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.....	48

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

- ABCA1** - transportador cassete de ligação de adenosina trifosfato A1
- ABCG1** - transportador cassete de ligação de adenosina trifosfato G1
- Ala** - alanina
- Ang 1-7** - – angiotensina 1- 7
- Ang I** – angiotensina 1
- Ang II** – angiotensina 2
- ANOVA** – análise de variância
- ApoA1**- apolipoproteína A1
- ApoE** - apolipoproteína E
- AT1** - receptor de angiotensina tipo 1
- AT2** - receptor de angiotensina tipo 2
- CC** – circunferência da cintura
- CD36** - cluster de diferenciação 36
- CNPq** - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- DANT's**- Doenças e Agravos Não Transmissíveis
- DCV** - doenças cardiovasculares
- DNA**- ácido desoxirribonucleico
- dNTP** - desoxinucleótideo trifosfato
- ECA** - enzima conversora de angiotensina
- ECA2** - enzima conversora de angiotensina 2
- ECG** - eletrocardiograma
- FC** - frequência cardíaca
- GE** – grupo eutróficos
- GO** – grupo obesos
- GOP** – grupo obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala
- HASCA** - Rede Nacional de Pesquisa em Hipertensão Arterial Sistêmica na Criança e no Adolescente
- HF** – banda de alta frequência
- IMC** - índice de massa corporal
- LDL – ox** - lipoproteína de baixa densidade oxidada
- LDL-c** – Lipoproteína de baixa densidade -colesterol
- LF** - banda de baixa frequência

LF/HF – índice entre as bandas de alta frequência e baixa frequência

LXR - receptor X hepático

LXR α - receptor nuclear hepático

mmLDL- LDL-c minimamente modificada;

NO – óxido nítrico

nu – unidade normalizada

PA – pressão arterial

PAS – pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

PCR - reação em cadeia da polimerase

PCR-RFLP - Reação em Cadeia da Polimerase de Comprimento de Fragmento de Restrição

PLPT - proteína de transferência de fosfolipídios

PPAR - Receptores Ativadores da Proliferação de Peroxissomos

PPAR γ - Receptores ativadores da proliferação de peroxissomos γ

PPAR α - Receptores ativadores da proliferação de peroxissomos alfa

PPAR β - Receptores ativadores da proliferação de peroxissomos beta

Pro- prolina

RCQ – relação cintura quadril

RMSSD – raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalo RR adjacente

RR –ondas do eletrocardiograma

SDNN – desvio padrão dos intervalos RR

SNA – sistema nervoso autônomo

SNiP - Single Nucleotide Polymorphisms (Polimorfismo de nucleotídeo único)

SNP - sistema nervoso parassimpático

SNS - sistema nervoso simpático

Sp1 - fator de transcrição da especificidade 1

SR-A - receptor scavenger A;

SRAA - Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

VFC - variabilidade da frequência cardíaca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 Variáveis Antropométricas e Obesidade em adolescentes	18
2.3 Obesidade em adolescentes: um risco cardiovascular	19
2.4 Sistema nervoso autônomo na obesidade e hipertensão.....	21
2.5 Polimorfismo do gene Pro12Ala do PPAR γ - 2	26
3. OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral	33
3.2 Objetivos específicos	33
4. MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 Tipo do Estudo	34
4.2 Período e Local do Estudo	34
4.3 Amostragem	34
4.4 Cálculo e tamanho amostral	35
4.5 Instrumento de coleta e avaliação de dados	36
4.5.1 Peso	36
4.5.2 Estatura.....	36
4.5.3 Índice de Massa Corporal.....	37
4.5.4 Circunferência da Cintura.....	37
4.5.5 Percentual de Gordura	37
4.5.6 Pressão Arterial	38
4.5.7 Maturação Sexual	38
4.5.8 Variabilidade da Frequência Cardíaca	38
4.5.9 Análise do polimorfismo genético Pro 12 Ala	42
4.6 Processamento e tratamento estatístico	43
4.7 Aspectos éticos	43
5. RESULTADOS	45
5.1 Curva do parâmetro IMC/idade	45
5.2 Distribuição genotípica e alélica	46
5.3 Comparação das variáveis antropométricas	46
5.4 Comparação das variáveis hemodinâmicas	48
5.5 Análise das variáveis autonômicas	48
5.5.1 Análise das variáveis autonômicas no domínio do tempo	49
5.5.2 Análise das variáveis autonômicas no domínio da frequência cardíaca .	50
6. DISCUSSÃO	56
7. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS.....	61
ANEXOS	75

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada a pandemia da atualidade e um sério problema de saúde pública. Nos últimos tempos, tem crescido o número de obesos entre adolescentes de 12 a 17 anos representando 8,4% da população brasileira, 17,1% encontram-se com sobrepeso e 9,6% hipertensos (BLOCH; CARDOSO; SCHIERI, 2016).

Sabe-se que a obesidade na adolescência está associada a fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) na vida adulta (CARDIOLOGY, 1996) e que os processos fisiopatológicos relacionados às doenças cardiovasculares (DCV), podem iniciar ainda na infância. A extensão dessas doenças em crianças e adolescentes pode estar associada à presença dos mesmos fatores de risco que têm sido identificados em adultos, tais como alterações no perfil lipídico, excesso de peso, hipertensão, idade, gênero e herança genética (LOVEGROVE; GITAU, 2008).

O excesso de peso, quando somado ao aumento da circunferência da cintura e o elevado percentual de gordura, podem contribuir para o aumento da pressão arterial, o débito cardíaco, o volume intravascular e aumento da atividade nervosa simpática (NAGAI; MORITANI, 2004) levando ao desequilíbrio autonômico, que por sua vez reduz a ação cardioprotetora do sistema nervoso parassimpático, considerado um importante fator de risco para as doenças cardiovasculares (PASCHOAL et al., 2009)

Esse quadro clínico pode ter outro fator agravante quando há variações genéticas, incluindo polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de lipídios e regulação da pressão arterial (CHALMERS; KASKEL; BAMGBOLA, 2006), como o polimorfismo do gene Pro 12 Ala do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomos γ 2 (PPAR γ 2).

Este, por sua vez, é considerado um receptor nuclear que exerce papel essencial no metabolismo lipídico, bem como na diferenciação de adipócitos, no armazenamento de lipídios e atenuação da hipertensão (CHINETTI; FRUCHART; STAELS, 2001).

O polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR - γ 2 reduz a atividade deste receptor em até 50%, diminuindo assim sua capacidade de regular o

metabolismo do tecido gorduroso e o sistema renina angiotensina aldosterona. Por essa razão, este polimorfismo tem sido associado ao aumento de peso, elevado percentual de gordura e do perímetro da cintura, a obesidade, hipertensão arterial, aterosclerose e demais doenças cardiovasculares (MANSOORI et al., 2015).

Um estudo brasileiro evidenciou que adolescentes com excesso de peso possuem o polimorfismo do gene Pro12 Ala e apresentaram maiores valores de medidas antropométricas, tais como: peso, índice de massa corporal, percentual de gordura e circunferência da cintura (QUEIROZ et al., 2015).

Entretanto, não se sabe o quanto a obesidade associada ao polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR contribui para alterações distúrbios autonômicos cardíacos e hemodinâmicos. Dentro dessa perspectiva, torna-se essencial nortear as possíveis investigações, ainda incompreensíveis, sobre a influência do polimorfismo Pro 12 Ala sob a diferentes variáveis antropométricas, como peso, estatura, circunferência da cintura; ao comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca, além da função autonômica cardíaca em adolescentes obesos.

Visto que adolescentes obesos serão adultos obesos em potencial, pois há um risco cumulativo para obesidade na idade adulta de 6,55, observado em meninos e meninas. Sugere-se que o risco pode ser maior quando há variações genéticas associadas (MIKKILA et al., 2007).

É necessário compreender melhor os desfechos em relação ao risco cardiovascular, para que então seja possível instituir medidas eficazes e individualizadas para a redução precoce destes riscos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Variáveis Antropométricas e Obesidade em adolescentes

Adolescentes obesos possuem risco para problemas de saúde na juventude e idade adulta, se a obesidade persistir. Para esclarecer as inter-relações entre fatores genéticos e ambientais, bem como status nutricional e seus efeitos no desenvolvimento de doenças crônicas, medidas antropométricas devidamente padronizadas são necessárias.

O IMC, resultado da divisão do peso corporal, em quilos, pela estatura, em metros ao quadrado, é um parâmetro antropométrico facilmente obtido, porém apesar da praticidade, ele não é acurado suficiente para determinar a gordura corporal total e sua distribuição. A relação entre risco da obesidade para complicações metabólicas e IMC permanece controversa, e assim outras medidas devem ser incluídas para determinação da composição corporal (PRATESI et al., 2012).

Há vários métodos sofisticados para determinação da composição corporal e da massa livre de gordura, tais como tomografia computadorizada, absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA), plestimografia por deslocamento de ar, porém são métodos dispendiosos. Sendo assim, as técnicas mais frequentemente utilizadas são medidas da estatura, peso corporal, circunferências corporais e dobras cutâneas, e as relações entre elas (SANT'ANNA; PRIORE; FRANCHESCINI, 2009).

A distribuição de gordura corporal é o maior fator de risco para doenças crônicas em adultos e crianças. Há forte correlação entre obesidade central e doenças cardiovasculares. Evidências epidemiológicas sugerem que a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura estatura, são indicadores de adiposidade abdominal, positivamente relacionados com a progressão de doença arterial coronariana (DAC), independentemente do IMC e outros fatores de risco (STOMFAI et al., 2011).

As complicações metabólicas da obesidade são fortemente associadas à distribuição de gordura corporal, que por sua vez é influenciada pelo sexo. O

tecido adiposo se localiza em dois locais principais: intra-abdominal e subcutâneo. A gordura abdominal compreende a gordura visceral ao redor do omento e mesentério, junto a uma pequena quantidade de gordura retro peritoneal, ao passo que a gordura subcutânea é distribuída ao longo de todo corpo (SLYPER, 1998).

A mudança na distribuição de gordura corporal que ocorre na adolescência parece ser o mediador responsável pelo aumento da morbidade e mortalidade que ocorre na idade adulta, entre os que foram adolescentes obesos. Nas garotas, a adolescência representa um período de rápido acúmulo de gordura, e sabe-se que para ambos os sexos há uma redistribuição de gordura nesta fase da vida, com acúmulo de gordura abdominal, porém mais predominante nos garotos (DIETZ, 1998).

Para medir a obesidade central vários índices têm sido sugeridos, entre eles a CC, a relação cintura quadril (RCQ) e a relação cintura estatura. Em adultos, a RCQ já foi apontada como uma importante medida indireta da gordura visceral, atualmente a CC mostra uma melhor correlação com a gordura visceral determinada por tomografia computadorizada (MOTAMED et al., 2015).

2.2 Obesidade em adolescentes: um risco cardiovascular

A obesidade é um importante problema de saúde pública e pode ser desenvolvida pelo acúmulo excessivo de gordura, resultante do desequilíbrio entre o despendido calórico e ganho calórico (SILVA et al., 2012 ; PINHO, 2013). Ela está inserida no grupo das Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT's), assim como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, neoplasias, doenças respiratórias crônicas e *diabetes mellitus* (SCHMIDT et al., 2011).

Considerada uma pandemia da atualidade, pois tem aumentado a sua prevalência em idades cada vez mais precoce, despertando a preocupação de pesquisadores e profissionais da área da saúde (BLOCH; CARDOSO; SCHIERI et al., 2016).

Em 2015, foi identificado que 8,4% da população brasileira entre 12 a 17 anos são obesos, 17,1% encontram-se com sobrepeso e 9,6% hipertensos (BLOCH; CARDOSO; SCHIERE, 2016).

No período da adolescência, além das transformações fisiológicas, o indivíduo sofre importantes mudanças psicossociais, o que contribui para a vulnerabilidade característica desse grupo populacional. Os adolescentes podem ser considerados um grupo de risco nutricional, devido à inadequação de sua dieta decorrente do aumento das necessidades energéticas e de nutrientes para atender à demanda do crescimento (SIGULEM et al., 2001).

Mas além disso, é importante considerar que a gênese da obesidade é multifatorial, resultante da interação entre fatores comportamentais, ambientais, genéticos, metabólicos, hormonais e psicossociais, que podem influenciar as respostas individuais à dieta e atividade física. A influência genética que leva a predisposição para a obesidade, pode afetar o consumo e o gasto de energia, bem como a distribuição de calorias armazenadas entre músculos e gordura (ROSENBAUM; LEIBEL, 1998; WILBORN et al., 2005; ZHAO; GRANT, 2011).

A obesidade eleva a probabilidade de hipertensão em 47%, de diabetes em 43%, de hipercolesterolemia em aproximadamente 20%, e a probabilidade de doença cardíaca em 15%. Além disso, a morbidade e mortalidade pode ser evitada significativamente pela redução das taxas de obesidade (COSTA et al., 2009).

Isso pode ser fisiologicamente explicado pela seguinte razão: o tecido adiposo é biologicamente ativo e secreta adipocinas, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6, inibidor do ativador de plasminogênio-1, proteína-C reativa, resistina, proteína estimulante de acilação e os fatores envolvidos no sistema renina angiotensina. Esses, em sua grande maioria, estão relacionados, direta ou indiretamente, a processos que contribuem para a aterosclerose, a hipertensão arterial, a resistência insulínica e o diabetes mellitus tipo 2, a dislipidemia, ou seja, representam o elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Nesse contexto, vale a pena abordar sobre alguns determinantes endócrinos da obesidade. A leptina, produzida pelo tecido adiposo, é responsável pelo controle da ingestão alimentar e, portanto, pelo balanço energético de longo prazo (RAHMOUNI et al., 2005). A ação da leptina no hipotálamo promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético (MONTEZ et al., 2005). Indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles

encontrados em eutróficos, e esse quadro de hiperleptinemia é atribuído a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hemato-cefálica, traduzindo-se em uma resistência à leptina (FRIEDMAN; HALAAS, 1998).

Acredita-se que a resistência a leptina seja responsável pela associação entre o excesso de peso corporal, a síndrome metabólica, a resistência à insulina, ao *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, aterotrombose e doença miocárdica (BODARY et al., 2002; KONSTANTINIDES et al., 2001 ; BODARY et al., 2005) . Os efeitos específicos da resistência a leptina que desencadeiam doenças cardiovasculares ainda são controversos. A mutação genética, a autorregulação, o acesso tecidual limitado pela barreira hemato-encefálica e a ação de moléculas em nível celular e circulatório podem ser causas das complicações cardiovasculares da hiperleptinemia em obesos (FAROOQI et al.,1999; WINTERS et al.,2000; ARORA 2008; BRYDON et al.,2008).

Jovens que apresentam fatores de risco cardiovascular têm maior predisposição ao aparecimento dos processos aterosclerótico e desenvolvimento progressivo das doenças cardiovasculares na fase adulta (STRONG, 1999; MENDES, 2006; GORDON-LARSEN et al, 2003; MIKKILÄ et al, 2007; GUI-YAN et al, 2006). Estudos confirmam que o processo aterogênico pode ser iniciado durante a infância e adolescência (STRUFALDI et al, 2008), entre eles: os eventos aterotrombóticos (RABELO, 2001) e estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, começam a aparecer na camada íntima da aorta aos três anos de idade e nas coronárias durante a adolescência (FORD, 2002).

Esses agravos estão associados a ingestão calórica excessiva, ao sedentarismo, dislipidemia e polimorfismo genético (ALVAREZ et al. 2006; PEREIRA et al. 2015; HURIYATI et al., 2016).

2.3. Sistema Nervoso Autônomo na obesidade e hipertensão

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) contribui na coordenação do equilíbrio energético corporal e assim é associado à fisiopatologia da obesidade. Sua contribuição está diretamente relacionada com ações catabólicas como

lipólise, atividade da Lipase hormônio sensível mas também com atividades anabólicas como captação de glicose e ácidos graxos. Alterações na modulação simpática já foram associadas ao início e desenvolvimento da obesidade, uma vez que a ativação simpática influencia a produção de hormônios e tecido adiposo (XIONG et al., 2012). Estudos já demonstraram que o bloqueio farmacológico da modulação simpática aumenta os níveis de leptina e após o tratamento com catecolaminas, a leptina circulante reduz (RAHMOUNI et al. 2005; HALAAS et al., 1995).

O aumento da frequência cardíaca é consequência da maior ação da via simpática e da menor atividade parassimpática, ou seja, inibição vagal, enquanto que, a sua redução depende basicamente do predomínio da atividade vagal (ACHARYA et al., 2006).

Em um sistema nervoso autônomo íntegro, o esperado é que, em repouso, ocorra predominância da modulação parassimpática cardíaca. Em contrapartida, em indivíduos com doenças cardíacas ou desordens metabólicas, como obesidade, verificam-se maior modulação simpática e menor modulação parassimpática cardíaca (MALPAS, 2010). Tal redução está associada ao aumento do risco para morbidade e mortalidade por todas as causas e ao desenvolvimento de vários fatores de risco (VAISHNAV, 2007).

A ativação do sistema nervoso simpático (SNS), tem sido considerada crucial na patogênese da hipertensão entre indivíduos obesos. Os mecanismos responsáveis pelo aumento da atividade simpática na obesidade que levam a hipertensão arterial são: a sensibilidade dos barorreceptores, o aumento dos níveis circulantes de ácidos graxos livres, angiotensina II, insulina e leptina (GRASSI et al., 1995).

A obesidade está associada com o aumento do fluxo sanguíneo nos rins e em outros tecidos (LANDSBERG; KRIEGER, 1989). Sabe-se que o aumento da atividade nervosa simpática renal estimula a secreção de renina e a reabsorção renal de sódio, o que, por sua vez, contribui para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão na obesidade (RISSANEN; FRANSILA-KALLUNKI; RISSANEN, 2001).

Outros fatores também podem influenciar a essa resposta, como a distribuição de gordura e a etnia, que contribui para resposta simpática à obesidade. A obesidade visceral induz uma maior ativação do sistema nervoso

simpático quando comparado a obesidade subcutânea, mas ainda não está claro o mecanismo que pode explicar tal diferença (CHALMERS; KASKEL; BAMGBOLA et al., 2006).

Para melhor compreensão é importante destacar que o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) desempenha um papel importante na regulação dos processos fisiológicos do organismo humano tanto em condições normais quanto patológicas (MAJERCAK, 2002; VANDERLEI et al., 2009). Dentre as técnicas utilizadas para sua avaliação, a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem sido útil como uma medida simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos para detecção e ao estudo das disfunções autonômicas cardíacas em diversas patologias, entre elas a obesidade (MALLIANI, 2002).

A automaticidade cardíaca é regulada pelo sistema nervoso central (SNC) e mediada também pelos componentes do SNA, a partir do qual a influência parassimpática é modulada pela liberação de acetilcolina pelo nervo vago sobre o nodo sinoatrial (NSA), e a influência simpática, pela liberação de epinefrina e norepinefrina. Em condições de repouso, há predominância da modulação vagal sobre o NSA. As modulações vagal e simpática interagem constantemente (HAUTALA, 2004; TASK FORCE, 1996). A modulação simpática é considerada de baixa frequência, pois após a liberação dos neurotransmissores, a resposta é verificada após 10 a 12 segundos, enquanto a modulação parassimpática é considerada de alta frequência, pois após a estimulação vagal as respostas ocorrem dentro de 400 milissegundos (MALIK; CAMM, 1995).

O termo VFC relaciona-se ao estudo dos intervalos existentes entre os batimentos cardíacos, medidos como a distância entre duas ondas R do sinal eletrocardiográfico, pois estas apresentam maior potencial para tal medição. Estes intervalos apresentam variações que refletem o complexo mecanismo de operação da bomba cardíaca e o relacionamento do sistema cardiovascular com o SNA. A análise da VFC é um termo geral para uma série de algoritmos que avaliam as flutuações que ocorrem espontaneamente em batimentos cardíacos, e representa uma importante ferramenta clínica para avaliar o controle autonômico do coração (ACHARYA et al., 2006; GUZZETTI et al., 1996; KLEIGER; STEIN; BIGGER, 2005; LOPES et al., 2013; TASK FORCE, 1996).

