



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



ASSOCIAÇÃO ENTRE FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA, INFLAMAÇÃO E
ESTRESSE OXIDATIVO, EM ADOLESCENTES OBESOS APÓS TRATAMENTO
MULTIDISCIPLINAR

NATHALLIE DE FREITAS CEZÁRIO

UBERLÂNDIA - MG

MARÇO/ 2014

Nathallie de Freitas Cezário

Associação Entre Função Autonômica Cardíaca, Inflamação e Estresse Oxidativo, em Adolescentes
Obesos Após Tratamento Multidisciplinar

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Uberlândia – MG

Março/2014

Nathallie de Freitas Cezário

Associação Entre Função Autonômica Cardíaca, Inflamação e Estresse Oxidativo, em
Adolescentes Obesos Após Tratamento Multidisciplinar

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como parte das exigências para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia, 22 de março de 2014.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Octávio Barbosa Neto

Departamento de Ciências do Esporte/ Instituto de Ciências da Saúde

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Profa. Dra. Nadia Carla Cheick

Faculdade de Educação Física

Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

C425a Cezário, Nathallie de Freitas, 1988-
2014 Associação entre função autonômica cardíaca, inflamação e estresse
 oxidativo, em adolescentes obesos após tratamento multidisciplinar /
 Nathallie de Freitas Cezário. -- 2014.
 43 p. : il.

 Orientador: Elmiro Santos Resende.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Inclui bibliografia.

 1. Ciências médicas - Teses. 2. Obesidade na adolescência –Teses. 3.
 Stress oxidativo – Teses. I. Resende, Elmiro Santos. II. Universidade
 Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 III. Título

CDU: 61|

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais Lucília e Inácio, as minhas irmãs Agdellayne e Thaislayne, pelo companheirismo e amor de sempre, e a minha querida sobrinha Júlia por fazer meus dias mais alegres. Amo vocês.

Ao professor e orientador Dr. Elmiro Santos Resende, pela credibilidade que me foi dada, pelos ensinamentos e orientações, essenciais para a conclusão dessa etapa e para o meu crescimento científico, profissional e pessoal.

A professora Dra. Nádia Carla Cheik, pelo apoio nos diversos momentos dessa etapa e de outras já concluídas, pelas orientações, por contribuir bastante na elaboração, execução e finalização desse trabalho, e principalmente por acreditar em meu potencial.

Ao professor Dr. Marcos Luiz Ferreira, por contribuir na realização deste trabalho, e pelas oportunidades e vivências no meio científico, que me fizeram mais crítica e ativa em busca do desenvolvimento dos conhecimentos científicos.

Ao professor Dr. Guilherme Gularte de Agostini, pelo companheirismo, pelo incentivo, apoio e orientações. Além de me proporcionar momentos divertidos com a prática do rapel, que foram essenciais.

Ao professor Me. João Elias Dias Nunes, pelo apoio, orientações, parcerias e por contribuir de maneira decisória na concretização deste trabalho.

Agradecimentos

Aos professores Elmiro Santos Resende, Nádia Carla Cheik, Marcos Luiz Ferreira Neto, Guilherme Gularte de Agostini e João Elias Dias Nunes, pela paciência, orientações, e contribuições na minha formação acadêmica e profissional. Minha gratidão, admiração e respeito.

Ao meu amigo, companheiro e namorado Gabriel, você foi muito importante na concretização dessa etapa. Muito obrigada pelo apoio, compreensão e incentivos nos momentos complicados, pelo carinho de sempre e por me fazer feliz.

As minhas amigas e amigos, Janaina, Zulmária, Maria Carolina, Dayana, Rodney, Leandro, Erickson, pela amizade, apoio, conselhos, troca de conhecimentos e auxílio na construção dessa dissertação. Da “EDUCA” pra vida inteira.

Aos meus amigos da Residência Multiprofissional UFU, Daniela, Leandro e Hugo, pela amizade, companheirismo, apoio e principalmente pela união, que nos fez forte pra vencer muitos desafios na Residência Multiprofissional. “Somos mais fortes do que imaginamos”.

Aos profissionais e amigos do Hospital de Clínicas de Uberlândia, Andréa e Inri, obrigada pelo carinho e ensinamentos.

A equipe Fit House, Eduardo Haddad, Carla, Gabriel, Heitor, Carlinho e Moacir, pela amizade, companheirismo, troca de conhecimentos, treinos, momentos de descontração e compreensão das minhas ausências. Agradeço principalmente, a Carla e o Eduardo, pela oportunidade em trabalhar na Fit House, e por acreditarem no meu potencial e profissionalismo.