Para análise da VFC, índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, que medem a magnitude global das

flutuações dos intervalos entre dois batimentos cardíacos consecutivos (intervalo R-R), em torno de seu valor médio, ou a magnitude das flutuações em algumas frequências de vibração pré-determinadas (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003).

O domínio do tempo realiza análises por meio de índices estatísticos e geométricos, expressos em unidade de tempo (milissegundos), através dos quais se determina a variação de duração dos intervalos entre os complexos QRS normais resultantes da despolarização sinusal (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003; RIBEIRO; MORAES FILHO, 2005; TASK FORCE, 1996). Os índices estatísticos são:

a) **SDNN** (*Standard Deviation of all normal NN interval*): desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo;

b) **SDANN** (*Standart Deviation of the Average NN Interval*): representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada 5 minutos, em um intervalo de tempo;

c) **SDNNi** (*The Mean of the 5 minutes Standard Deviation of NN Intervals*): é a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada 5 minutos;

d) **RMSSD** (*Root-Mean of square sucessive NN interval difference*): é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo;

e) **pNN50** (*Percent of normal-normal NN intervals whose difference exceeds 50 ms*): representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50ms.

Os índices SDNN, SDANN, SDNNi são índices obtidos através de intervalos R-R individuais e representam ambas atividades simpática e parassimpática, enquanto que os índices RMSSD e pNN50 são obtidos através de intervalos R-R adjacentes e refletem a atividade parassimpática (TASK FORCE, 1996).

O domínio da frequência, onde a análise da densidade de potência espectral é a mais utilizada, analisa registros da intensidade das ondas verificadas em intervalos de tempo menores, tendo sido verificado na literatura intervalos de tempo de até 4 segundos, sua unidade de medida é o Hertz (Hz) e

seus componentes são (ACHARYA et al., 2006; LONGO; FERREIRA; CORREIA, 1995; TASK FORCE, 1996):

a) **AF** (*Alta Frequência*) ou **HF** (*High Frequency*): variação de 0,15 a 0,4Hz que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;

b) **BF** (*Baixa Frequência*) ou **LF** (*Low Frequency*): variação entre 0,04 e 0,15Hz, decorrente da ação conjunta dos componentes parassimpático e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;

c) **VLF** (*Very Low Frequency*) e **ULF** (*Ultra Low frequency*): Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico.

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração.

Assim, a VFC emerge como importante indicador de alterações na regulação do sistema cardiovascular, podendo fornecer informações sobre o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco em diferentes populações (MALPAS, 2010).

Cozollino et al. 2015, realizaram um estudo que analisou a regulação autonômica cardiovascular e IMC e constatou um aumento da banda de baixa frequência- LF (ms^2) e redução da banda de alta frequência HF (ms^2) em adolescentes obesos, estas estimam a atividade simpática e parassimpática, respectivamente. Enquanto que, Baum e colaboradores encontraram uma correlação entre a diminuição parassimpática e o aumento do IMC em adolescentes (BAUM et al., 2013).

O fator genético tem sido bastante explorado para investigação causal das possíveis reduções da VFC, ganhando um grande destaque para os polimorfismos genéticos em humanos (CHANG et al.,2016; KIM et al., 2016; KANTHAK et al., 2016; KOHLI et al.,2015; ATALA et al.,2015; MARZBANRAD et al,2015).

Mas ainda não há nenhum estudo a respeito do polimorfismo genético que pode provocar obesidade e demais complicações metabólicas que alterem a variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes.

2.4 Polimorfismo do gene Pro12Ala do PPAR γ - 2 e doenças cardiovasculares.

O polimorfismo do gene Pro 12 Ala do receptor ativador da proliferação de peroxissomos γ 2 (PPAR- γ 2) tem sido bastante investigado nos últimos anos, pois tem justificado a gênese da obesidade e explicado as possíveis causas de alterações metabólicas que levam a doenças cardiovasculares (DCV).

Compreende-se que o polimorfismo deste gene é um polimorfismo de nucleotídeo único (SNiP), o qual decorre da troca de uma citosina por uma guanina no exón 2 na posição 34 do gene, resultando na substituição de uma prolina (Pro) por uma alanina (Ala) no códon 12 (DEEB et al.,1998). Esta troca pode ocasionar em alterações conformacionais e afetar a função do PPAR γ 2.

A descoberta de PPAR γ 2 como regulador chave das vias metabólicas tem proporcionado uma visão significativa sobre os mecanismos envolvidos na hipertensão, na doença cardiovascular e na obesidade (KISS et al., 2013; GRYGIEL-GÓRNIK, 2014). O PPAR regula uma variedade de funções homeostáticas, incluindo metabolismo e inflamação (DAS ; CHAKRABARTI, 2006; MONTANEZ et al., 2012; KISS et al., 2013). O PPAR - γ estar envolvidos em muitas funções, particularmente aquelas que regulam o tônus vascular, a inflamação e o metabolismo energético. Portanto, eles representam alvos importantes para tratar a hipertensão, a obesidade, a inflamação induzida pela obesidade, e a síndrome metabólica (DUAN et al., 2009; OYEKAN, 2011; KISS et al., 2013).

Além disso, a ativação do PPAR - γ desempenha um papel na regulação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) atenuando a expressão do gene do receptor de angiotensina tipo 1 - AT1 (DIEP et al., 2002; BENKIRANE et al., 2006; SUGAWARA et al., 2010).

Quando a pressão das artérias renais diminuem, as células do aparelho justaglomerular produzem e secretam uma proteína chamada renina.

A renina é uma endopeptidase e cliva o angiotensinogênio em decapeptídeo de angiotensina I. A Angiotensina II é um importante estimulador da síntese e secreção de aldosterona e ativa o sistema nervoso simpático (OLIVEIRA, 2016).

A produção de angiotensina II no coração e no sistema vascular contribui significativamente para a patogênese das doenças cardiovasculares. Exceto quando a angiotensina II, é catalisada pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) pela via metabólica alternativa da angiotensina 1-7 (**Figura 1**) (SANTOS et al., 2013).

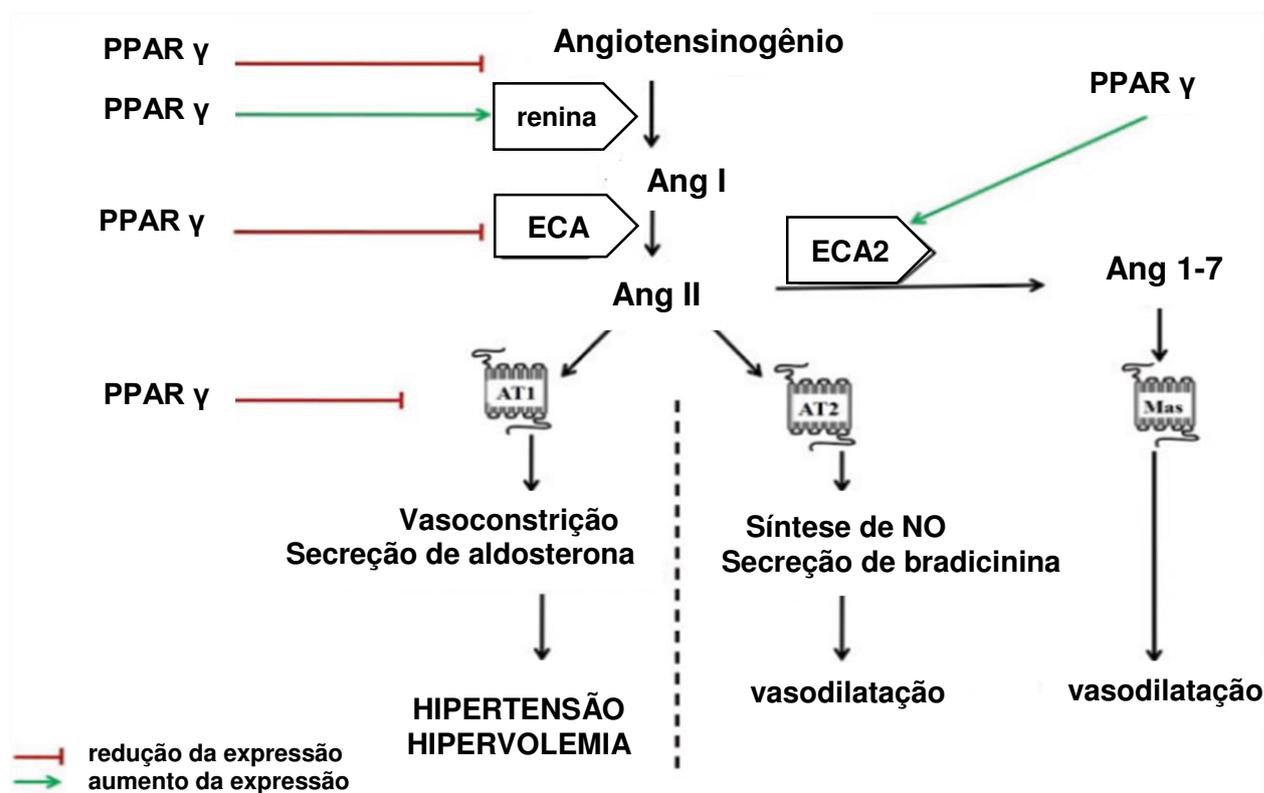


Figura 1. Papel do PPAR γ na modulação da cascata SRAA (adaptado KVANDOVÁ et al., 2016).

Legenda: PPAR γ – Receptor Proliferador de Peroxissomos γ , Ang I – angiotensina I, Ang II – angiotensina II, ECA – enzima conversora de angiotensina, ECA 2 – enzima conversora de angiotensina II, Ang 1-7 – angiotensina 1-7, AT1 - receptor de angiotensina tipo 1, AT 2- receptor de angiotensina tipo 2, MAS – receptor de angiotensina 1 – 7, NO – óxido nítrico.

O PPAR γ bloqueia a ação de Ang II por repressão transcricional da expressão do gene do receptor AT1 em células vasculares de músculo liso (TAKEDA et al.,2000), uma vez que a ativação do receptor AT1 contribui para a lesões vasculares e aterogênese, promovendo a proliferação de células

vasculares de músculo liso (NISHIJO et al., 1998; WAKINO et al., 2001). Portanto, uma resposta Ang II suprimida pode potencialmente retardar a progressão da aterosclerose.

Existe outra via de supressão do PPAR – γ sob a placa aterogênica (CABRERO et al., 2002). Acontece que, no processo aterosclerótico, a fagocitose de partículas de lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox) por macrófagos pode resultar na indução da expressão do PPAR- γ , o qual, por sua vez, induz a transcrição de seus genes alvos, incluindo o CD36 e o receptor nuclear hepático (LXR α) (FRUCHART et al., 1999; CHINETTI; FRUCHART; STAELS, 2001). A expressão do CD36 facilita a endocitose de LDL-ox, resultando em concentrações celulares elevadas de oxisteróis, que estimulam o efluxo de colesterol, via ativação do LXR α (CHAWLA et al., 2001).

Este é um fator de transcrição que induz a expressão dos genes transportadores cassete de ligação de adenosina trifosfato A1, G1 (ABCA1, ABCG1, respectivamente) e apolipoproteína E (ApoE), o que favorece o transporte reverso do colesterol. Os transportadores ABCA1 e ABCG1 provocam a saída do colesterol livre da célula que será captado pela apolipoproteína A1 (ApoA1), sob influência da proteína de transferência de fosfolipídios (PLPT). Para que ocorra a remoção eficaz dos ésteres de colesterol, as partículas de LDL-ox devem ser fagocitadas por macrófagos, hidrolisadas e o colesterol livre deve ser desviado para o transporte reverso (**Figura 2**) (CHAWLA et al., 2001).

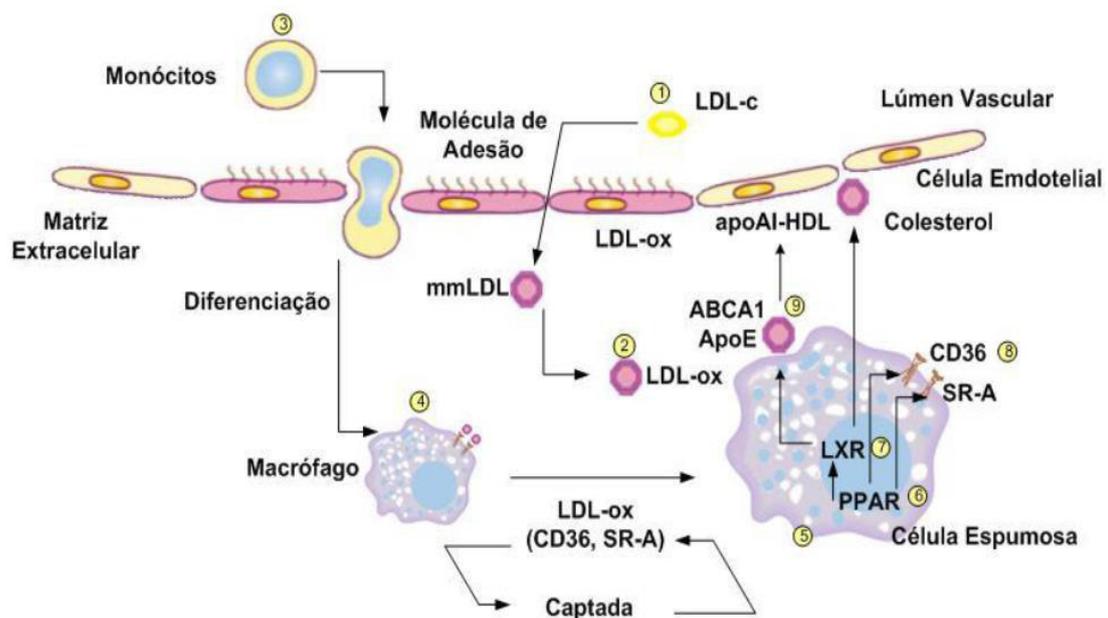


Figura 2. Processo de formação da placa aterosclerótica e ação do PPAR- γ (CAUSSEL; TAVARES, 2004).

A LDL-c é internalizada para o espaço subendotelial (1). No espaço subendotelial as partículas de LDL-c são oxidadas e denominadas LDL-ox (2). Os monócitos (3) migram para o espaço subendotelial e diferenciam-se em macrófagos (4). A captação de LDL-ox, via receptores *scavenger* (CD36 e SR-A), leva a formação de células espumosas (5). A oxidação lipídica ativa o receptor nuclear PPAR (6), que promove a ativação do LXR (7), levando a um aumento da expressão de CD36 (8). Ao mesmo tempo ocorre a transcrição do gene da ApoA1, que favorece o transporte reverso do colesterol para o fígado pelo transportador ABCA1 (9), e a presença da ApoE nessa lipoproteína auxilia na fagocitose do colesterol pelo fígado.

Legenda: 1; ABCA1: transportador cassete de ligação de adenosina trifosfato A1; Apo, apolipoproteína; AG, ácido graxo, C, colesterol; CD 36: cluster de diferenciação 36; T, triacilglicerol; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade; LDL-ox, lipoproteína de baixa densidade oxidada; mmLDL, LDL-c minimamente modificada; SR-A, receptor scavenger A; LXR, receptor X hepático; PPAR, receptor ativado por proliferador de peroxissomos.

A via de modulação da cascata SRAA e a inibição da formação da placa arterosclerótica induzidas pelo PPAR- γ parecem influenciar a sinalização simpática e parassimpática, contribuindo para o equilíbrio autonômico. No entanto ainda não está definido se polimorfismo Pro 12 Ala do gene do PPAR- γ 2 provoca desequilíbrio autonômico.

A presença do alelo Ala faz com que o receptor ativador da proliferação de peroxissomos (PPAR) apresente menor afinidade pelos elementos responsivos ao PPAR (PPRE), o que induz a redução de cerca de 50% da capacidade de ativação dos genes alvo (STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTINEZ, 2009) que exerce papel essencial no metabolismo lipídico, bem como na diferenciação de adipócitos, no armazenamento de lipídios e atenuação da hipertensão (CHINETTI; FRUCHART; STAELS, 2001). Desde então, inúmeros estudos epidemiológicos, bioquímicos e moleculares investigam atuação do gene PPAR γ e influência do polimorfismo Pro12Ala nas diferentes condições metabólicas do indivíduo.

O polimorfismo Pro12Ala foi descrito pela primeira vez por Yen et al. (1997), que realizaram triagem de polimorfismos em toda a região codificadora do gene do PPAR- γ em 26 indivíduos caucasianos diabéticos. Esse estudo verificou que a frequência do alelo variante Ala foi de 12% em caucasianos americanos, de 10% em mexicanos-americanos, de 8% em samoanos, de 3% em afro-americanos, de 2% em nauruanos e de 1% em chineses. Outros estudos que observaram a frequência do alelo variante para este polimorfismo encontraram variação entre 2 a 15% em diversos grupos étnicos (**Tabela 1**).

Tabela 1. Frequência do alelo Ala em diferentes populações

Raça/Etnia	n	Frequência (%)
Africanos ¹	482	2
Chineses ²	722	15
Alemães ³	1145	10,7
Venezuelanos ⁴	50	12

¹ Gao et al. (2010); ² Helwig et al. (2007); ³ Wang et al. (2013) ⁴ Fernandez et al. (2012).

A presença do alelo polimórfico Ala pode variar de 1 a 23% em diferentes grupos étnicos (TAVARES et al., 2005, YAFFE et al., 2008). Sanchez - González et al. (2002), ao analisarem uma população espanhola, encontraram uma frequência genotípica de 83%, 16,1% e 0,9% para os genótipos Pro12Pro, Pro12Ala e Ala12Ala, respectivamente.

Em estudos com uma população brasileira, Mattevi et al. (2002) encontraram frequências genotípicas de 85%, 14% e 1,5% respectivamente para Pro12Pro, Pro12Ala e Ala12Ala. Em um trabalho com populações ameríndias, a frequência do genótipo Pro/Pro e dos genótipos com o alelo Ala foi 79,7% e 20,3 % respectivamente, enquanto a frequência do alelo Ala era de 10,5 %. (ARNAIZ - VILLENA et al., 2013).

De modo geral a frequência do alelo Ala na população é baixa. Foram encontrados valores de 3,2% em japoneses (HARA et al., 2000), 4% em japoneses americanos (HAMADA et al., 2007) e 12,9% em australianos (SWARBRICK et al., 2001), 7% em italianos (COSTA et al., 2009). O alelo Ala 12 estava ausente em uma população de africanos do grupo bantu (SCACCHI et al., 2007).

O que se sabe é que o polimorfismo do PPAR γ 2 tem sido associado com a obesidade (CLEMENT et al., 2000), a hipertensão arterial (BEAMER et al., 1998) e as doenças cardiovasculares (GOUDA et al., 2010; MOON et al., 2005). Além disso, meta-análise realizada na Espanha, que analisou resultado de 49.902 indivíduos, concluiu que o SNI_P está associado com aumento do índice de massa corporal (IMC). Isso é explicado pela importância do PPAR- γ em modular a expressão de genes alvo envolvidos na diferenciação de

adipócitos, como o da proteína ligadora de ácidos graxos (FABP) e da fosfoenolpiruvato carboxilase (GALBETE et al., 2013).

Em 1998, Beamer e colaboradores, em duas coortes independentes, avaliaram polimorfismo Pro12Ala em adultos caucasianos, portadores de obesidade moderada ou extrema. Verificaram associação do alelo Ala12 com IMC's mais elevados. Os autores sugeriram que a variação genética PPAR- γ pode influenciar a suscetibilidade à doença multifatorial da obesidade em seres humanos.

Um estudo de revisão sistemática e meta análise mostrou que o alelo Ala do polimorfismo do Pro12Ala do PPAR- γ 2 está associado ao aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) sob um modelo dominante (CG) de herança de ambos os sexos (MANSOORI et al.,2015).

A associação de polimorfismos de PPAR- γ com hipertensão foi investigada em várias populações (DOUGLAS et al., 2001, GOUNI-BERTHOLD et al., 2005, SOOKOIAN et al., 2005, BADII et al., 2008; GALLICCHIO et al., 2008; DALLONGEVILLE et al., 2009; YOSHIDA et al., 2009; FAN et al., 2010; GAO et al., 2010; UNDERWOOD et al.,2010; SHI et al., 2012). Dado que a prevalência de hipertensão arterial é significativamente diferente entre as raças (LACKLAND et al., 2008), aumentando ainda mais o risco de desenvolvimento e complicações das DCV's.