Aos amigos e executores do projeto Tratamento Multidisciplinar do Adolescente Obeso, Nádia, João Elias, Heitor, Zulmária, Bruno, Renata, Sandra, Ana Maria, e todos os estagiários, vocês foram fundamentais para execução e concretização deste trabalho. Obrigada por acreditarem e dedicarem ao projeto.

Aos adolescentes voluntários, por participarem e acreditarem em nosso trabalho. Sem vocês não seria possível a execução desse projeto.

A Universidade Federal de Uberlândia (UFU), principalmente ao Instituto de Genética e Bioquímica (INGEB), pela dosagem de fatores inflamatórios e estresse oxidativo; ao Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM), pelo empréstimo do aparelho e sistema PowerLab; ao Hospital de Clínicas UFU, por disponibilizar profissionais e apoio clínico na avaliação dos adolescentes; e a Faculdade de Educação Física (FAEFI), por disponibilizar espaço e estrutura para o tratamento multidisciplinar.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo apoio financeiro.

A todas as pessoas que, de alguma maneira, participaram da realização deste trabalho, a todos vocês meu muito obrigado.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita.”
Mahatma Gandhi

Resumo

Fundamento: A obesidade é uma condição patológica que acarreta diversas disfunções, entre elas alterações no comportamento autonômico cardíaco, no perfil inflamatório e estresse oxidativo tendo associação com morbidade e mortalidade, configurando atualmente como um dos principais problemas de saúde pública mundial.

Objetivo: avaliar os efeitos do tratamento multidisciplinar sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a correlação desta variável com marcadores inflamatórios e estresse oxidativo em adolescentes obesos.

Métodos: Foram avaliados 55 adolescentes obesos, com idade entre 15 e 19 anos, divididos em dois grupos: tratamento (GT) e controle (GC). Os voluntários foram submetidos a 6 meses de tratamento multiprofissional, que incluía treinamento físico, educação nutricional, acompanhamento médico e psicológico. Foram realizadas antropométricas (massa corporal, IMC e CA), modulação autonômica da frequência cardíaca, por meio da VFC, pelos índices de domínio do tempo (média RR, SDNN, rMSSD, pNN50), marcadores inflamatórios pela adiponectina e PCR, e estresse oxidativo por meio da CAT, da SOD e do TBARS.

Resultados: adolescentes obesos submetidos a tratamento multidisciplinar, incluindo acompanhamento clínico, intervenção nutricional, psicológica e treinamento físico, têm redução de massa corporal (MC), IMC e CA. Na avaliação do domínio do tempo da VFC não houve alterações significativas. Com relação ao perfil inflamatório percebeu-se que houve redução percentual de 22,52% da PCR, e a concentração de adiponectina no GT teve aumento significativo (260,23%). Na avaliação do estresse oxidativo observou-se que a concentração de TBARS reduziu 41,77% no GT e aumentou 197,93% no GC. Com relação às enzimas antioxidantes, CAT e SOD, não foi notada nenhuma modificação estatisticamente significativa.

Conclusões: O tratamento multidisciplinar beneficiou os adolescentes obesos na redução de medidas antropométricas, com melhoria do perfil anti-inflamatório, mas sem alterações estatisticamente significativas para VFC e estresse oxidativo.

Abstract

Background: Obesity is a pathological condition that causes various disorders, including changes in the cardiac autonomic behavior in inflammatory status and oxidative stress have association with morbidity and mortality, setting currently a major global public health problems.

Objective: evaluate the effects of multidisciplinary therapy on heart rate variability (HRV) and the correlation of this variable with inflammatory markers and oxidative stress in obese adolescents.

Methods: 55 obese adolescents aged between 15 and 19 years, divided into two groups, treatment (GT) and control (CG), were evaluated. The volunteers underwent 6 months of multidisciplinary treatment including physical training, nutrition education, medical and psychological support. Were evaluated: anthropometric measurements (body weight, BMI and WC), autonomic modulation of heart rate through the HRV indices in the time domain (mean RR, SDNN RMSSD, pNN50), inflammatory markers by adiponectin and CRP, and oxidative stress by means of CAT, SOD and TBARS.