Para os portadores de herança genética dominante do polimorfismo do gene Pro12Ala do PPAR γ 2 há uma correlação com o risco aumentado de doenças cardiovasculares entre elas: infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana e síndrome coronariana aguda (LI; ZHU; DING, 2015).

Ainda, meta-análise realizada com 23.375 indivíduos de diversos países concluiu que o polimorfismo Pro12Ala está relacionado com a progressão e o aumento do risco de desenvolvimento de DCV. Esses resultados corroboram que o polimorfismo ocasiona redução da atividade do PPAR, podendo levar a efeitos pleiotrópicos e deletérios que resultam no desenvolvimento da aterosclerose (WU et al.,2012).

Apesar da baixa frequência dessa mutação genética ainda não se sabe em conhecimento mais aprofundado sobre a influência desse polimorfismo com obesidade, alterações de pressão arterial e cardiovasculares em subpopulações jovens brasileiras, como a de São Luís, Maranhão. Considerando a importância

da identificação precoce destes agravos para prevenção de DCV e das respostas diferenciadas em decorrência do polimorfismo do PPAR γ 2 é de extrema relevância identificar essas alterações genéticas, bem como o melhor entendimento deste. Com a determinação dos perfis de genótipo há a possibilidade de melhor interpretação dos resultados das avaliações antropométricas, hemodinâmicas e autonômicas, o que pode contribuir para um direcionamento mais adequado de intervenções preventivas e de tratamento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar a influência do polimorfismo Pro12 Ala do gene do PPAR- γ 2 sobre os parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e autonômicos de adolescentes obesos.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a modulação autonômica através da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo (SDNN, RMSSD) e da frequência (LF, HF, LF/HF) em adolescentes eutróficos e obesos com e sem polimorfismo;

- Identificar a frequência do polimorfismo Pro12Ala no gene que codifica o PPAR- γ (rs 1801282) na população estudada;

- Associar a presença do polimorfismo Pro12 Ala do gene do PPAR – γ 2 em adolescentes obesos com as variáveis peso, estatura, circunferência da cintura, percentual de gordura corporal, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O estudo é um recorte de um estudo multicêntrico da Rede Nacional de Pesquisa em Hipertensão Arterial Sistêmica na Criança e no Adolescente (HASCA) vinculado ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, sendo um estudo analítico e transversal no qual foram incluídos adolescentes com idade entre 11 a 19 anos.

4.2 Período e local de estudo

O estudo foi realizado no período de novembro de 2015 a novembro de 2016 em escolas públicas e particulares da rede de ensino no município de São Luís, Maranhão.

4.3 Amostragem

O recrutamento foi realizado a partir do cadastro de 147 escolas da zona urbana e zona rural, de ensino público (municipal, estadual e federal) e privado (CENSO, 2015). A amostra foi estratificada por tipo de escola e localização geográfica. Foram selecionadas dez escolas de forma sistemática, sete eram públicas e três particulares e oito localizavam na zona urbana. As turmas foram selecionadas aleatoriamente.

Adotou-se o seguinte critério de inclusão: adolescentes de ambos os sexos com e sem polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR - γ , com idade entre 11 a 19 anos (WHO, 1986), índice de massa corporal (IMC) para idade de < escore- z +1: eutrofia e > escore-z +2: obesidade, de acordo com os valores de referência da *World Health Organization*, 2009, analisados no *software* AntroPlus®. Não foram inclusos adolescentes que tinham doença cardiovascular pré-existente, que migraram para outra escola, que estavam em tratamento nutricional, meninas que durante as avaliações engravidaram,

gestantes, adolescentes com magreza acentuada ($< \text{escore-} z -3$), magreza ($\leq \text{escore-} z - 3$ e $< \text{escore-} z -2$), adolescentes eutróficos com polimorfismo identificado e adolescentes com sobrepeso.

A amostra foi dividida em 3 grupos:

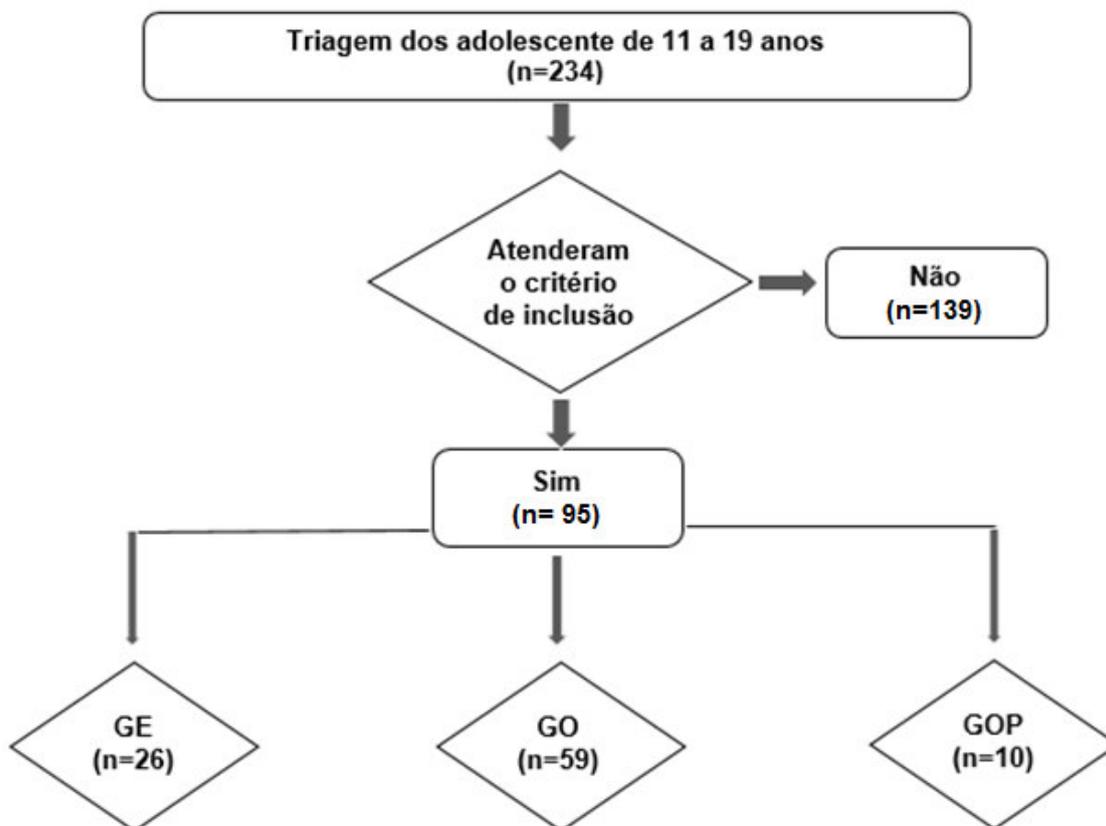
- **Grupo Eutrófico (GE)**: adolescentes eutróficos que não são portadores do gene Pro 12 Ala do PPAR γ -2

- **Grupo Obeso (GO)**: adolescentes classificados como obesos que não são portadores do gene Pro 12 Ala do PPAR γ -2

- **Grupo Obeso polimórficos (GOP)**: adolescentes classificados como obesos que são portadores do gene Pro 12 Ala do PPAR γ -2, heterozigotos ou homozigotos.

4.4 Cálculo do tamanho amostral

Com base na população de 87.583 estudantes matriculados em escolas públicas e particulares do 7º ano do ensino fundamental ao 3º ano do ensino médio (IBGE, 2012), a amostra foi calculada em 383 indivíduos, adotando-se nível de confiança de 95%, de acordo com a Maroco e Bispo (2003):
$$n = N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot (N-1).$$

Fluxograma 1. Constituição da amostra estudada.

4.5 Instrumento de coleta e avaliação de dados

4.5.1 Peso

Foi utilizada uma balança Filizola® com capacidade para 150 Kg e sensibilidade de 0,1 Kg, previamente calibrada, estando o voluntário livre de acessórios e trajando vestimenta leve para aferição do peso corporal (DUARTE; CASTELLANI, 2002).

4.5.2 Estatura

A estatura foi verificada em estadiômetro compacto tipo Trena EST 23®, na escala milimétrica de até 2,10 metros, acoplado à balança, devendo o avaliado estar com os olhos fixos no plano horizontal, descalço e ter o peso

igualmente distribuído entre os pés, os braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro (DUARTE; CASTELLANI, 2002).

4.5.3 Índice de Massa Corporal

Foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), obtido a partir da razão do peso (kg) pelo quadrado da altura em metros. Para classificar o estado nutricional por meio do IMC foi adotado o critério IMC para idade: > escore-z -2 e < escore- z +1: eutrofia; > escore-z +1: excesso de peso; e > escore-z +2: obesidade (WHO, 2009).

4.5.4 Circunferência da Cintura

As medidas de circunferência da cintura (CC) foram feitas na borda da crista ilíaca com fita métrica inextensível, no momento da expiração (NIH, 2000).

4.5.5 Percentual de gordura

O percentual de gordura corporal foi determinado com o uso do equipamento de bioimpedância tetrapolar da Maltron®. Tal equipamento gera uma corrente de 800µA com frequência de 50kHz. Antes deste procedimento os indivíduos foram orientados a retirar todos os objetos metálicos e não ingerir bebida alcoólica e/ou cafeína nas 24horas antecedentes e urinar 30 minutos antes da avaliação e não ter praticado atividade física (DEURENBERG; KOOY; LEENEN,1989).

4.5.6 Pressão Arterial

Para aferir a pressão arterial (PA) os participantes foram orientados a não praticar exercícios físicos há pelo menos 60 minutos antes da medida. Os participantes permaneceram sentados, em posição de 90º - coluna lombar, quadril e membros inferiores, com a musculatura relaxada e tensão presencal por um tempo de 5 minutos em um ambiente calmo. Um dispositivo automático digital da Omron IntelliSense® BP785, com o manguito cobrindo pelo menos 80% da parte superior do braço foi utilizado para garantir fidedignidade nas aferições da PA, em repetições de pelo menos três vezes, com intervalos de um minuto entre cada medida. Nas diferenças superiores a quatro mm/Hg entre as medidas, estas foram repetidas até que a diferença alcançasse um valor inferior (SILVA, 2016).

4.5.7 Estágio Puberal

Para a auto – classificação de maturação sexual foram adotados os critérios propostos por Tanner considerando o desenvolvimento de mamas para as meninas, órgão genital para os meninos e pêlos para ambos. O desenvolvimento dos órgãos consistem em 5 estágios : estágio 1, representa o estado infantil (pré - púbere); estágio 2, indica o início do desenvolvimento maturacional; estágios 3 e 4, indicam continuidade no processo maturacional e o estágio 5, é indicador de estado maduro adulto

4.5.8 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para verificar a função autonômica cardíaca adotou-se o método da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que consiste na análise de diferentes parâmetros baseados na variação de tempo entre os batimentos cardíacos sucessivos. Esse método tem sido utilizado para quantificação da modulação autonômica parassimpática e simpática cardíaca (CARDIOLOGY, 1996).

Para avaliar a (VFC), os voluntários permaneceram deitados em repouso por pelo menos 20 minutos. Foi utilizado o eletrocardiograma de 12 derivações da WinCardio® 6.1.1 de frequência amostral no sinal eletrocardiográfico (ECG) de 600 Hz (Micromed Biotecnologia Ltda®.) para obtenção, momento a momento, dos intervalos R-R. (**Figura 3**).



Figura 3. Eletrocardiograma (Micromed Biotecnologia Ltda®) com representações de sinais do eletrocardiograma (*software Win Cardio*®).

No final do exame a série de intervalos R-R foi extraída em formato de texto através do próprio software de análise do Wincardio®, para posterior obtido pelo programa Kubios HRV 2.0® (*BiosignalAnalysis and Medical Imaging Group, Kuopio, Finlândia*) para o processamento do sinal eletrocardiográfico para obtenção das variáveis referentes à VFC, no domínio do tempo (índices de dispersão) e da frequência (análise espectral) (**Figura 4**).

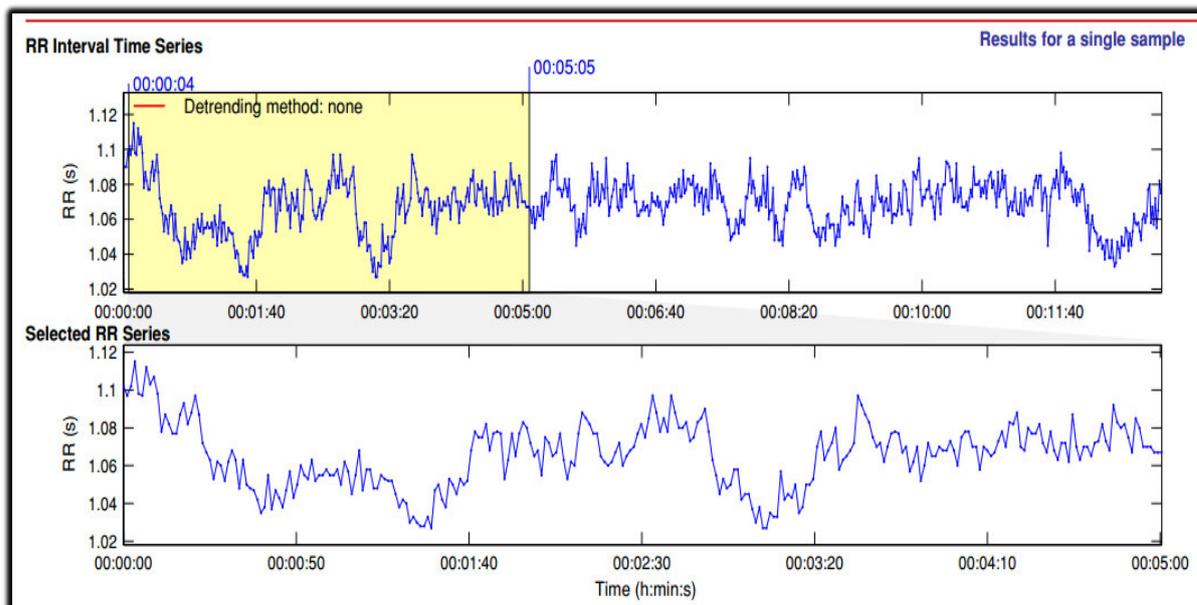


Figura 4. Representação do intervalo selecionado para análise das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca.

No domínio do tempo foram selecionadas as variáveis SDNN (desvio padrão do intervalo R-R), raiz quadrada da média do quadrado das diferenças (RMSSD) entre intervalos RR normais adjacentes, expresso em milissegundos ao quadrado (ms^2). O SDNN representou a atividade simpática e RMSSD, reflete a atividade parassimpática (**Figura 5**).

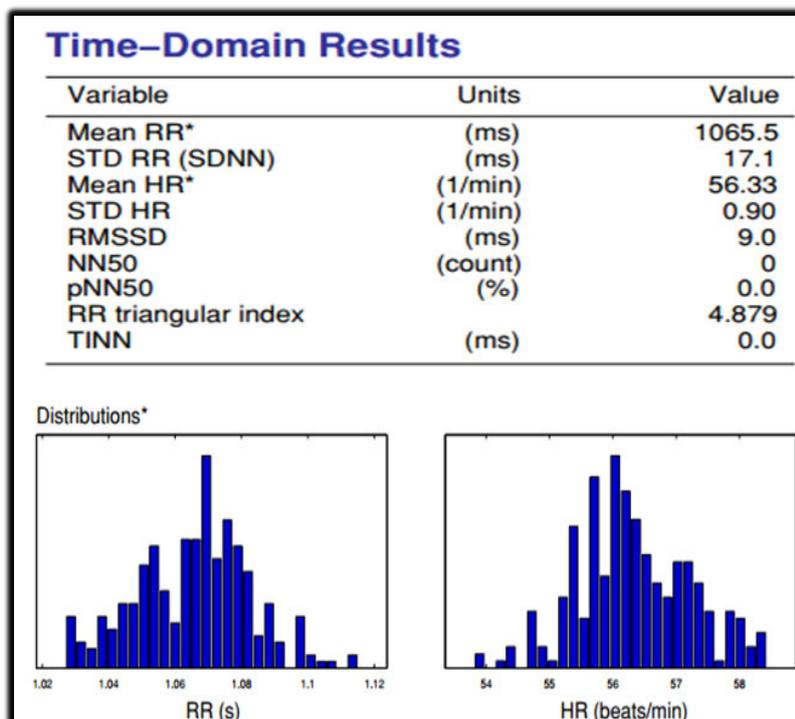


Figura 5. Ilustração da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo.

A análise dos dados de VFC no domínio da frequência, foi realizada pela análise espectral no modelo auto - regressivo em trechos de cinco minutos, com interpolação de quatro Hz, sobreposição de trechos e *overlap* de 50%. As bandas de interesse podem ser: *Low Frequency* (LF) (0,04 a 0,15 Hz) e este componente referiu-se predominantemente a modulação simpática e *High Frequency* (HF) (0,15 a 0,4 Hz), referiu-se à modulação parassimpática (**Figura 6**).

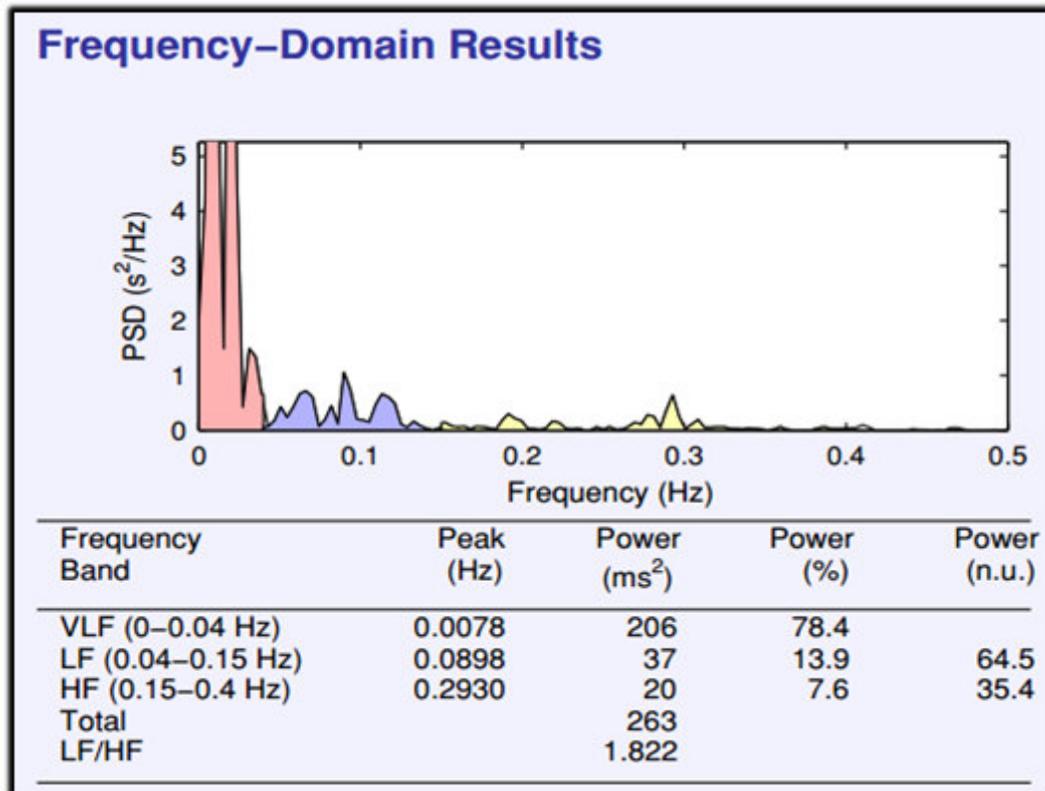


Figura 6. Ilustração da análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência.

Adicionalmente, os valores de LF e HF foram analisados e apresentados na sua forma normalizada (nu) e estabelecido o balanço simpato-vagal (LF/HF), ou seja, LF (nu) igual à potência de HF/ (potencia total ms²- VLF)x100.

- HF unidades normalizadas (nu) = potência de HF (ms²)*100/potencia total
- LF unidades normalizadas (nu) = potência de LF (ms²)*100/potencia total
- LF/HF= relação LF/HF

4.5.9 Análise do polimorfismo genético Pro 12 Ala

Para obtenção da amostra de DNA foram coletadas células epiteliais da mucosa oral com um SWAB em tubo sem meio estéril com haste de plástico de extremidade revestida com algodão estéril, devidamente identificados e lacrado, de uso individual e intransferível. Os SWABS foram acondicionados em caixa de isopor térmico em temperatura de resfriamento (5°C) até o destino de armazenamento. As amostras foram armazenadas em freezer vertical com temperatura controlada (-20°C) no Banco de Tumores do Maranhão.

As técnicas de extração de DNA e determinação do polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR γ 2 foram realizadas no laboratório de Nutrigenômica da Universidade Federal de Pelotas do Rio Grande do Sul.

A concentração de DNA foi determinada por espectrofotometria com leituras realizadas a 260nm. A concentração foi calculada a partir da densidade óptica considerando a relação que uma unidade de densidade óptica corresponde a 50 μ g DNA/mL. A pureza da amostra foi avaliada pela razão entre as absorbâncias observadas a 260 e 280nm. Para dosagem, alíquotas das amostras de DNA foram diluídas 25 vezes em água Mili-Q® e leituras em triplicada foram realizadas em espectrofotômetro (FEMTO® 700S) a 280 nm e a 260 nm. Após quantificação e avaliação da pureza, as amostras foram diluídas com água destilada deionizada para concentração de DNA de 20ng/ μ L.

O polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR γ 2* foi analisado por meio do método polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (PCR-RFLP). O Éxon B foi amplificado em um Termociclador T3 (BIOMETRA®) e foi utilizado os iniciadores direito 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3' e o iniciador reverso: 5'-GATATGTTTGCAGACAGTGTATC-3' (SIGMA-ALDRICH®). A reação de PCR foi realizada para obtenção do volume final de 15 μ l contendo 100 ng de DNA genômico, 5 pmol de cada iniciador, 100 μ mol / L de cada desoxinucleótido trifosfato (dNTP), 0,5 U de DNA polimerase *Taq Hot Star* (QIAGEN®), 1,5 μ l de PCR *buffer* com 1 mmol / L de MgCl₂ e 7,8 mL de água livre de nuclease.

A reação foi realizada nas seguintes condições: pré-saturação a 95°C durante 15 minutos, seguida de 30 ciclos de desnaturação a 95°C durante um minuto, anelamento de primer a 56°C durante um minuto, alongamento a 72°C durante um min e uma extensão final a 72°C durante dez minutos. A eletroforese

foi realizada para confirmar os produtos de PCR de 270 pb. Seis microlitros de produtos de PCR positivos foram digeridos a 37°C durante a noite com 0,2 mL da endonuclease de restrição *B r* IU utilizando *New England* Tampão 4 recomendadas pelo fabricante (*New England Biolabs*, UK®).

Os produtos de digestão foram analisados por eletroforese utilizando o gel de agarose a 3%. Para classificação dos polimorfismos na corrida eletroforética foi utilizado *ladder* de 100 pb, com o padrão de badeamento descrito a seguir: polimórficos de genótipos CG bandas em 227 e 43 pb e genótipos GG banda em 227 pb. A fim de verificar se as amostras continham inibidor da enzima, foi realizado o experimento *mix-in* utilizando a endonuclease de restrição *T sp* 5091 para digerir a mistura contendo amplicons e rs12255372 amplicons Pro12Ala com o sítio de restrição para a enzima *T sp* 5091.

4.6 Processamento e tratamento estatístico

Foi utilizado o software *GraphPad Prism*, versão 5.0 ®. Os dados foram expressos em média \pm erro padrão. Para comparação dos grupos foram utilizados o teste ANOVA one way com *post – hoc* de *Tukey*. Adotou-se o nível de significância de 95% ($p \leq 0,05$). Foi realizada contagem gênica para determinar a distribuição alélica e genotípica do polimorfismo Pro 12 Ala, segundo o Equilíbrio de Hardy-Weinberg.

4.7 Aspectos éticos

Aos responsáveis legais e diretores do estabelecimento de ensino, depois de informados sobre os objetivos da pesquisa, o protocolo e os procedimentos a serem realizados, bem como os riscos e benefícios da participação no estudo, foram entregues folhas de informações impressas e solicitada a assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento (**Anexo A**). Das instituições escolhidas obteve-se a autorização dos diretores e foram estabelecidas formas adequadas de abordagem dos adolescentes de maneira a não comprometer o andamento e rotina das atividades escolares.

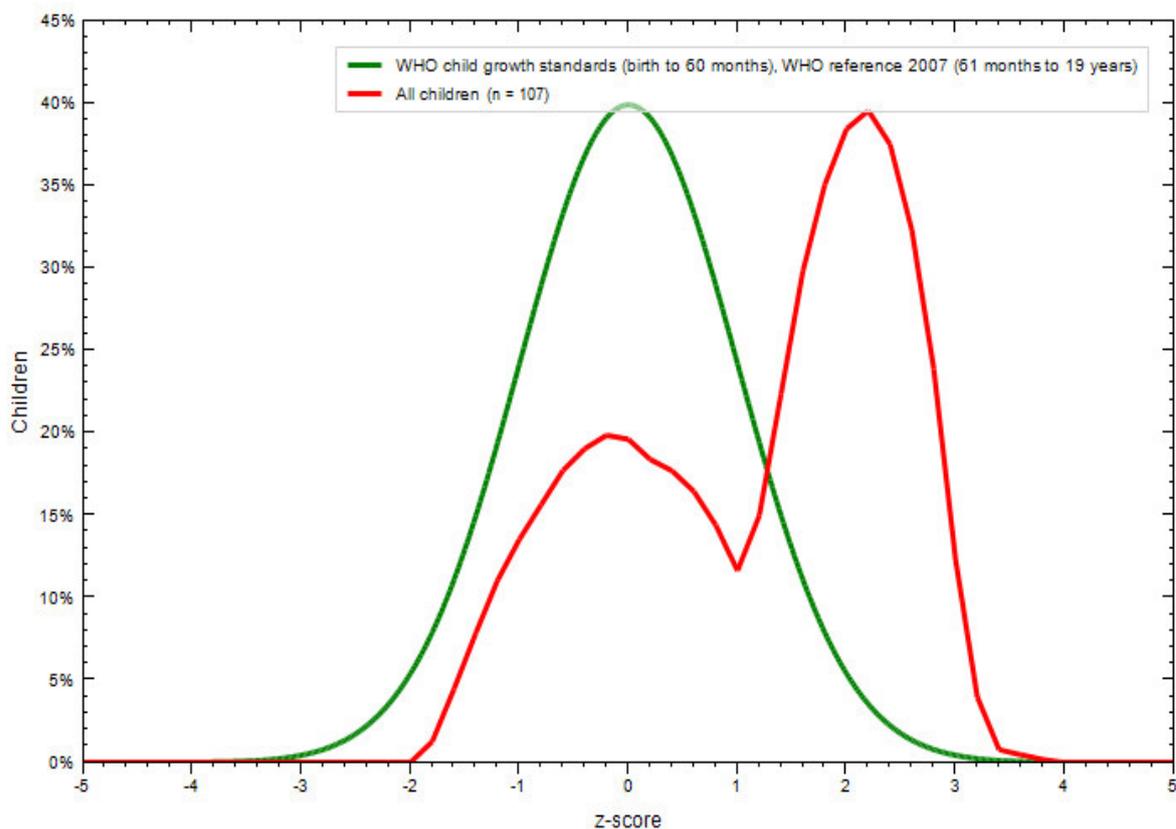
Os aspectos éticos foram respeitados conforme a Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e a Resolução CNS nº 441, de 12 de maio de 2011. O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA e aprovado, sob protocolo número 1.378.142 (**Anexo C**).

5.RESULTADOS

5.1 Curva do parâmetro IMC/idade

A medida antropométrica adotada neste estudo para classificação de eutrofia e obesidade em adolescentes, estão representadas no gráfico 1, considerando a distribuição normal de adolescentes quanto ao parâmetro IMC/idade.

Gráfico 1. Comparação entre a curva do parâmetro IMC/idade da amostra e a distribuição normal do parâmetro IMC/idade de adolescentes.



Fonte: WHO, AnthroPlus®

Segundo o gráfico, a média de indivíduos eutróficos correspondeu ao valor de *z-score* - 0,35, enquanto a média dos adolescentes obesos eram de *z-score* de 2,1.

A medida antropométrica adotada neste estudo para classificação de eutrofia e obesidade em adolescentes, estão representadas no gráfico 1, considerando a distribuição normal de adolescentes quanto ao parâmetro IMC/idade.

5.2 Distribuição genotípica e alélica

A frequência genotípica e alélica do polimorfismo Pro 12 Ala do gene do PPAR- γ 2 estão descritas na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo do gene do PPAR- γ 2 de adolescentes.

Genótipo*	Frequência	%
C/C (Pro/Pro)	85	81
C/G (Pro/Ala)	10	18
G/G (Ala/Ala)	0	0
TOTAL	95	99
Alelo#	Frequência	%
C (Pro)	190	90
G (Ala)	20	9
TOTAL	210	99

*Frequência (%) calculada segundo Equilíbrio de Hardy – Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$)

Frequência (%) calculada segundo a distribuição genética da população

O polimorfismo genético representado pela frequência genotípica CG (Pro/Ala) foi de 18% e a frequência alélica G (Ala) foi de 9% em adolescentes brasileiros da cidade de São Luís, Maranhão.

5.3 Comparação das variáveis antropométricas

Os resultados da comparação das variáveis antropométricas entre os grupos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Associação entre os valores médios e erro da idade, das variáveis antropométricas e de maturação sexual de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.

Variáveis	GE (n= 26)	GO (n= 59)	GOP (n=10)
	média \pm erro	média \pm erro	média \pm erro
Idade	14,5 \pm 0,2	15,0 \pm 0,3	14,6 \pm 0,4
Peso (kg)	47,5 \pm 2,0	59,8 \pm 1,3*	61,3 \pm 4,3*
Estatura (cm)	158,4 \pm 1,5	161,6 \pm 1,1	161,2 \pm 2,4
Circunferência da Cintura (cm)	63,7 \pm 1,1	73,6 \pm 1,0*	74,4 \pm 2,3*
Massa gorda (%)	18,6 \pm 1,2	25,0 \pm 1,0*	25,6 \pm 2,3*
z-escore	-0,35 \pm 0,09	2,1 \pm 0,07*	2,0 \pm 0,1*
Estágio puberal	3,4 \pm 0,4	3,1 \pm 0,1	3,0 \pm 0,2

* p <0,05 ANOVA one way- *post – hoc* Tukey vs. GE. GE- Grupo Eutrófico ; GO – Grupo Obeso ; GOP – Grupo Obeso com Polimorfismo.

A idade entre os grupos são semelhantes, caracterizando uma homogeneidade da amostra. Esse dado está em consonância com a média de estágio puberal da população estudada.

A média de peso e circunferência da cintura no GOP e no GO foram significativamente maior que no GE.

A variável massa gorda (%) de GO esteve significativamente maior que no GE.

5.4 Comparação das variáveis hemodinâmicas

A comparação das variáveis hemodinâmicas nos três grupos estão na tabela 4.

Tabela 4. Comparação dos valores médios e erro das variáveis hemodinâmicas de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.

Variáveis	GE (n= 26)	GO (n= 59)	GOP (n=10)
	média \pm erro	média \pm erro	média \pm erro
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	104,5 \pm 2,8	113,7 \pm 1,4*	117,1 \pm 4,8
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	60,28 \pm 1,9	66,0 \pm 1,1*	66,7 \pm 2,6
Frequência cardíaca (bpm)	79,8 \pm 2,5	82,4 \pm 1,8	82,4 \pm 5,0

* p <0,05 ANOVA one way *post – hoc* Tukey vs. GE. GE- Grupo Eutrófico ; GO – Grupo Obeso ; GOP – Grupo Obeso com Polimorfismo.

O comportamento da pressão arterial sistólica e diastólica foram significativamente maiores no GO e no GOP que no GE.

Os valores da frequência cardíaca foram similares nos três grupos estudados.

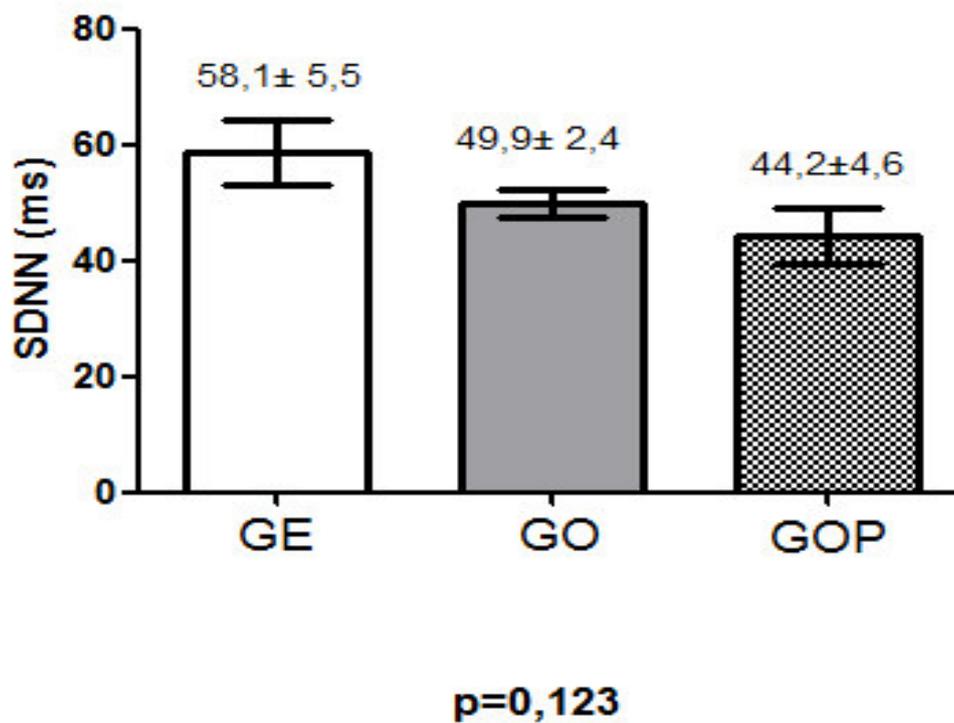
5.5 Análise das variáveis autonômicas

Os gráficos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 expressam o comportamento da função autonômica cardíaca.

Os gráficos 1 e 2 expressam os valores das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca avaliada no domínio do tempo.

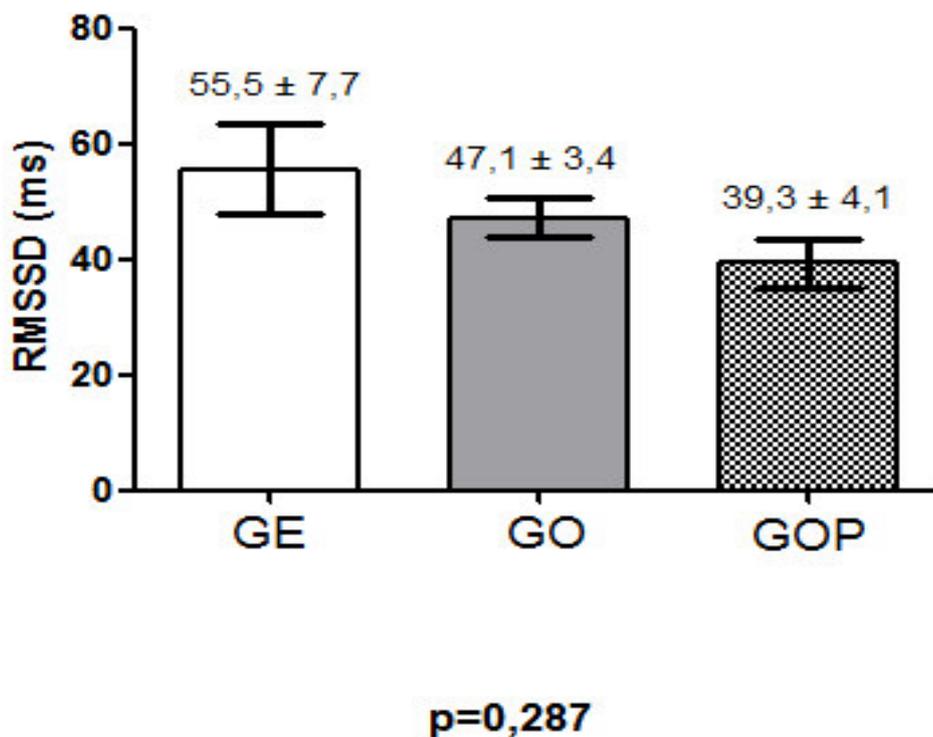
5.5.1 Análise das variáveis autonômicas no domínio do tempo

Gráfico 2. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, segundo os valores do desvio padrão dos intervalos RR (SDNN) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.



A média encontrada para os valores de SDNN (ms) foram de: 58,31 ms; 49,9 ms; 44,2 ms para GE, GO e GOP, respectivamente. Não houve diferença estatística entre os grupos.

Gráfico 3. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo, segundo os valores da raiz quadrada da média do quadrado dos intervalos RR adjacentes (RMSSD) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.

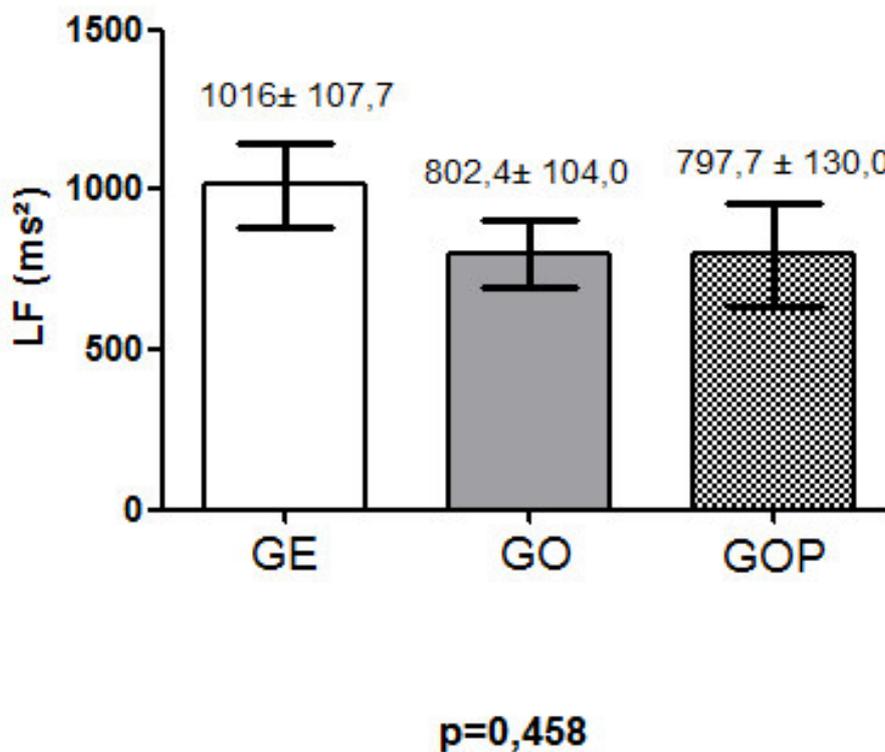


A média dos valores de RMSSD (ms) encontrados no GE foi de 55,5 ms; 47,1 ms para GO ; 39,3 ms para GOP, também não há diferença entre os grupos avaliados.