Results: Obese adolescents undergoing multidisciplinary treatment, including clinical monitoring, nutritional intervention, psychological and physical training have reduced MC, BMI and WC. In the evaluation of time domain HRV were not significantly affected. Regarding the inflammatory profile was noticed that there was a percentage reduction of 22.52% in CRP, and adiponectin concentration in the TG increased significantly (260.23%). The evaluation of oxidative stress observed that the concentration of TBARS decreased 41.77% in the GT and increased 197.93% in the GC. Regarding the antioxidant enzymes, SOD and CAT, was not noticed any statistically significant change.

Conclusions: The multidisciplinary treatment benefited obese adolescents in reducing anthropometric measurements, with improvement profile anti-inflammatory, but no statistically significant changes in HRV and oxidative stress.

Lista de Ilustrações

Figura 1: Fluxograma da metodologia utilizada.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Antropometria intragrupo pré e pós período de tratamento.

Tabela 2: Comparação da antropometria intergrupo.

Tabela 3: Variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo intragrupo, pré e pós período de tratamento.

Tabela 4: Comparação da variabilidade da frequência Cardíaca no domínio do tempo intergrupo.

Tabela 5: Perfil inflamatório, pré e pós período de tratamento.

Tabela 6: Comparação do perfil inflamatório intergrupo.

Tabela 7: Estresse oxidativo, pré e pós período de tratamento.

Tabela 8: Comparação do estresse oxidativo intergrupo.

Tabela 9: Correlação de Pearson da variabilidade da frequência cardíaca com inflamação e estresse oxidativo.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADIPOR1: Receptor 1 de adiponectina

ADIPOR2: Receptor 2 de adiponectina

CA: Circunferência abdominal

CAT: Catalase

CDC: *Center for Diseases Control*

DCV: Doenças cardiovasculares

EROs: Espécies reativas de oxigênio

FC: Frequência cardíaca

GC: Grupo controle

GPx: Glutathione peroxidase

GT: Grupo tratamento

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Massa Corpórea

MC: Massa corporal

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Proteína C Reativa

pNN50: percentual de intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50ms

POF: Pesquisa de Orçamentos Familiares

RMs: Repetições máximas

rMSSD: Desvio padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

RNA-m: RNA mensageiro

SDNN: Desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais

SNA: Sistema nervoso autônomo

SNA: Sistema nervoso autônomo

SOD: Superóxido Dismutase

TBARS: Ácido tiobarbitúrico

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

VAM: Velocidade aeróbia máxima

VFC: Variabilidade da frequência cardíaca

Δ : Delta

Sumário

Resumo.....	9
Abstract	10
Lista de Ilustrações.....	11
Lista de Tabelas	12
Lista de Abreviaturas e Siglas.....	13
Introdução	16
Justificativa	23
Objetivos	23
Resultados	27
Discussão	31
Conclusão.....	35
Referências Bibliográficas	36

Introdução

A obesidade é definida como excesso de tecido adiposo, que foi considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença no ano de 1985. A obesidade ocasiona prejuízos à saúde dos indivíduos, tais como dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor, além de aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento de outras doenças crônicas degenerativas, acarretando diminuição da qualidade de vida (PINHEIRO *et al.* 2004; WEISS & KAUFMAN, 2008).

Na obesidade há aumento do tecido adiposo, o qual funciona com um órgão que secreta adipocinas, que promovem grande impacto em diversas funções corporais, como no controle da ingestão alimentar e no balanço energético, no sistema imune, na sensibilidade à insulina, na angiogênese, na pressão arterial, no metabolismo lipídico e na homeostase corporal, condições estas que estão correlacionadas com adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (WAJCHENBERG, 2000; PRADO *et al.* 2009).

Macrófagos ativados no tecido adiposo de obesos secretam espécies reativas de oxigênio (EROs), assim como resposta celular às citocinas próinflamatórias pode induzir mudanças no estado redox, sugerindo que a inflamação pode ser uma fonte de aumento do desbalanço redox no tecido adiposo. Um desbalanço redox em favor dos agentes pró-oxidantes pode desencadear a expressão de citocinas próinflamatórias, estabelecendo dessa forma um “circulo vicioso”, no qual o aumento das EROs leva à maior produção de citocinas próinflamatórias, que, por sua vez, aumentadas elevam ainda mais a produção de EROs (RUDICH *et al.*, 2007).