5.5.2 Análise das variáveis autonômicas no domínio da frequência

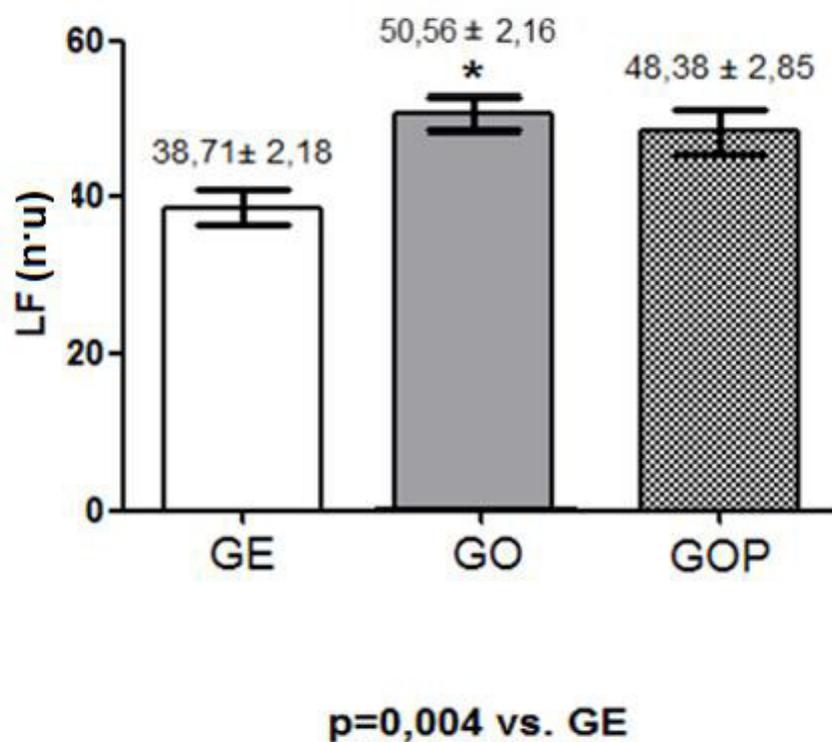
Os gráficos 3,4 e 5 expressam os valores das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca avaliada no domínio da frequência.

Gráfico 4. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de baixa frequência (LF) em milissegundos ao quadrado (ms^2) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.



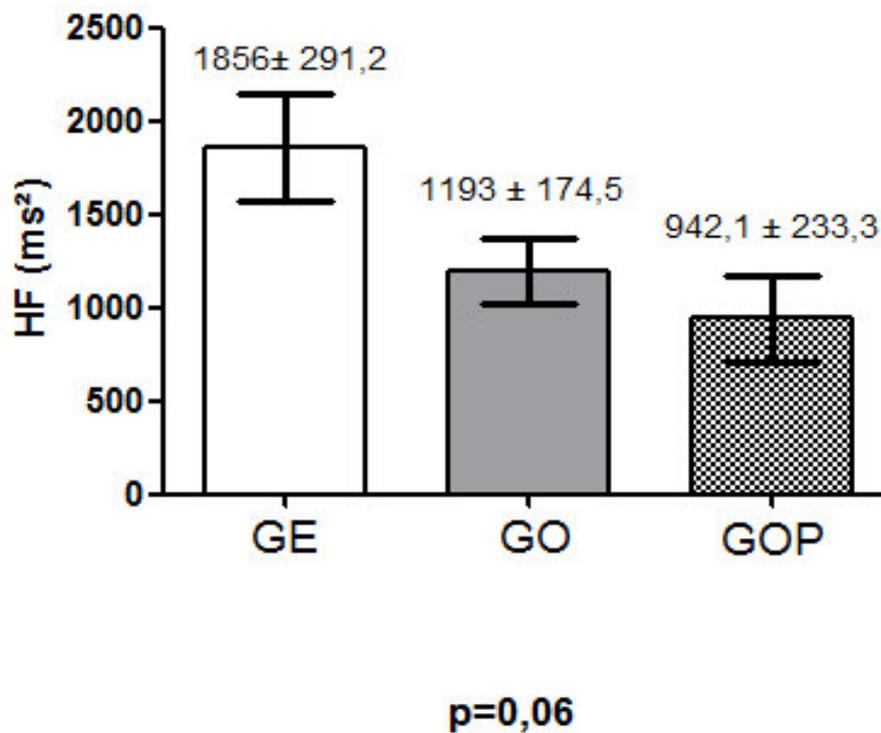
Na análise multivariada, os grupos estudados não apresentaram diferença significativa para esta variável. A média encontrada para os valores de LF (ms^2) foram de: 1016 ms^2 ; 802,4 ms^2 ; 797,7 ms^2 para GE, GO e GOP, respectivamente.

Gráfico 5. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de baixa frequência (LF) em n.u. de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.



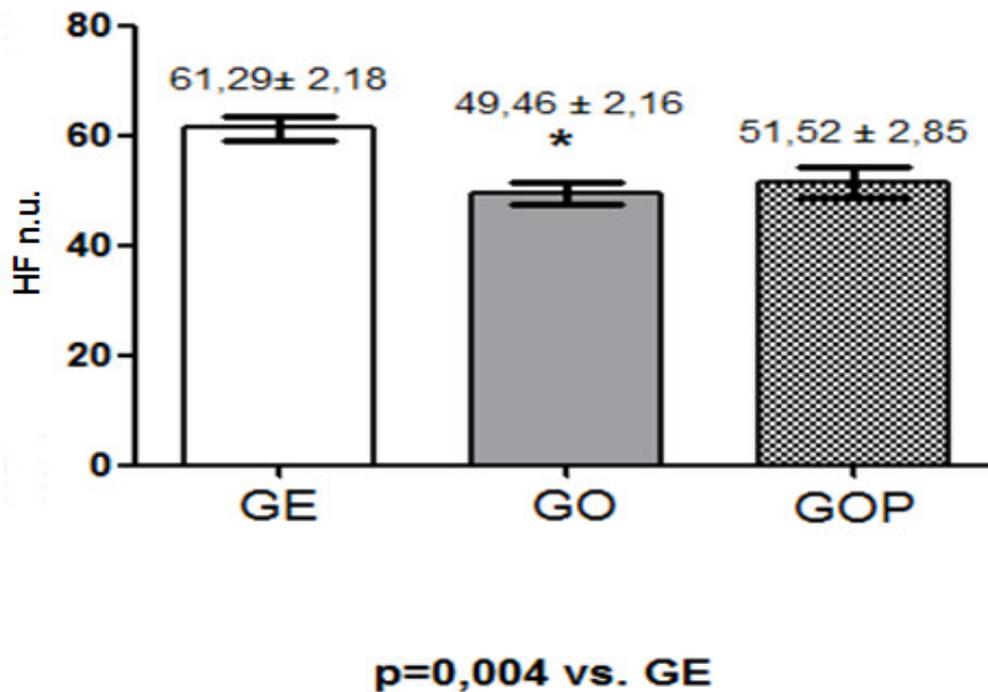
A média encontrada para os valores de LF (n.u) foram de: 38,7 n.u; 50,5 n.u; 48,3 n.u para GE, GO e GOP, respectivamente. Os valores de GO foram significativamente do que no GE.

Gráfico 6. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de alta frequência (HF) em milissegundos ao quadrado (ms^2) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.



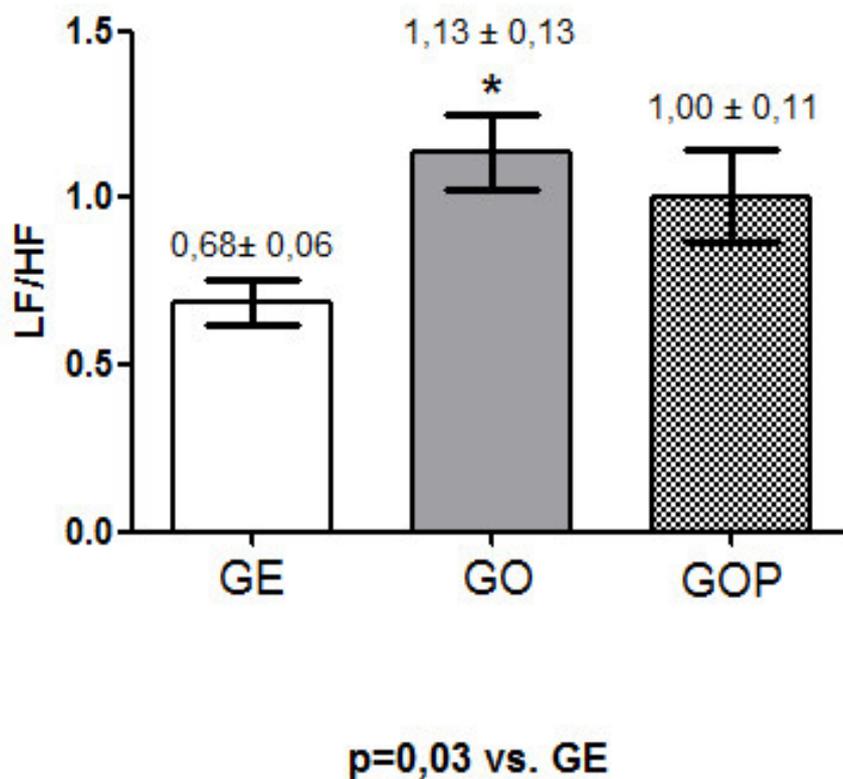
Apesar dos valores de GE ser bem maiores que aos demais grupos, não houve diferenças significantes entre eles

Gráfico 7. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo as ondas de alta frequência (HF) em n.u. de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.



A média encontrada para os valores de HF (n.u) foram de: 61,29 n.u; 49,46 n.u; 51,52 n.u para GE, GO e GOP, respectivamente. Os valores de GO e GE diferiram significativamente.

Gráfico 8. Análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência, segundo a razão entre as ondas de baixa frequência e alta frequência (LF/HF) de adolescentes eutróficos, obesos e obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2.



A média encontrada para os valores de LF/HF foram de: 0,68 ; 1,13; 1,0 para GE, GO e GOP, respectivamente. O balanço simpato vagal do GO é significativamente maior que GE.

6. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar a influência do polimorfismo Pro12 Ala do gene do PPAR- γ 2 sobre os parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e autonômicos de adolescentes obesos.

O principal achado desta pesquisa é que adolescentes obesos com polimorfismo Pro 12 Ala não apresentam um comprometimento adicional da modulação autonômica cardíaca, quando comparados aos adolescentes com obesidade sem polimorfismos e aos adolescentes eutróficos. No entanto, observamos que na presença da obesidade as variáveis antropométricas, hemodinâmicas e autonômica cardíaca de adolescentes são diferentes, embora estes parâmetros não tenham sido correlacionados.

As frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo Pro12Ala do gene do PPAR- γ 2 estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Considerando que a população de São Luís, Maranhão é altamente miscigenada e historicamente apresenta importante contribuição de africanos em sua constituição (PESSOA; MARTINS, 2015), a frequência do alelo Ala observada em nosso trabalho (0,09) são similares às encontradas em estudos anteriores. Yen et al., 1997 reportaram uma frequência genotípica de 1,4% para Ala 12 Ala, 21,2% para Pro 12 Ala e 77,4% para Pro 12 Pro em americanos caucasianos. Sivello & Simon, 2002, encontraram uma frequência de 0,1 do alelo Ala em indivíduos caucasóides brasileiros. Em adolescentes brasileiros obesos, Queiroz et al., 2015 encontraram frequência genotípica de 95,2% para Pro/Pro e 4,5% Pro/Ala , 95,7% corresponde a frequência alélica Pro e 2,5% à frequência alélica Ala. A presença do alelo polimórfico Ala pode variar de 1 a 23% em diferentes grupos étnicos (TAVARES et al. ,2005, YAFFE et al., 2008).

Embora já tenha sido confirmado a associação do polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR γ - 2 com a obesidade, com o aumento da pressão arterial e com as doenças cardiovasculares, neste estudo não houve diferenças antropométricas, hemodinâmicas e autonômicas cardíacas entre adolescentes obesos que possui este polimorfismo (GOP) com adolescentes obesos (GO). As diferenças encontradas entre o grupo controle (GE) e GOP foram quanto as

variáveis antropométricas: peso, circunferência da cintura e percentual de massa gorda.

Há claras evidências de que o ganho excessivo de peso corporal, aumento da circunferência da cintura e da massa gorda podem provocar alterações hemodinâmicas e deficiência no controle autonômico (LAEDERACH-HOFMANN; MUSSGAY; RUDDEL, 2000; LANDSBERG; KRIEGER, 2000). Nosso estudo confirma que adolescentes obesos (GO e GOP) tem alterações antropométricas que sinalizam o risco cardiovascular.

Não foram observadas alterações significativas no comportamento da pressão arterial e da frequência cardíaca no GOP. Rocha e colaboradores (2015), também chegaram a essa conclusão, ainda que, tenham estudado a associação do polimorfismo do gene Pro 12 Ala com os valores de pressão arterial em pacientes com síndrome metabólica. Segundo os autores o polimorfismo Pro 12 Ala no PPAR – y 2 não parece estar envolvido com o risco de síndrome metabólica, incluindo a elevação da pressão arterial, em uma população brasileira.

Em contrapartida, Sookoian et al., 2005, constataram que o SNIIP Pro 12 Ala estava associado a elevação dos níveis pressóricos arteriais em pesquisa realizada com 170 adolescentes caucasianos. Vale salientar que nesse mesmo estudo os adolescentes foram classificados como hipertensos e normotensos, o que não foi estabelecido essa divisão em nosso trabalho. Porém, constatou-se que há um impacto desfavorável da obesidade nos níveis da pressão arterial em adolescentes, considerando as diferenças significantes dos valores da pressão arterial encontrados nos grupos.

Assim como em adultos, uma combinação de fatores, como maior expressão da modulação do sistema nervoso simpático e mutações genéticas parecem contribuir para a ocorrência da hipertensão arterial associada à obesidade, em crianças e adolescentes (MUNGER; PRINEAS; GOMEZ-MARIN, 1998). O fato da mutação genética aqui estudada não alterar os níveis pressóricos e nem a frequência cardíaca podem ser esclarecidas pela modulação autonômica, considerando que nenhum dos estudos anteriores fizeram essa mesma investigação.

A associação positiva entre obesidade e os níveis pressóricos elevados de pressão arterial, bem como o aumento da frequência cardíaca tem sido

relatadas consistentemente (MOSTARDA, 2012; LAEDERACH-HOFMANN; MUSSGAY; RUDDEL, 2000), sendo que essas alterações hemodinâmicas são explicadas principalmente pela modulação do sistema nervoso simpático e redução da modulação parassimpática, característico da disfunção autonômica.

Esta disfunção autonômica foi encontrada nesse estudo. O LF (n.u), que expressa a modulação simpática, foi maior em indivíduos obesos. Adolescentes obesos têm valores mais altos de LF, em comparação com os não obesos (RABBIA et al., 2003). Isso ocorre porque a obesidade em jovens está associada ao aumento do tônus simpático e à redução do tônus vagal (RIVA et al., 2001).

Os adolescentes obesos com polimorfismo tinham seus valores de LF (n.u e em ms²) semelhantes aos demais grupos que avaliamos, isso pode ser uma justificativa para equivalência do comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca entre o grupo controle e o grupo obeso.

O índice HF (n.u), que indicam a modulação vagal cardíaca, foram menores nos indivíduos obesos sem polimorfismo (GO). No trabalho de Kaufman et al., 2007, os adolescentes obesos também apresentaram modulação vagal significativamente reduzida, representada por menores valores do índice HF (%), além do balanço simpato-vagal comprometido.

A razão LF/HF, indicativa do balanço simpato-vagal, mostraram-se elevadas no Grupo Obesos (GO). Os valores elevados da razão LF/HF podem indicar maior modulação simpática sobre o sistema cardiovascular, sinalizando que o tecido adiposo é um dos responsáveis pelo aumento no estímulo simpático, embora outros mecanismos também possam estar relacionados, essa pode ser outra explicação plausível para os valores aumentados da pressão arterial. Da mesma forma, Freitas et al., 2014, verificaram que adolescentes obesos possuem comprometimento significativo do balanço simpato-vagal, representado por elevação da razão LF/HF.

Mesmo que os valores da frequência cardíaca sejam similares entre os grupos estudados, é importante salientar que a redução da ação protetora do sistema nervoso parassimpático cardíaco, associada ou não à ampliação da ação do tônus simpático, potencial causador de arritmias cardíacas, tem sido observada em crianças e adolescentes obesos (SOARES-MIRANDA et al., 2011). Este desequilíbrio autonômico pode ser um importante fator para início de complicações futuras relacionadas à obesidade e um risco cardiovascular que

pode ter consequências de aumento da morbimortalidade na vida adulta (NAGAI et al., 2004).

É relevante lembrar que a maturação sexual pode intervir nos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos (SLYPER, 1998) e autonômicos (CHIRICO et al., 2015), uma vez que durante a fase da puberdade existe uma diferença entre os sexos quanto à distribuição da gordura corporal, sendo que esta diferença ocorre pelas modificações nos níveis de estrogênio e testosterona durante a puberdade (SOLOZARNO; McCARTNEY, 2010).

Solozarno e McCartney (2010) realizaram uma revisão sobre obesidade e transição puberal em meninos e meninas e concluíram que a obesidade durante a infância pode conduzir a precoces sinais da puberdade nas meninas. Já nos meninos, a obesidade pode conduzir a um atraso no desenvolvimento puberal. A puberdade precoce diminui a maturação do sistema nervoso autônomo em adolescentes, causando desequilíbrio autonômico (CHIRICO et al., 2015). Nesse trabalho, os adolescentes eutróficos, com obesidade e com obesidade e polimorfismo estavam na fase da puberdade, mas não podemos concluir se esta puberdade era precoce ou não. Além disso, a maturação sexual não foi diferente entre os grupos neste trabalho.

Identificar a presença deste polimorfismo nesta população implica a uma maior vigilância aos adolescentes obesos com este risco cardiovascular adicional. Além disso, os resultados deste estudo alertam sobre a necessidade de ações que busquem a atuação precoce e evitem a evolução para complicações cardiovasculares, visto que a obesidade aqui estudada sugere comprometimento precoce da ação cardioprotetora do sistema nervoso parassimpático nestes indivíduos.

Desenvolver e efetivar programas de educação em saúde no âmbito escolar, além de medidas intervencionistas, como mudanças no estilo de vida que envolvam a adoção de dieta equilibrada e prática de atividade física regular, devem ser executados para prevenir e tratar a obesidade precoce.

Uma limitação deste estudo é o pequeno número de adolescentes obesos com polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR γ 2, isso pode ser justificado devido a baixa frequência desse polimorfismo na população. De uma certa forma, o tamanho amostral pode não ter sido o suficiente para detectar a real expressão fenotípica desta mutação genética. No entanto, os resultados

encontrados neste pequeno grupo sinalizam que existe uma inclinação da influência do polimorfismo do gene Pro 12 Ala do PPAR- γ 2 sobre os parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e autonômicos.

É considerável que ainda há um maior campo de investigação que precisa ser explorado quanto o impacto do polimorfismo do gene Pro12Ala sob a obesidade e seus mecanismos neuro-humorais (níveis de insulina, leptina, citocinas pró-inflamatórias), bem como a sua associação com as demais mutações genéticas que podem provocar a disfunção autonômica cardíaca, como por exemplo, o polimorfismo do gene da ECA, logo julgamos tudo isso como perspectivas futuras.