Pessoas obesas tendem a ter baixa atividade parassimpática, a qual é um fator de risco independente para doença arterial coronariana, assim como é um fator predisponente para arritmia e morte súbita em obesos (LAEDERACH-HOFMANN; MUSSGAY & RUDDER, 2000; CAMBRI, 2008). Pesquisas têm demonstrado que crianças obesas já apresentam alterações no comportamento do sistema nervoso autônomo (SNA), com redução da atividade parassimpática (SOUZA *et al.* 2013), no entanto estudos avaliando SNA em adolescentes ainda são escassos e inconclusivos.

Obesidade

A obesidade não é uma desordem singular, e sim um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas que em última análise resultam no fenótipo de obesidade. A ocorrência da

obesidade nos indivíduos se deve por diversos fatores, entre eles aspectos bioquímicos, dietéticos, genéticos, psicológicos, fisiológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais (FRANCISCHI *et al.* 2000; SABIA *et al.* 2004).

A prevalência da obesidade está aumentando cada vez mais, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, sendo um dos mais sérios desafios de saúde pública do século XXI (CRETIKOS *et al.* 2008; SOLTANI *et al.* 2013), visto que o aumento da obesidade está intimamente associado com aumento de problemas de saúde como diabetes do tipo 2, doenças cardiovasculares, esteatose hepática não alcoólica, câncer, problemas respiratórios e musculoesqueléticos (HOTAMISLIGIL, 2006; GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2011).

No Brasil, estudos comprovam que a transição nos padrões nutricionais relaciona-se com mudanças demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas ao longo do tempo, as quais estão refletindo na diminuição progressiva da desnutrição e no aumento da obesidade (FRANCISCHI *et al.* 2000). A Pesquisa de Orçamento Familiares (POF) 2008-2009 (IBGE, 2010) demonstra que 50,1% dos homens e 48% das mulheres apresentam sobrepeso, sendo que 12,4% dos homens e 8% das mulheres são obesas, implicando em problema de saúde pública. A prevalência de excesso de peso na população brasileira de adolescentes de 10 a 19 anos passou de 3,7% em 1974-1975 para 21,7% em 2008-2009 para meninos, e de 7,6% 1974-1975 para 19,4% em 2008-2009 para meninas (POF 2008-2009). Números estes alarmantes, que retratam o crescente índice de obesidade no Brasil. Estratégias para o combate do excesso de peso na adolescência são necessárias, visto que a obesidade em adolescentes tem consequências adversas sobre a morbidade e a mortalidade (REILLY & KELLY, 2011).

Inflamação na Obesidade

A adiposidade é um importante fator de risco para inflamação de baixo grau, a qual é considerada como parcialmente responsável pelo excesso de risco no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) em obesos (ENGSTRÖM *et al.*, 2004).

A inflamação ocasionada pelo excesso de tecido adiposo é diferente da inflamação clássica, a qual apresenta sinais de rubor, calor, edema e dor (MEDZHITOV, 2008). A obesidade está relacionada com a inflamação crônica de baixo grau, que é caracterizada pela produção anormal de adipocinas e outros mediadores, e ativação das vias de sinalização inflamatória, comprometendo a homeostase metabólica (HOTAMISLIGIL, 2006; RONTI, LUPATTELLI, MANNARINO, 2006; GREGOR & HOTAMISLIGIL, 2011).

Na obesidade há remodelamento do tecido adiposo, caracterizado por hipertrofia adipocitária, aumento da angiogênese, da infiltração de células imunes e superprodução de matriz extracelular, o que acarreta aumento da produção de adipocinas próinflamatórias, contribuindo no estado de inflamação crônica (SUGANAMI & OGAWA, 2010). A hipertrofia dos adipócitos comprime os vasos sanguíneos do tecido adiposo, impedindo o suprimento adequado de oxigênio no local. Essa hipóxia desencadeia a cascata de reações inflamatórias, estimulando expressão de adipocinas pró-inflamatórias, infiltração de macrófagos e angiogênese (NEELS & OLEFSKY, 2006; WOOD *et al.* 2009; SUGANAMI & OGAWA, 2010).

Adipocinas são proteínas secretadas e sintetizadas pelos adipócitos (TRAYHURN & WOOD, 2004), são altamente diversificadas em relação à estrutura e função fisiológica (PRADO *et al.* 2009). Dentre as várias adipocinas catalogadas, discutiremos a adiponectina, que é uma proteína secretada exclusivamente pelo tecido adiposo, com relação inversamente proporcional ao seu aumento. Está envolvida na resposta inflamatória e regulação do balanço energético, desenvolvendo papel anorexígeno, antiaterogênico e anti-inflamatório (PRADO *et al.* 2009). Seu efeito anti-inflamatório reduz a produção e a atividade de TNF- α e IL-6 (FANTUZZI, 2005).