7. CONCLUSÃO

Com esta pesquisa se torna cada vez mais claro que a obesidade é uma condição independente para alterações da modulação autonômica, pois o polimorfismo do gene Pro 12 Ala não influenciou nas alterações antropométricas, hemodinâmicas e autonômicas de adolescentes obesos.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, U. Rajendra et al. Heart rate variability: a review. **Medical and biological engineering and computing**, v. 44, n. 12, p. 1031-1051, 2006.
- ALVAREZ, Marlene Merino et al. Desempenho de pontos de corte do índice de massa corporal de diferentes referências na predição de gordura corporal em adolescentes Accuracy of different body mass index reference values to predict body fat in adolescents. **Cad. saúde pública**, v. 22, n. 8, p. 1681-1690, 2006.
- ARNAIZ-VILLENA, Antonio et al. Amerindians show no association of PPAR- γ 2 gene Ala12 allele and obesity: an “unthrifty” variant population genetics. **Molecular biology reports**, v. 40, n. 2, p. 1767-1774, 2013.
- ARORA, Sarika. Leptin and its metabolic interactions—an update. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 10, n. 11, p. 973-993, 2008.
- ATALA, Magda M. et al. Arg16Gly and Gln27Glu β 2 adrenergic polymorphisms influence cardiac autonomic modulation and baroreflex sensitivity in healthy young Brazilians. **American journal of translational research**, v. 7, n. 1, p. 153, 2015.
- AUBERT, André E.; SEPS, Bert; BECKERS, Frank. Heart rate variability in athletes. **Sports medicine**, v. 33, n. 12, p. 889-919, 2003.
- BADII, Ramin et al. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. **Acta Diabetologica**, v. 45, n. 1, p. 15-21, 2008.
- BAUM, Petra et al. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. **PloS one**, v. 8, n. 1, p. e54546, 2013.
- BEAMER, Brock A. et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- 2 gene with obesity in two Caucasian populations. **DIABETES-NEW YORK-**, v. 47, p. 1806-1808, 1998.
- BENKIRANE, Karim et al. Peroxisome Proliferator–Activated Receptor γ Regulates Angiotensin II–Stimulated Phosphatidylinositol 3-Kinase and Mitogen-Activated Protein Kinase in Blood Vessels In Vivo. **Hypertension**, v. 47, n. 1, p. 102-108, 2006.
- BLOCH, K. V.; CARDOSO, M. A.; SICHIERI, R. Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA): resultados e potencialidade. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. suppl. 1, p. 2, 2016. ISSN 1518-8787.
- BODARY, Peter F. et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. **Jama**, v. 287, n. 13, p. 1706-1709, 2002.

BODARY, Peter F. et al. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 8, p. e119-e122, 2005.

BRYDON, L. et al. Stress-induced cytokine responses and central adiposity in young women. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 3, p. 443-450, 2008.

CABRERO, A.; LAGUNA, J. C.; VAZQUEZ, M. Peroxisome proliferator-activated receptors and the control of inflammation. **Current Drug Targets-Inflammation & Allergy**, v. 1, n. 3, p. 243-248, 2002.

CAUSELL, N.; TAVARES, Angela MV. O papel dos PPARs nas doenças cardiovasculares—aspectos patogênicos na aterosclerose e insuficiência cardíaca e suas implicações clínicas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul—Ano XIII nº**, v. 3.

CHALMERS, Laura; KASKEL, Fredrick J.; BAMGBOLA, Oluwatoyin. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. **Advances in chronic kidney disease**, v. 13, n. 4, p. 352-364, 2006.

CHANG, Hsin-An et al. Association of neuropeptide Y promoter polymorphism (rs16147) with perceived stress and cardiac vagal outflow in humans. **Scientific Reports**, v. 6, 2016.

CHAWLA, Ajay et al. A PPAR γ -LXR-ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis. **Molecular cell**, v. 7, n. 1, p. 161-171, 2001.

CHINETTI, G.; FRUCHART, J.-C.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors with functions in the vascular wall. **Zeitschrift für Kardiologie**, v. 90, n. 3, p. 125-132, 2001.

CHIPKEVITCH, E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria.**, v. 77, s.2, 2001.

CHIRICO, Daniele et al. The effects of sex and pubertal maturation on cardiovascular baroreflex sensitivity. **The Journal of pediatrics**, v. 167, n. 5, p. 1067-1073, 2015.

CLEMENT, K. et al. The Pro 115 Gln and Pro 12 Ala PPAR γ gene mutations in obesity and type 2 diabetes. **International journal of obesity**, v. 24, n. 3, p. 391-393, 2000.

COSTA, Geodete Batista et al. Índice de massa corporal apresenta boa correlação com o perfil pró-aterosclerótico em crianças e adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 3, p. 261-267, 2009.

COSTA, Valerio et al. Characterization of a novel polymorphism in PPARG regulatory region associated with type 2 diabetes and diabetic retinopathy in Italy. **BioMed Research International**, v. 2009, 2008.

COZZOLINO, Domenico et al. Subclinical Myocardial Dysfunction and Cardiac Autonomic Dysregulation Are Closely Associated in Obese Children and Adolescents: The Potential Role of Insulin Resistance. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0123916, 2015.

DA SILVA, Vladimir Schuindt et al. Prevalência e fatores associados ao excesso de peso em adultos do Brasil: um estudo de base populacional em todo território nacional. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 34, n. 3, 2012.

DALLONGEVILLE, Jean et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ polymorphisms and coronary heart disease. **PPAR research**, v. 2009, 2009.

DAS, S. K.; CHAKRABARTI, R. Role of PPAR in cardiovascular diseases. **Recent patents on cardiovascular drug discovery**, v. 1, n. 2, p. 193-209, 2006. ISSN 1574-8901.

DEEB, Samir S. et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. **Nature genetics**, v. 20, n. 3, p. 284-287, 1998.

DEURENBERG, P.; KOOY, K.; LEENEN, R. Differences in body impedance when measured with different instruments. **European journal of clinical nutrition**, 1989.

DIEP, Quy N. et al. Structure, Endothelial Function, Cell Growth, and Inflammation in Blood Vessels of Angiotensin II–Infused Rats Role of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor- γ . **Circulation**, v. 105, n. 19, p. 2296-2302, 2002.

DIETZ, William H. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. **The Journal of nutrition**, v. 128, n. 2, p. 411S-414S, 1998.

DOUGLAS, Julie A. et al. The Peroxisome Poliferator–Activated Receptor- γ 2 Pro12Ala Variant Association With Type 2 Diabetes and Trait Differences. **Diabetes**, v. 50, n. 4, p. 886-890, 2001.

DUAN, S. Z.; USHER, M. G.; MORTENSEN, R. M. PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 18, n. 2, p. 128-133, 2009. ISSN 1062-4821.

DUARTE, A. C.; CASTELLANI, F. R. Medidas antropométricas. In: _____. **Semiologia nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel Books, 2002, p. 40; 53.

DUNCAN, Bruce Bartholow et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de saúde pública**. São Paulo. Vol. 46, supl. 1 (dez. 2012), p. 126-134, 2012.

FAN, Amy Z. et al. Gene polymorphisms in association with emerging cardiovascular risk markers in adult women. **BMC medical genetics**, v. 11, n. 1, p. 1, 2010.

FAROOQI, I. Sadaf et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 12, p. 879-884, 1999.

FERNANDEZ, E.; CARRIZO, E.; CONNELL, L. Pro12Ala polymorphism of the *PPAR- γ 2* gene, metabolic syndrome and response to metformin in clozapine-treated patients. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, La Plata, v.137, n.1, p. 3-9, 2012.

FLIERS, E. et al. White Adipose Tissue: Getting Nervous. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 15, n. 11, p. 1005–1010, Nov. 2003.

FORD, E S; SMITH, S J; STROUP, D F; STEINBERG, K K; MUELLER, P W; THACKER, S B. Homocysteine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. **Int J. Epidemiol**, v.31, p.59-70, 2002.

FREITAS, Isabelle Magalhães G. et al. Cardiac autonomic dysfunction in obese normotensive children and adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 2, p. 244-249, 2014.

FRIEDMANN, J.M.; HALAAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 95, n. 22, p. 763-70. 1998.

FRUCHART, Jean-Charles; DURIEZ, Patrick; STAELS, Bart. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. **Current opinion in lipidology**, v. 10, n. 3, p. 245-258, 1999.

GALBETE, C. et al. Pro12Ala variant of the *PPARG2* gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49,092 subjects. **Obesity**, v. 21, n. 7, p. 1486-1495, 2013.

GALLICCHIO, L. et al. Genetic polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptors and the risk of cardiovascular morbidity and mortality in a community-based cohort in Washington county, Maryland. **PPAR research**, v. 2008, 2007.

GAO, L. et al. Association of the *PPAR γ 2* gene Pro 12 Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. **Genetics and Molecular Research**, v. 9, n. 3, p. 1312-1320, 2010.

GORDON-LARSEN, Penny et al. Acculturation and overweight-related behaviors among Hispanic immigrants to the US: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. **Social science & medicine**, v. 57, n. 11, p. 2023-2034, 2003.

GOUDA, Hebe N. et al. The association between the peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 (PPARG2) Pro12Ala gene variant and type 2 diabetes mellitus: a HuGE review and meta-analysis. **American journal of epidemiology**, p. kwp450, 2010.

GOUNI-BERTHOLD, Ioanna et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are not associated with hypertension in diabetes mellitus type 2. **Journal of hypertension**, v. 23, n. 2, p. 301-308, 2005.

GRASSI, Guido et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. **Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 560-563, 1995.

GRYGIEL-GÓRNIAK, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications-a review. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 1, 2014. ISSN 1475-2891.

GUI-YAN, Wang et al. Associations between RAS gene polymorphisms, environmental factors and hypertension in Mongolian people. **European journal of epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 287-292, 2006.

GUZZETTI, S. et al. Non-Linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. **Cardiovascular Research**, v. 31, p.441–446, 1996.

HALAAS, Jeffrey L. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, v. 269, n. 5223, p. 543, 1995.

HAMADA, Taku et al. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population. **Metabolism**, v. 56, n. 10, p. 1345-1349, 2007.

HARA, Kazuo et al. The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 271, n. 1, p. 212-216, 2000.

HAUTALA, A. 2004. **Effect of physical exercise on autonomic regulation of heart rate**. Academic Dissertation to be presented with the assent of the Faculty of Medicine, University of Oulu, University Hospital of Oulu, May 2004.

HELWIG, Ulf et al. The association of fatty acid-binding protein 2 A54T polymorphism with postprandial lipemia depends on promoter variability. **Metabolism**, v. 56, n. 6, p. 723-731, 2007.

HERMSDORFF, Helen HM; MONTEIRO, Josefina BR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema?. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, p. 803-811, 2004.

HURIYATI, Emy et al. Dyslipidemia, insulin resistance and dietary fat intake in obese and normal weight adolescents: the role of uncoupling protein 2-866G/A

gene polymorphism. **International journal of molecular epidemiology and genetics**, v. 7, n. 1, p. 67, 2016.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo demográfico 2015**. Disponível em:
<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=210990>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo Educacional 2012**. Disponível em:
<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=211130&idtema=117&search=maranhao%7Csao-luis%7Censino-matriculas-docentes-e-rede-escolar-2012>.

KANTHAK, Magdalena K. et al. Oxytocin receptor gene polymorphism modulates the effects of social support on heart rate variability. **Biological psychology**, v. 117, p. 43-49, 2016.

KAUFMAN, Christopher L. et al. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. **Obesity**, v. 15, n. 5, p. 1164-1171, 2007.

KIM, Kyoung-Nam et al. Associations of air pollution exposure with blood pressure and heart rate variability are modified by oxidative stress genes: A repeated-measures panel among elderly urban residents. **Environmental Health**, v. 15, n. 1, p. 1, 2016.

KISS, M.; CZIMMERER, Z.; NAGY, L. The role of lipid-activated nuclear receptors in shaping macrophage and dendritic cell function: From physiology to pathology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 132, n. 2, p. 264-286, 2013. ISSN 0091-6749.

KLEIGER, R.E; STEIN, P.K.; BIGGER Jr., J.T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. **Ann Noninvasive Electrocardiol.**, v. 10, n. 1, p. 88-101. Jan 2005.

KOHLI, Utkarsh et al. Genetic variation in alpha2-adrenoreceptors and heart rate recovery after exercise. **Physiological genomics**, v. 47, n. 9, p. 400-406, 2015.

KONISHI, Noriaki et al. Systemic stress increases serum leptin level. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 21, n. 7, p. 1099-1102, 2006.

KONSTANTINIDES, Stavros et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 108, n. 10, p. 1533-1540, 2001.

KVANDOVÁ, M.; MAJZÚNOVÁ, M.; DOVINOVÁ, I. The Role of PPAR [γ] in Cardiovascular Diseases. **Physiological Research**, v. 65, p. S343, 2016.

LACKLAND, Daniel T. et al. Thirty-year survival for black and white hypertensive individuals in the Evans County Heart Study and the Hypertension Detection and Follow-up Program. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 2, n. 6, p. 448-454, 2008.

LAEDERACH-HOFMANN, K.; MUSSGAY, L.; RUDDEL, H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. **Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 1, p. 59-66, 2000.

LANDSBERG, Lewis. Obesity and the insulin resistance syndrome. **Hypertension Research**, v. 19, n. Supplement1, p. S51-S55, 1996.

LANDSBERG, Lewis; KRIEGER, Diane R. Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. **American journal of hypertension**, v. 2, n. 3 Pt 2, p. 125S-132S, 1989.

LI, Y.; ZHU, J.; DING, J. Q. Association of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism with increased risk of cardiovascular diseases. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 18662-18674, 2015.

LONGO, A.; FERREIRA, D.; CORREIA, M.J. Variabilidade da frequência cardíaca. **Rev. Port. Cardiol.**, 14(3): 241-262, 1995.

LOPES, P.F.F. et al. Aplicabilidade Clínica da Variabilidade da Frequência Cardíaca. **Rev Neurocienc.**, v. 21, n. 4, p. 600-603. 2013.

LOVEGROVE, J.; GITAU, R. Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective. **Journal of human nutrition and dietetics**, v. 21, n. 4, p. 306-316, 2008. ISSN 1365-277X.

MAJERCAK, I. The use of heart rate variability in cardiology. **Bratisl Lek Listy**, v.103, n. 10, p. 368-77,2002.

MALIK, M., CAMM, A.J. (Eds). **Heart Rate Variability**. Armonk, NY: Futura, p. 499– 46633. 1995.

MALLIANI, Alberto; MONTANO, Nicola. Heart rate variability as a clinical tool. **Italian Heart Journal**, v. 3, p. 439-445, 2002.

MALPAS, Simon C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. **Physiological reviews**, v. 90, n. 2, p. 513-557, 2010.

MANSOORI, Anahita et al. Obesity and Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 67, n. 2, p. 104-118, 2015.

MAROCO, João; BISPO, Regina. **Estatística aplicada às ciências sociais e humanas**. 2003.

MARZBANRAD, Faezeh et al. Relationship between Heart Rate Variability and angiotensinogen gene polymorphism in diabetic and control individuals. In: **2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society**. IEEE, 2014. p. 6683-6686.

MATTEVI, Vanessa Sune; ZEMBRZUSKI, Verônica Marques; HUTZ, Mara Helena. Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 7, p. 927-932, 2007.

MENDES, Gislaíne A. et al. Perfil lipídico e efeitos da orientação nutricional em adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. **Arq Bras Cardiol**, v. 86, n. 5, p. 361-5, 2006.

MIKKILÄ, Vera et al. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors from childhood to adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **British Journal of Nutrition**, v. 98, n. 01, p. 218-225, 2007.

MOTAMED, N. et al., Conicity Index and Waist-to-Hip Ratio Are Superior Obesity Indices in Predicting 10-Year Cardiovascular Risk Among Men and Women. **Clinical Cardiology**. v. 38, n. 9, p. 527–534, Sep 2015.

MONTANEZ, J. E. et al. Metabolomics An Essential Tool to Understand the Function of Peroxisome Proliferator–Activated Receptor Alpha. **Toxicologic pathology**, p. 0192623312466960, 2012. ISSN 0192-6233.

MONTEZ, Jason M. et al. Acute leptin deficiency, leptin resistance, and the physiologic response to leptin withdrawal. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 7, p. 2537-2542, 2005.

MOON, M. K. et al. Genetic polymorphisms in peroxisome proliferator-activated receptor γ are associated with Type 2 diabetes mellitus and obesity in the Korean population. **Diabetic medicine**, v. 22, n. 9, p. 1161-1166, 2005.

MOSTARDA, Cristiano et al. Baroreflex deficiency induces additional impairment of vagal tone, diastolic function and calcium handling proteins after myocardial infarction. **American journal of translational research**, v. 6, n. 3, p. 320, 2014.

MÜLLER-FIELITZ, Helge et al. Blood pressure response to angiotensin II is enhanced in obese Zucker rats and is attributed to an aldosterone-dependent mechanism. **British journal of pharmacology**, v. 166, n. 8, p. 2417-2429, 2012.

MUNGER, Ronald G.; PRINEAS, Ronald J.; GOMEZ-MARIN, Orlando. Persistent elevation of blood pressure among children with a family history of

hypertension: the Minneapolis Children's Blood Pressure Study. **Journal of hypertension**, v. 6, n. 8, p. 647-653, 1988.

MUST, Aviva et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. **New England journal of medicine**, v. 327, n. 19, p. 1350-1355, 1992.

NAGAI, N.; MORITANI, T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. **International journal of obesity**, v. 28, n. 1, p. 27-33, 2004.

NIH, NOEI et al. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults." **NIH Publication Number DO-4084**, p. 35-38, 2000.

NISHIJO, Naomi et al. Salt-sensitive aortic aneurysm and rupture in hypertensive transgenic mice that overproduce angiotensin II. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 78, n. 9, p. 1059-1066, 1998.

OLIVEIRA, Paulo Alexandre de et al. O envolvimento dos receptores para angiotensina II do tipo 1 (AT1) nas alterações comportamentais observadas com o envelhecimento e na doença de Parkinson. 2016.

OYEKAN, A. PPARs and their effects on the cardiovascular system. **Clinical and experimental hypertension**, v. 33, n. 5, p. 287-293, 2011. ISSN 1064-1963.

PRATESI, S. et al. Body mass index correlates with waist circumference in school aged Italian children. **Diabetes Res Clin Pract.** v. 96, n. 1, p. e7-9, Apr 2012. Doi: 10.1016/j.diabres.2011.12.005.

PEREIRA, Patrícia Feliciano et al. Anthropometric indices to identify metabolic syndrome and hypertriglyceridemic waist phenotype: a comparison between the three stages of adolescence. **Revista paulista de pediatria**, v. 33, n. 2, p. 194-203, 2015.

PETERSON, H.R. et al. Body Fat and the Activity of the Autonomic Nervous System. **N Engl J Med.**, v. 28, n. 318(17), p. 1077-1083. Apr 1988.

PINHO, Claudia Porto Sabino et al. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal em indivíduos na faixa etária de 25 a 59 anos do Estado de Pernambuco, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 313-324, 2013.

QUEIROZ, Erica Maria de et al. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 7, p. 595-602, 2015.

RABBIA, Franco et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. **Obesity research**, v. 11, n. 4, p. 541-548, 2003.

RABELO, Lísia Marcílio. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. **J Pediatr**, v. 77, n. S2, p. 153-164, 2001.

RAHMOUNI, Kamal et al. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. **Diabetes**, v. 54, n. 7, p. 2012-2018, 2005.

RAYNER, D.V; TRAYHURN P. Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. **J Mol Med.**, v. 79, n. 1, p. 8-20. 2001.
Relevance to the Etiology of Obesity in Children. **Pediatrics**. v. 101, p. 525–539.1998.

RIBEIRO, J.P; MORAES FILHO, R.S. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. **Rev Bras Hipertens.**, v.12, n. 1, p. 14-20, 2005.

RIBEIRO, M. M. et al. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 4, p. 475-478, 2001.

RISSANEN, Päivi; FRANSSILA-KALLUNKI, Anja; RISSANEN, Aila. Cardiac parasympathetic activity is increased by weight loss in healthy obese women. **Obesity research**, v. 9, n. 10, p. 637-643, 2001.

RIVA, P. et al. Obesity and autonomic function in adolescence. **Clinical and experimental hypertension**, v. 23, n. 1-2, p. 57-67, 2001.

ROCHA, Renato Marano et al. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPAR γ gene in patients with metabolic syndrome. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 59, n. 4, p. 297-302, 2015.

ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L. The Physiology of Body Weight Regulation: Relevance to the Etiology of Obesity in Children. **Pediatrics**. v. 101, p. 525–539.1998.

SANCHEZ - GONZALEZ, J. L.; SERRANO, R. M.; FERNANDEZ, P. C; LAAKSO, M; MARTINEZ, M.T. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. **European Journal of Endocrinology**, v.147, n.4, p.495-501, oct. 2002.

SANCHEZ, Ramiro A. et al. Telmisartan improves insulin resistance in high renin nonmodulating salt-sensitive hypertensives. **Journal of hypertension**, v. 26, n. 12, p. 2393-2398, 2008.

SANT'ANNA, M.S.L.; PRIORE, S.E.; FRANCESCHINI, S.C.C. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. **Rev Paul Pediatr.**, v. 27, n. 3, p. 315-21. 2009.