A adiponectina tem um amplo espectro de efeitos metabólicos e anti-inflamatórios e age através de dois receptores: o ADIPOR1 encontrado no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo e o ADIPOR2 encontrado no fígado e tecido adiposo (BONET *et al.*, 2009; LAGO *et al.*, 2009; BRAY *et al.*, 2009). Os efeitos metabólicos da adiponectina devem-se à melhora na sensibilidade à insulina, inibição na entrada de ácidos graxos não esterificados, oxidação de ácidos graxos e redução na secreção de glicose no fígado, e aumento na captação de glicose e adipogênese no tecido adiposo. No músculo estimula o metabolismo da glicose e acelera a oxidação de ácidos graxos livres (GREENBERG & OBIN, 2006; ANTUNA-PUENTE *et al.*, 2008; LENZ & DIAMOND Jr., 2008; BONET *et al.*, 2009).

Seus efeitos anti-inflamatório e antiaterogênico devem-se à inibição do crescimento de precursores de macrófagos e sua diferenciação em células espumosas, inibição da adesão de monócitos na parede vascular por reduzir a expressão de moléculas de adesão e inibição na remodelagem e proliferação de células musculares da parede vascular (KERSHAW & FLIER, 2004; BRAY *et al.*, 2009).

Outra proteína envolvida no processo inflamatório é a Proteína C Reativa (PCR), identificada como uma marcadora de inflamação produzida no fígado, validada como preditora de risco para doenças cardiovasculares. É considerada a principal proteína de fase aguda. Tem capacidade de se ligar a componentes da membrana celular, formando complexos que ativam a via

clássica do complemento, com liberação de opsoninas e eventual fagocitose e remoção dessas estruturas da circulação; ainda possui como função a inibição do crescimento de células tumorais, modulação da função de polimorfonucleados e monócitos, agregação e secreção plaquetária (MORTENSEN, 2001; MOSCA, 2002; HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004).

A obesidade eleva a concentração de IL-6, a qual estimula os hepatócitos a produzirem RNA-m para proteínas de fase aguda da inflamação, incluindo a PCR, e o aumento dos níveis sanguíneos de PCR tem sido utilizado para prever risco futuro de doenças cardiovasculares (VISSER *et al.* 2001; ROSSETTI *et al.* 2009).

Os valores de PCR são expresso em mg/L e identificam em três categorias para classificação de risco cardiovascular: baixo risco (<1,0 mg/L), risco médio (1,0 – 3,0 mg/L), e alto risco (>3,0 mg/L). Excluída a ocorrência de infecção nas poucas semanas precedentes ao momento da coleta do sangue, os níveis de PCR tendem a ser estáveis no mesmo indivíduo, sem variação diurna, sazonal ou em resposta à ingestão de alimentos, predizendo o risco de doenças cardiovasculares futura de forma mais acurada do que os níveis de colesterol (CLEARFIELD, 2005; ROSSETTI *et al.* 2009).

Assim, o estado inflamatório crônico desencadeado pela obesidade pode progredir, ocasionando outras condições patológicas, dentre elas resistência à insulina, hipertensão, alterações no metabolismo lipídico e doenças cardiovasculares (TRAYHURN & WOOD, 2005; WOOD *et al.* 2009; IKEOKA *et al.* 2010)

Estresse Oxidativo na Obesidade

O estresse oxidativo sistêmico é o desequilíbrio entre a produção de oxidantes e mecanismos de defesa antioxidantes, que tem como resultado o acúmulo intracelular de espécies reativas de oxigênio (EROs) (RUDICH *et al.*, 2007; ECHTAY, 2007). Esse desequilíbrio entre radicais livres, espécies reativas de oxigênio e antioxidantes pode ser um dos principais mecanismos pelo qual a obesidade vem sendo relacionada com comorbidades (HIGDON & FREI, 2003). Estudos demonstram forte correlação entre adiposidade e marcadores do estresse oxidativo, que contribuem na aterosclerose, resistência a insulina e doenças cardiovasculares (PAUSOVA, 2006; ERIKSSON, 2007; GUMMERSBACH *et al.* 2009).