SANTOS, Robson AS et al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. **Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 2, p. R1-R17, 2013.

SCACCHI, R. et al. An analysis of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ 2) Pro12Ala polymorphism distribution and prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in world populations in relation to dietary habits. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 17, n. 9, p. 632-641, 2007.

SCHMIDT, Maria Inês et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SHI, Hui et al. Application of back propagation artificial neural network on genetic variants in adiponectin ADIPOQ, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , and retinoid x receptor- α genes and type 2 diabetes risk in a chinese han population. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 14, n. 3, p. 293-300, 2012.

SIGULEM, Dirce Maria et al. Obesidade na infância e na adolescência. **Compacta Nutr**, v. 2, p. 7-15, 2001.

SILVA, Maria Alayde Mendonça da et al. Medida da pressão arterial em crianças e adolescentes: recomendações das diretrizes de hipertensão arterial e prática médica atual. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 4, p. 491-5, 2007.

SLYPER, A.H. Childhood Obesity, Adipose Tissue Distribution, and the Pediatric Practitioner. **Pediatrics**, v. 102, n. 1. 1998.

SOARES-MIRANDA, Luisa et al. Central fat influences cardiac autonomic function in obese and overweight girls. **Pediatric cardiology**, v. 32, n. 7, p. 924-928, 2011.

SOLOZARNO, C.M.B.; McCARTNEY, C.R. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. **Reproduction**, v. 140, n. 3, p. 399-410. Sep. 2010.

SOOKOIAN, S. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and its coactivator-1 alpha may be associated with features of the metabolic syndrome in adolescents. **Journal of molecular endocrinology**, v. 35, n. 2, p. 373-380, 2005.

STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J. D.; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia= Brazilian archives of**

endocrinology and metabolism. São Paulo. Vol. 53, n. 5 (jul. 2009), p. 497-508, 2009. ISSN 0004-2730.

STOMFAI, S. et al. Intra- and inter-observer reliability in anthropometric measurements in children. **Int J Obes**, London. Suppl 1, p. S45-51. Apr 2011. Doi:10.1038/ijo.2011.34.

STRONG, Jack P. et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. **Jama**, v. 281, n. 8, p. 727-735, 1999.

STRUFALDI, Maria Wany Louzada; DA SILVA, Edina Mariko Koga; PUCCINI, Rosana Fiorini. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 5, n. 4, p. 291-297, 2008.

SUGAWARA, Akira et al. Effects of PPAR. γ . on hypertension, atherosclerosis, and chronic kidney disease. **Endocrine journal**, v. 57, n. 10, p. 847-852, 2010.

SWARBRICK, Michael M. et al. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. **European Journal of Endocrinology**, v. 144, n. 3, p. 277-282, 2001.

TAKEDA, Kotaro et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ activators downregulate angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. **Circulation**, v. 102, n. 15, p. 1834-1839, 2000.

TANNER, J. M. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 1962.

TASK FORCE of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**. v. 93. p.1043-65. 1996.

TAVARES, V. et al. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type-2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 7, n. 5, p. 605-611, 2005.

UNDERWOOD, Patricia C. et al. The relationship between peroxisome proliferator-activated receptor- γ and renin: a human genetics study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 9, p. E75-E79, 2010.

VAISHNAV, Sudhir et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. **The American journal of cardiology**, v. 73, n. 9, p. 653-657, 1994.

VANDERLEI, L.C.M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc.**, v. 24, n. 2, p. 205-217. 2009.

WAKINO, Shu et al. Retinoids inhibit proliferation of human coronary smooth muscle cells by modulating cell cycle regulators. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 21, n. 5, p. 746-751, 2001.

WANG, Jintao et al. Leptin-induced endothelial dysfunction is mediated by sympathetic nervous system activity. **Journal of the American Heart Association**, v. 2, n. 5, p. e000299, 2013.

WANG, Xia et al. The association between the Pro12Ala variant in the PPAR γ 2 gene and type 2 diabetes mellitus and obesity in a Chinese population. **PLoS one**, v. 8, n. 8, p. e71985, 2013.

WILBORN, C. et al. Obesity: Prevalence, Theories, Medical Consequences, Management, and Research Directions. **Journal of the International Society of Sports Nutrition.**, v. 2, n. 2, p. 4-31, 2005.

WINTERS, Bradford et al. Reduction of obesity, as induced by leptin, reverses endothelial dysfunction in obese (Lepob) mice. **Journal of Applied Physiology**, v. 89, n. 6, p. 2382-2390, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Young people's health-a challenge for society: report of a WHO Study Group on Young People and "Health for All by the Year 2000"[meeting held in Geneva from 4 to 8 June 1984]. 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. NUTRITION FOR HEALTH. **WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development.** World Health Organization, 2009.

WU, Zhijun et al. The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ -2 gene (PPAR γ 2) is associated with increased risk of coronary artery disease: a meta-analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 12, p. e53105, 2012.

XIONG, Xiao-Qing et al. Enhanced Adipose Afferent Reflex Contributes to Sympathetic Activation in Diet-Induced Obesity Hypertension Novelty and Significance. **Hypertension**, v. 60, n. 5, p. 1280-1286, 2012.

YAFFE, K. et al. PPAR- γ Pro12Ala genotype and risk of cognitive decline in elders. **Neurobiology of aging**, v. 29, n. 1, p. 78-83, 2008.

YEN, Chung-Jen et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor γ (hPPAR γ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR γ 2 missense mutation. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 241, n. 2, p. 270-274, 1997.

YOSHIDA, Tetsuro et al. Association of candidate gene polymorphisms with chronic kidney disease in Japanese individuals with hypertension. **Hypertension Research**, v. 32, n. 5, p. 411-418, 2009.

ZHAO, J.; GRANT, S.A.F. Genetics of Childhood Obesity. **Journal of Obesity**. p. 1- 9, 2011. Doi:10.1155/2011/845148.

ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e de Assentimento

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DA CRIANÇA

Convidamos o (a) Senhor (a), pai e/ou mãe ou responsável, ao consentimento da participação do seu filho na Pesquisa " **INFLUENCIA DO POLIMORFISMO Pro12Ala DO GENE DO PPAR- GAMA 2 COM OS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS, HEMODINÂMICOS E AUTONÔMICOS DE ADOLESCENTES OBESOS**", sob a responsabilidade do pesquisador, Prof. Dr. CRISTIANO TEIXEIRA MOSTARDA. **Objetivo:** Relacionar o polimorfismo Pro12 Ala do gene do PPAR- GAMA 2 com os parâmetros antropométricos, hemodinâmicos e autonômicos de adolescentes obesos e com peso normal. **Justificativa:** Uma vez que a hipertensão e a obesidade proporcionam o desequilíbrio autonômico ainda não se sabe se esta mutação genética pode está associada ao aumento da expressão nervosa simpática na obesidade e demais alterações modulares autonômicas. **Procedimento do estudo:** Seu filho terá que participar das avaliações feitas pelo pesquisador. Será feita uma avaliação física onde serão verificadas as medidas de pressão arterial, circunferência abdominal, altura, peso e percentual de gordura. Será também coletado o registro da frequência cardíaca do adolescente durante um período aproximado de 10 minutos para posterior análise da variabilidade. Também será extraído células orais do epitélio bucal através de SWAB. **Desconforto e riscos:** Não há nenhum desconforto ou risco para seu filho (a). **Benefícios esperados:** Os benefícios que a pesquisa irá proporcionar são acerca de poder criar um banco de dados de adolescentes com histórico familiar de hipertensão e diabetes mellitus em São Luís - MA, melhor compreensão no que diz respeito a contribuição da mutação genética para desordens metabólica. **Participação voluntária/retirada do estudo:** A

participação do seu filho não é obrigatória, e a qualquer momento, ele pode se retirar do estudo. Sua recusa ou retirada não acarretará prejuízos à sua assistência, nem a sua relação com os pesquisadores ou com a Instituição.

Acesso aos resultados e esclarecimentos: Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas a identidade do seu filho não será divulgada em nenhum momento, sendo guardado sigilo, onde apenas os pesquisadores envolvidos terão acesso aos dados coletados. Os pesquisadores estarão disponíveis, em todas as etapas da pesquisa, para oferecer a você e seu filho qualquer informação. Caso tenha alguma pergunta a respeito dos seus direitos ou queixas, você poderá entrar em contato com a equipe pesquisadora no Laboratório de Biodinâmica do Exercício na Universidade Federal do Maranhão, Av. dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária do Bacanga, pelo ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFMA pelo telefone (98)3272-8708.

Consentimento Pós-Informação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar da pesquisa, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser.

Assinatura do responsável legal do adolescente

São Luís, ___ de _____ de _____.

Assentimento Pós-Informação

Eu, _____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a a explicação. Por isso, eu concordo em participar da pesquisa, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser.

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

ANEXO B - Documento de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DO HISTÓRICO FAMILIAR DE DIABETES E SUA RESPOSTA BARORREFLEXA.

Pesquisador Responsável: Cristiano Teixeira Mostarda

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50959915.6.0000.5087

Submetido em: 13/11/2015

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Situação da Versão do Projeto: Aprovado

Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_625671

ANEXO C – Carta de submissão do artigo

Bruna Magalhães <brunacruzmagalhaes@gmail.com>

Annals of Nutrition and Metabolism - Manuscript ID 201705006

Annals of Nutrition and Metabolism
<onbehalfof+a.lorenz+karger.com@manuscriptcentral.com>

4 de maio de
2017 18:30

Responder a: a.lorenz@karger.com

Para: brunacruzmagalhaes@gmail.com

Body 04-May-2017

Dear Prof. Magalhães:

Your manuscript entitled "EFFECT OF OBESITY ON SLEEP QUALITY, ANTHROPOMETRIC AND AUTONOMIC PARAMETERS IN ADOLESCENTS" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Annals of Nutrition and Metabolism.

Your manuscript ID is 201705006.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <https://mc.manuscriptcentral.com/anm> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/anm>.

Thank you for submitting your manuscript to Annals of Nutrition and Metabolism.

Sincerely,

Angela Lorenz
Annals of Nutrition and Metabolism Editorial Office
Editor: Prof. Berthold Koletzko
University of Munich

a.lorenz@karger.com

ANEXO D - Artigo Submetido**EFFECT OF OBESITY ON SLEEP QUALITY, ANTHROPOMETRIC AND AUTONOMIC PARAMETERS IN ADOLESCENTS**

MAGALHÃES, Bruna Cruz ^a; DIAS –FILHO, Carlos Alberto Alves^b; SOARES - JUNIOR, Nivaldo de Jesus Soares^c; SILVA - FILHO, Antonio Carlos^d; DIAS, Carlos José^e; OLIVEIRA, Silvana de Figueredo Alencar de ^f; MENEZES, Viviane Menezes e ^g; RODRIGUES, Bruno^h ; MONZANI, Janaina de Oliveira Brito ⁱ; MOSTARDA, Cristiano Teixeira^j;

a. The. Master's degree in Adult and Child Health at the Federal University of Maranhão (UFMA), Head of the Department of Nutrition at the Bacabal School of Education, São Luís - MA, E-mail: brunacmagalhaes@bol.com.br.

b. Master's Degree in Adult and Child Health at the Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís - MA, E-mail: carlosaadias@hotmail.com.

c. Master's Degree in Adult and Child Health at the Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís - MA, E-mail: nivaldosoaresjr@gmail.com.

d. Graduated in Physical Education at the Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís - MA, E-mail: antoniocarlos.j77@gmail.com.

e. Teacher at the Federal University of Maranhão (UFMA) São Luís - MA, E-mail: carlosdias.ef@gmail.com

f. Teacher of Nutrition Department of Bacabal School of Education, Bacabal - MA, E-mail: 1asilvana@bol.com.br

g. Teacher of the Department of Nutrition of the Bacabal School of Education, Bacabal - MA, E-mail: viviane@febac.edu

h. Faculty of Physical Education, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil., E-mail: xxxxxxxxxxxxxxx

i. Teacher at the Federal University of Maranhão (UFMA) São Luís - MA, E-mail: britojno@gmail.com.

j. Teacher at the Federal University of Maranhão (UFMA), São Luís - MA, E-mail: cristiano.mostarda@gmail.com.

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are gaps regarding autonomic nervous system performance in the modulation of heart rate among obese adolescents with cardiovascular cardio-elevation blood pressure, waist circumference, fat percentage and sleep quality among girls and girls. **PURPOSE:** to compare the effects of obesity on sleep quality, the anthropometric and autonomic parameters of boys and girls. **MATERIALS AND METHODS:** This is a cross-sectional study with adolescents aged 11 to 18 years divided into three groups: eutrophic, overweight and obesity, according to BMI / age parameter, in which sleep quality records, waist circumference, fat percentage, blood pressure, sexual maturation and autonomic cardiac function through the spectral analysis of heart rate variability. **RESULTS:** The anthropometric parameters of waist circumference, % fat mass, were significantly higher in the group of obese adolescents compared to the overweight and eutrophic adolescents group. The mean of sleep quality indicators did not indicate sleep disturbances in either group. Sympathetic modulation in LF% was significantly higher in obese than eutrophic. Parasympathetic modulation was significantly in HF% was lower in obese than in eutrophic. There was no difference between groups of eutrophic, overweight and obese girls and boys. **CONCLUSION:** Obese adolescents do not have poor sleep quality; there is no distinction between boys and girls regarding the analyzed variables; however, obesity alone was responsible for negatively influencing anthropometric parameters, as well as impairing the autonomic cardiac modulation of obese adolescents.

1. INTRODUCTION

Obesity is considered a current pandemic, a serious public health problem. In recent years, the number of obese children has increased among 12 to 17 year olds expressed in 8.4% of the population, 17.1% are overweight, 9.6% are hypertensive (1). It is known that obesity in adolescence is associated with risk factors for the development of cardiovascular diseases in adult life (2).

Excess weight when added to increased waist circumference and high fat percentage increase blood pressure, cardiac output, intravascular volume and sympathetic nerve activity (3). This picture of autonomic imbalance reduces the cardioprotective action of the parasympathetic nervous system, considered an important risk factor for cardiovascular diseases (4).

In addition, this clinical state compromises sleep quality (5) and is further aggravated by sleep deprivation and daytime sleepiness (6). There are also studies that point out poor sleep quality as a preponderant factor for cardiac autonomic dysfunction in this public (7, 8).

Therefore, studies on the effect that obesity exerts under the autonomic parameters in this sample should be encouraged. Nonetheless, the most used tool is the analysis of heart rate variability (HRV), which quantifies the autonomic cardiac sympathetic and sympathetic modulation (9).

Studies on the role of obesity in autonomic heart rate modulation in adolescents are of relevance in the public health field, since obesity and autonomic dysfunction are directly correlated to morbidity and early mortality. Also, gaps in the current literature exist related to the autonomic nervous system performance in heart rate modulation among obese adolescents with cardiovascular parameters of elevation of blood pressure, waist circumference and fat percentage. It is also important to note that the autonomic modulation varies with the gender difference (10), few studies make this distinction. Thus, this factor must also be considered.

For this reason, the objective of the present study was to compare the effects of obesity on sleep quality, the anthropometric and autonomic parameters of boys and girls.

2. MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional study that took place between March and April 2016 in public and private schools of the educational network of São Luís-MA, with 212 adolescents. They were divided into three groups: eutrophic, overweight and obesity. The following inclusion criterion was adopted: adolescents of both sexes, aged 11 to 18 years, body mass index (BMI) <score-1: eutrophy; > Z-score +1: overweight; And> z-score +2: obesity, according to the World Health Organization, 2009 reference values. Those with physical disabilities that prevented the measurement and pregnant women were not included.

Recruitment was carried out from 147 schools in the urban and rural areas, from public (municipal, state and federal) and private schools ([11](#)). The sample was stratified by type of school and geographic location. Ten schools were systematically selected, 7 were public and 3 were private, and 8 were located in the urban area. The classes were randomly selected.

All participants, parents and / or guardians were informed in writing through the Free and Informed Consent Form. The protocol of the procedures was approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Maranhão

Sleep quality

To classify sleep quality was applied the Pittsburgh self-administered scale, which assessed the quality of sleep during the last month. It contains 19 questions about sleep components: subjective quality, latency, duration, efficiency, disturbances, use of sleeping pills, and daily dysfunction. Each component has scores ranging from 0 to 3, generating a global score between 0 and 21 with high scores indicating poor sleep quality. The instrument tends to identify two groups: poor sleep and good sleep. The overall score > 5 indicates that the person has poor sleep and severe difficulties in at least two areas or moderate difficulties in more than three areas ([12](#), [13](#)).

Anthropometric Parameters

Body Mass Index: A scale of the brand Filizola® with a capacity of 150 kg and a sensitivity of 0.1 kg, previously calibrated, was used, the volunteer being free of accessories and wearing light clothing to measure body weight. The stature was verified in a Trena EST 23® compact stadiometer, in the millimeter scale with a capacity of 2.10 meters, coupled to the balance, and the evaluated one should be with the eyes fixed in the horizontal plane, barefoot and have the weight equally distributed between the feet, the Arms extended along the body and heels together, touching the vertical rod of the stadiometer (Duarte 2002). With these measures, the Body Mass Index (BMI) was calculated. To classify nutritional status through BMI, obtained from the weight ratio (kg) by the square of the height (m). The BMI classification for adopted age was: > z-score -2 and <z-score +1: eutrophy; > Z-score +1: overweight; And> z-score +2: obesity (14).

Waist circumference: Measurements of waist circumference were made at the border of the iliac crest with inextensible tape measure at the time of expiration (15).

Fat Percentage: The fat percentage was determined with the use of the Maltron® tetrapolar bioimpedance equipment. Such equipment generates a current of 800µA with a frequency of 50kHz. Before this procedure, subjects were instructed to remove all metallic objects and not drink alcoholic beverages and / or caffeine in the previous 24 hours and urinate 30 minutes before the evaluation and did not practice physical activity (16).

Hemodynamic parameters

Blood pressure: The measurements of systolic and diastolic blood pressure (DBP) were performed using the auscultatory method, using an aneroid sphygmomanometer, with cuffs of appropriate size to the circumference of the arms of the adolescents, duly calibrated before Of the beginning of the evaluation period the blood pressure measurement was taken three times (17).

Cardiac Autonomic Parameters

The heart rate variability (HRV) method, which consists of the analysis of different parameters based on the time variation between successive heartbeats, was used to track autonomic cardiac function. It has been used to quantify autonomic cardiac sympathetic and sympathetic cardiac modulation (9). To track cardiac autonomic function variability was recorded with a 12-lead electrocardiogram of WinCardio 6.1.1 ® and the 600Hz Electrocardiogram (Micromed Biotechnology Ltd) signal in the supine position for 10 minutes at rest with frequency Spontaneous and normal breathing (between 9 and 22 breaths per minute). The indices were evaluated using Kubios HRV Analysis software version 2.0 (The Biomedical Signal and Medical Imaging Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland).

Frequency indices obtained by the HRV spectral analysis technique were used in the analysis of the Heart Rate Variability (HRV). Stationary periods of the tachogram, with at least 5 minutes, were decomposed in the low and high frequency bands (LF and HF, respectively), which represent the sympathetic and vagal modulations, respectively, and the LF / HF ratio. The bands of interest were: VLF (0-0.04 Hz), LF (0.04-0.4 Hz) and HF (0.15-0.4 Hz). (18).

Sexual maturation

For a self - classification of sexual maturation were adopted the criteria proposed by (19), considering the development of breasts for girls, genital organ for boys and hair for both. The development of organs consists of 5 stages: stage 1, represents the pre-pubertal state; Stage 2, indicates the beginning of maturational development; Stages 3 and 4, indicate continuity not maturational process and stage 5, adult mature status indicator.

Statistical analysis

Statistica software version 12.0® was used. Data were expressed as mean \pm standard deviation. Data were expressed as mean \pm standard error. To compare the groups, ANOVA with Tukey post - hoc test was used. The level of significance was set at 5%.

Ethical aspects

After receiving information about the research objectives, the protocol and the procedures to be carried out, as well as the risks and benefits of participating in the study, the legal heads and directors of the educational institution were handed out printed information sheets and requested to be signed by Free and Informed Consent Form. From the chosen institutions the authorization of the directors was obtained and adequate forms of approach of the adolescents were established so as not to compromise the progress and routine of the school activities.

Ethical aspects were respected in accordance with CNS Resolution 466 of December 12, 2012 and Resolution CNS 441 of May 12, 2011. The research project was submitted to the Research Ethics Committee of UFMA and approved under protocol Number 1378142.

3. RESULTS

A total of 222 adolescents (106 eutrophic, 63 overweight and 53 obese obese) presented inclusion criteria, only 212 (102 eutrophic, 60 overweight and 50 obese obese), and participated in the study. During the data collection, 10 subjects were excluded from the study: 4 adolescents became pregnant, 3 migrated to another school, 1 died and 2 gave up evaluations.

Table 1 characterizes the sample expressing the means of the cardiovascular indicators.

The results of the comparison of anthropometric and sleep quality parameters are shown in Table 2.

The anthropometric parameters of waist circumference and fat percentage were significantly higher in the group of obese adolescents compared to the overweight and eutrophic adolescents group. The mean of sleep quality indicators did not indicate sleep disturbances in either group.

The results of the comparison of the autonomic parameters are shown in table 3.

Although heart rate was significantly higher in healthy adolescents, the sympathetic activity in LF% was significantly higher in obese than eutrophic. The parasympathetic activity was significantly in HF% 52.21 was lower in obese than in eutrophic.

The results of the comparison of sleep quality and anthropometric parameters are shown in table 4.

The results of the comparison of sleep quality and anthropometric parameters are shown in table 5.

4. DISCUSSION

The objective of this study was to compare the effects of obesity on sleep quality, anthropometric and autonomic parameters in adolescents. The main finding of this study shows that obese adolescent have impaired autonomic modulation, regardless of sleep quality. Our data shows, sleep quality index values were similar Knuston and colleagues highlight the association between short duration of sleep (usually <6 hours per night) with increased body mass index or obesity (20). Experimental sleep deprivation studies demonstrate an autonomic imbalance indicative of decreased parasympathetic activity and / or increased sympathetic activity due to poor sleep quality (21-24)

Furthermore, increased weight, waist circumference and fat percentage have been considered a major cardiovascular risk, since they are associated with increased sympathetic nerve activity and reduced parasympathetic activity. The greater waist circumference was related to the lower parasympathetic modulation presented, consequently, a greater autonomic cardiac dysfunction (25). The increase in weight and percentage of fat can also compromise the modulating function of the autonomic nervous system (26-31).

It is worth considering that obese adolescents have sympathovagal imbalance, particularly at night, compared with non-obese adolescents(32). The socioeconomic level is considered an important factor for the understanding of sleep in adolescents(33), young people with low family income are at greater risk of developing sleep disorders(34), in contrast young people with The higher socioeconomic level tends to decrease sleep duration (35). Sleeping difficulty has not been frequent among afrodescendants. This may explain why we did not find

indices of poor sleep quality in this study, since our sample was made up of Afro-descendant adolescents from different economic classes.

Another variable in which obesity did not influence were blood pressure levels. The activity of the sympathetic nervous system, independent of adiposity influencing blood pressure elevation, changes the state of hypertension and systolic blood pressure (SBP) adolescents(36). Obese youngsters with paternal history of hypertension had significantly higher heart rate, diastolic blood pressure, LF, LF / HF ratio and reduced total power, HF, SDNN, RMSSD compared to the other groups with normal BMI (37).

In our study, obesity did not change blood pressure levels and interestingly, eutrophic adolescents had a higher heart rate than obese and overweight adolescents. It is known that the behavior of the heart rate reflects the sympathetic hyperactivity, as well as the decrease of the parasympathetic activity (32). This may be justified by the fact that the eutrophic group have a lower parasympathetic modulation, expressed by RMSSD.

In the analysis of heart rate variability in the frequency domain, the sympathetic modulation expressed in LF (ms^2) and LF (%) was higher in the group of obese adolescents, as well as the reduction of the parasympathetic modulation of HF (%). Obese adolescents have higher LF values, compared to non-obese ones (38). This happens because obesity in young people is associated with increased sympathetic tone and reduction of vagal tone (39).

There was no significant difference in sleep quality, anthropometry and in the heart rate variability between eutrophic and overweight boys and girls, although HF (ms^2) was higher in girls than in boys and LF / HF ratio Was lower in girls than in boys. The best HRV in girls compared to boys can be explained due to the difference in their hormonal profile. Testosterone increases sympathetic activity and estrogen decreases sympathetic activity(40, 41). We hypothesize that the lack of significant difference between girls and boys in our study may be due to the optimal levels of sex hormones in this age group.

To better understand the difference of results between the methods used for HRV analysis, it is important to stress that the significant relationship between autonomic modulation and body mass index is not clear (42). One possible explanation is that body mass index does not have the capacity to precisely quantify body fat, which in turn consists of fat cells responsible for

secreting various adipokines, among them leptin, which is responsible for activating the neural pathways Which increase the activity of the sympathetic nervous system ([43](#), [44](#)).

That is, the distribution of fat and amount of adipose tissue needs to be considered for a better analysis of the influence of obesity under the autonomic parameters, an example of densitometry with dual energy X-ray emission. This indicates two limitations of this study: double beam absorptometry was not used to analyze body composition and blood collection was not performed, which would allow the determination of inflammatory markers, hormones and adipokines, allowing the understanding of the mechanisms involved in the results found.

With the worldwide increase in cardiovascular morbidity and mortality, an early detection of risk of risk in the life of a serious person to provide a disease. The HRV test may play an important role in the detection of autonomic cardiovascular disorder. However, to be used clinically, other important factors that may influence a HRV such as sex, sound quality and body mass index (BMI) should be considered. As far as they know, there is a paucity of data that refers to three factors simultaneously in adolescents. Thus, our study appears to be the first to investigate all three factors with a variability of heart rate in adolescents.

These results warn of a need for actions that seek an early action and avoid the evolution to the cardiovascular complication, since an important reduce the components high frequency in the analysis of HRV and increase the components of the low frequency of young people with obesity suggests early impairment of the cardioprotective action of the parasympathetic nervous system in these individuals.

5. CONCLUSION

Thus, we conclude that obesity alone was responsible for negatively influencing anthropometric parameters in the study population, as well as impairing the autonomic cardiac modulation of obese adolescents.

ACKNOWLEDGEMENT

To the participants of the research, to teacher Cristiano Teixeira Mostarda, to the members of the Laboratory of Cardiovascular Adaptations in Response to the Exercise , the Faculty of Education of Bacabal and the Federal University of Maranhão, the FAPEMA and the CNPQ.

REFERENCES

1. Bloch KV, Cardoso MA, Sichieri R. Estudo dos Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA): resultados e potencialidade. *Revista de Saúde Pública*. 2016;50(suppl. 1):2.
2. Cardiology TFotESo. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *circulation*. 1996;93:1043-65.
3. Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *International journal of obesity*. 2004;28(1):27-33.
4. Paschoal MA, Trevizan PF, Scodeler NF. Variabilidade da frequência cardíaca, lípidos e capacidade física de crianças obesas e não-obesas. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):239-46.
5. Matthews KA, Pantesco EJ. Sleep characteristics and cardiovascular risk in children and adolescents: an enumerative review. *Sleep medicine*. 2016;18:36-49.
6. Turco GF, Reimão R, Rossini S, ANTONIO M, BARROS R, ANTONIO A. Distúrbios do sono e qualidade de vida em crianças e adolescentes obesos—revisão bibliográfica. *Neurobiologia*. 2011;74(2):171-80.
7. Tobaldini E, Costantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, Nobili L, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2017;74:321-9.
8. Shamsuzzaman AS, Somers VK, Knilans TK, Ackerman MJ, Wang Y, Amin RS. Obstructive sleep apnea in patients with congenital long QT syndrome: implications for increased risk of sudden cardiac death. 2015.
9. Force T. Heart rate variability standards of measurement, physiologic interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;97(5):1043-65.
10. Moodithaya S, Avadhany ST. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. *Journal of aging research*. 2011;2012.
11. Cidades IP. IBGE. 2014. Available in: Accessed in. 2015;14.
12. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
13. Barroso R, Silva-Filho AC, Dias CJ, Soares Jr N, Mostarda A, Azoubel LA, et al. Effect of exercise training in heart rate variability, anxiety, depression, and sleep quality in kidney recipients: A preliminary study. *Journal of Health Psychology*. 2016:1359105316676329.
14. Health WHONf. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development: World Health Organization; 2009.
15. Initiative NOE, Heart N, Lung, Institute B, Obesity NAAftSo, Identification EPot, et al. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
16. Deurenberg P, Kooy K, Leenen R. Differences in body impedance when measured with different instruments. *European journal of clinical nutrition*. 1989.
17. Silva MAMd, Rivera IR, Souza MGBd, Carvalho ACdC. Medida da pressão arterial em crianças e adolescentes: recomendações das diretrizes de hipertensão arterial e prática médica atual. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(4):491-5.
18. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *circulation*. 1997;95(6):1441-8.
19. Tanner J. Growth at adolescence: with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
20. Knutson KL. Does inadequate sleep play a role in vulnerability to obesity? *American Journal of Human Biology*. 2012;24(3):361-71.

21. Beebe DW, Lewin D, Zeller M, McCabe M, MacLeod K, Daniels SR, et al. Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32(1):69-79.
22. Jarrin DC, McGrath JJ, Drake CL. Beyond sleep duration: distinct sleep dimensions are associated with obesity in children and adolescents. *International journal of obesity*. 2013;37(4):552-8.
23. Hakim F, Gozal D, Gozal LK. Sympathetic and catecholaminergic alterations in sleep apnea with particular emphasis on children. *Frontiers in neurology*. 2012;3:7.
24. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, de Souza SBPC, Irigoyen MC, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *Journal of Applied Physiology*. 2012;113(2):232-6.
25. Farah BQ, Prado WLD, Tenório TRdS, Ritti-Dias RM. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(3):285-90.
26. MIRANDA J, DIAS L, MOSTARDA C, ANGELIS K, JUNIOR A, WICHI R. Q; et al. Efeito do Treinamento de Força nas Variáveis Cardiovasculares em Adolescentes com Sobrepeso. *Rev Bras Med Esporte, São Paulo*. 2014;20(2):125-30.
27. Chalmers L, Kaskel FJ, Bamgbola O. The role of obesity and its bioclinical correlates in the progression of chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2006;13(4):352-64.
28. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54546.
29. Qi Z, Ding S. Obesity-associated sympathetic overactivity in children and adolescents: the role of catecholamine resistance in lipid metabolism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016;29(2):113-25.
30. Franco RL, Privett SH, Bowen MK, Acevedo EO, Arrowood JA, Wickham EP, et al. Sympathetic Activity Assessed during Exercise Recovery in Young Obese Females. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(2):378-83. e1.
31. Herzog D, Eser P, Radtke T, Wenger A, Rusterholz T, Wilhelm M, et al. Relation of Heart Rate and its Variability during Sleep with Age, Physical Activity, and Body Composition in Young Children. *Frontiers in physiology*. 2017;8.
32. Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, Kelly AS, Dengel DR. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. *Obesity*. 2007;15(5):1164-71.
33. Felden ÉPG, Leite CR, Rebelatto CF, Andrade RD, Beltrame TS. Sono em adolescentes de diferentes níveis socioeconômicos: revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*. 2015;33(4):467-73.
34. Roberts RE, Roberts CR, Chan W. Ethnic differences in symptoms of insomnia among adolescents. *SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER-*. 2006;29(3):359.
35. Bernardo MPSTL, Pereira ÉF, Louzada FM, D'Almeida V. Sleep duration in adolescents of different socioeconomic status. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2009;58(4):231-7.
36. Ryder JR, O'Connell M, Bosch TA, Chow L, Rudser KD, Dengel DR, et al. Impaired cardiac autonomic nervous system function is associated with pediatric hypertension independent of adiposity. *Pediatric research*. 2015.
37. Johncy SS, Karthik CS, Bondade SY, Jayalakshmi MK. Altered cardiovascular autonomic function in young normotensive offspring of hypertensive parents—Is obesity an additional risk factor? *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2015;26(6):531-7.
38. Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, Vito B, Rabbone I, et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obesity research*. 2003;11(4):541-8.
39. Riva P, Martini G, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Chiandussi L, et al. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clinical and experimental hypertension*. 2001;23(1-2):57-67.

40. Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *circulation*. 2000;101(8):862-8.
41. Sverrisdottir YB, Mogren T, Kataoka J, Janson PO, Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(3):E576-E81.
42. Koenig J, Jarczok M, Warth M, Ellis R, Bach C, Hillecke T, et al. Body mass index is related to autonomic nervous system activity as measured by heart rate variability—a replication using short term measurements. *The journal of nutrition, health & aging*. 2014:1-3.
43. Brydon L, O'donnell K, Wright CE, Wawrzyniak AJ, Wardle J, Steptoe A. Circulating Leptin and Stress-induced Cardiovascular Activity in Humans. *Obesity*. 2008;16(12):2642-7.
44. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41(5):1072-9.

Table 1. Mean values and standard deviations of anthropometric and hemodynamic indicators of adolescents.

Variables	Mean ± Standard deviation
Age (years)	15.6 ± 1.9
Systolic arterial pressure (mmHg)	113.1 ± 12.0
Diastolic arterial pressure (mmHg)	66.1 ± 8.0
Heart rate (bpm)	78.2 ± 13.4
Weight (kg)	55.7 ± 10.8
Height (m)	162.9 ± 9.0
Waist circumference (cm)	70.75 ± 7.89
Body fat (%)	20.1 ± 6.1
z-escore	0.07 ± 1.1

Table 2. Comparison of anthropometric and sleep quality parameters of eutrophic, overweight and obese adolescents.

Variable	EUTROPHIC (n= 102)	OVERWEIGHT (n=60)	OBESITY (n=50)
Age (years)	15.17 ± 0.19	15.96 ± 0.25*	16.06 ± 0.27*
Weight (kg)	52.7± 2.3	59.4± 3.1*	61.1 ± 2.3*
Height (cm)	161.2±4.8	162.3±5.6	161.8±4.3
WC (cm)	66.68 ± 0.64	72.11 ± 0.83*	77.67 ± 0.91*†
BF (%)	21.61 ± 0.89	26.45 ± 1.16*	33.14 ± 1.27*†
z-escore	-0,35 ± 0.75	1.03 ± 0.73*	2.21 ± 0.21*†
PSQI	1.94 ± 0.13	2.03 ± 0.17	1.61 ± 0.19
Pubertal stage	2.67±0.07	2.74 ± 0.06	2.60±0.09

* p <0.05 Tukey post-hoc test vs. Eutrophic; † *idem* vs. Overweight. WC - Waist circumference; BF (%) – Percentage of fat mass.

Table 3. Comparison of the autonomic parameters of eutrophic adolescents, overweight and obese.

Variable	EUTROPHIC (n= 102)	OVERWEIGHT (n=60)	OBESITY (n=50)
SAP (mmHg)	112.07 ± 1.18	113.07 ± 1.54	115.45 ± 1.69
DAP (mmHg)	65.45 ± 0.79	65.45 ± 1.03	67.93 ± 1.13
HR (bpm)	81.04 ± 1.41	75. 59 ± 1.44*	74.77 ± 1.83*
SDNN (ms)	54.02 ± 2.78	53.20 ± 3.62	63.03 ± 3.97
RMSSD (ms)	48.32 ± 2.98	52.46 ± 3.89	63.62 ± 4.26*
LF (ms ²)	747.10 ± 60.74	678 ± 79.20	959.18 ± 86.76 [†]
LF (n.u)	42.44 ± 1.51	44.98 ± 1.96	47.98 ± 2.15*
HF (ms ²)	1154.71 ± 98.71	990.66 ± 128.71	1347 ± 140.99
HF (n.u)	57.55 ± 1.51	55.01 ± 1.96	52.21 ± 2.15*
LF/HF	0.86 ± 0.07	1.06 ± 0.09	1.10 ± 0.10

* p <0.05 Tukey post-hoc test vs. Eutrophic; † *idem* vs. Overweight. SAP - Systolic arterial pressure ; SAD- Diastolic arterial pressure; HR - Heart rate; SDNN (ms) – Standart Deviation of all normal NN interval; RMSSD (ms) – Root Mean of square successive NN interval difference; LF – Low Frequency ; HF – High Frequency ; LF/HF – index Low Frequency and High Frequency.

Table 4. Comparison of sleep quality and anthropometric parameters of eutrophic, overweight and obese boys and girls.

Variables	EUTROPHIC (n= 102)		OVERWEIGHT (n=60)		OBESITY (n=50)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Femele
Age (years)	14.75 ± 0.31	15.41 ± 0.23	15.31 ± 0.40	16.34 ± 0.30	15.14 ± 0.51	16.41 ± 0.31
Weight (kg)	161.2±3.23	159.4±2.12	160.4±4.1	162.3±3.6	160.2±2.6	161.5±3.4
Height (cm)	51.6±4.6	54.4±3.2	59.7±6.8	59.9±7.4	61.5±5.8	62.9±6.3
WC (cm)	67.88 ± 1.06	66.00 ± 0.80	74.28 ± 1.37	70.85 ± 1.04	78.30 ± 1.72	77.43 ± 1.07
BF (%)	16.54 ± 1.40	24.49 ± 1.05	23.40 ± 1.81	28.21 ± 1.38	30.46 ± 2.27	34.18 ± 1.42
z-escore	-0.02 ± 0.25	0.18 ± 0.18	1.46 ± 0.32	1.54 ± 0.24	2.18 ± 0.40	2.59 ± 0.25
PSQI	2.35 ± 0.22	1.70 ± 0.16	2.27 ± 0.28	1.89 ± 0.21	1.42 ± 0.35	1.68 ± 0.22

WC - Waist circumference; BF (%) – Percentage of fat mass.

Table 5. Comparison of the autonomic parameters of eutrophic boys and girls, with overweight and obesity.

Variables	EUTROPHIC (n= 102)		OVERWEIGHT (n=60)		OBESITY (n=50)	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
SAP (mmHg)	117.22 ± 1.82	109.13 ± 1.37	118.63 ± 2.36	109.85 ± 1.80	125.71 ± 2.96	111.45 ± 1.85
DAP (mmHg)	66.24 ± 1.32	65.00 ± 0.99	63.40 ± 1.71	66.64 ± 1.30	67.00 ± 2.15	68.29 ± 1.34
HR (bpm)	79.75 ± 2.11	81.77 ± 1.59	69.10 ± 2.74	79.35 ± 2.09	70.21 ± 3.44	76.54 ± 2.14
SDNN (ms)	63.31 ± 4.57	48.73 ± 3.45	52.78 ± 5.93	53.45 ± 4.51	58.24 ± 7.44	64.89 ± 4.64
RMSSD (ms)	52.70 ± 4.97	45.82 ± 3.75	55.41 ± 6.45	50.76 ± 4.91	61.70 ± 8.09	64.36 ± 5.04
LF (ms ²)	578.48 ± 100.30	843.09 ± 75.67	683.13 ± 130.07	675.68 ± 98.97	1090.28 ± 163.05	908.19 ± 101.68
LF (n.u)	41.24 ± 2.50	43.11 ± 1.89	47.96 ± 3.25	43.25 ± 2.47	51.78 ± 4.07	46.22 ± 2.54
HF (ms ²)	1145 ± 136.2	1164 ± 115.4	992.8 ± 141.0	1059 ± 158.2	1508 ± 247.4	2235 ± 783.4
HF (n.u)	56.88 ± 2.93	55.82 ± 1.77	51.82 ± 4.08	55.84 ± 2.67	51.98 ± 4.70	54.27 ± 2.44
LF/HF	0.87 ± 0.12	0.86 ± 0.09	1.37 ± 0.16	0.89 ± 0.12	1.33 ± 0.20	1.01 ± 0.12

SAP - Systolic arterial pressure ; SAD- Diastolic arterial pressure; HR - Heart rate; SDNN (ms) – Standart Deviation of all normal NN interval; RMSSD (ms) – Root Mean of square sucessive NN interval difference; LF – Low Frequency ; HF – High Frequency ; LF/HF – index Low Frequency and High Frequency.