Alguns mecanismos descrevem o envolvimento entre o estresse oxidativo e a obesidade. O primeiro é referente ao aumento da necessidade metabólica do miocárdio devido à obesidade,

aumentando o consumo de oxigênio, que gera radicais livres na cadeia respiratória mitocondrial, que se encontra acoplado com a fosforilação oxidativa em mitocôndrias. Se a produção de EROs exceder a capacidade antioxidante da célula, o estresse oxidativo pode ocorrer, resultando em dano oxidativo. O segundo mecanismo está relacionado com a lesão celular progressiva e cumulativa, devido à pressão gerada pelo excesso de peso. A lesão celular libera citocinas inflamatórias, principalmente TNF- α , que gera EROs, aumentando assim o dano oxidativo. Outro fator são as dietas hiperlipídicas que alteram o metabolismo do oxigênio, sendo capazes de gerar EROs. O aumento de tecido adiposo, em virtude do consumo excessivo de lipídeos pode ocasionar a diminuição significativa da atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), e glutathione peroxidase (GPx) (OLUSI, 2002; ESPOSITO & GIUGLIANO, 2006; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ *et al.* 2011; FRANÇA *et al.* 2013).

A produção de EROs juntamente com a diminuição da capacidade antioxidante conduz a várias mudanças sistêmicas, que combinadas com o consumo pobre de antioxidantes e inadequada atividade física durante período de anos, exacerbam o estresse oxidativo e levam a manifestações clínicas relacionadas a obesidade, como resistência a insulina, hipertensão, esteatose hepática não alcoólica, doenças cardíacas e câncer (FURUKAWA *et al.* 2004; SARBAN *et al.*, 2005; RIDDERSTRALE *et al.*, 2006; LI *et al.*, 2006; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ *et al.* 2011).

Variabilidade da Frequência Cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), que estão relacionadas às influências do sistema nervoso autônomo (SNA) sobre o nódulo sinusal no coração (TASK FORCE, 1996; VANDERLEI *et al.* 2009). Há complexa interação entre a frequência cardíaca (FC) e o SNA, fazendo com que o coração não funcione de forma regular em seus batimentos, e suas oscilações, dentro de um padrão de normalidade, resulta a VFC. Essa ampla interação do sistema nervoso autônomo cardíaco tem sua importância no que diz respeito à capacidade do sistema cardiovascular em responder a diversos estímulos fisiológicos e patológicos no sentido de manter a homeostasia. É importante ressaltar que a modulação simpática e parassimpática cardíaca é influenciada por informações dos barorreceptores, quimiorreceptores, sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema termorregulador e sistema renina-angiotensina-aldosterona (ROQUE, 2009; MARÃES, 2010).

Os índices de VFC são obtidos pela análise dos intervalos entre as ondas R, as quais podem ser captadas por instrumentos como eletrocardiógrafos, conversores analógicos digitais e os cardiofrequencímetros, a partir de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo, caracterizando uma medida não-invasiva e que pode ser utilizada para identificar fenômenos relacionados ao SNA em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças (CAMBRI *et al.* 2008; VANDERLEI *et al.* 2009).

Para avaliação da VFC existem várias medidas de análise, as quais são agrupadas em métodos não-lineares e lineares. As análises podem ser realizadas em segmentos curtos (0,5 a 5 minutos) ou em gravações de eletrocardiograma de 24 horas. Para as análises do tipo linear são necessários no mínimo 256 intervalos RR, já para análise não-linear é recomendado em torno de 1.000 intervalos RR (CAMBRI *et al.* 2008; MARÃES, 2010) .

O método não-linear (Teoria do Caos) descreve elementos manifestando comportamentos que são extremamente sensíveis às condições iniciais, dificilmente se repetem, mas que são determinísticos. Dentre os métodos não-lineares estão Análise de Flutuações Depuradas de Tendências, Entropia Aproximada, Expoente de Lyapunov, Dimensão de Correlação, entre outros (GODOY; TAKAKURA; CORREA, 2005).

O método linear é subdividido em dois tipos de análise: domínio de tempo e domínio da frequência. A análise do domínio de tempo consiste em cálculos de índices baseados em operações aritméticas, estatísticas ou geométricas dos intervalos R-R. Já a análise do domínio da frequência baseia-se na análise espectral de intervalos R-R ordenados (CAMBRI *et al.* 2008). Como descrito por Rassi Júnior (2005) existem diversas subdivisões do método linear, dentre elas:

1) Domínio do Tempo

- a) Análise de índices estatísticos
 - i) Baseados em intervalos RR, individualmente: SDNN
 - ii) Baseados em intervalos RR adjacentes: pNN50, rMSSD
- b) Análise de índices geométricos: Índice triangular, Plotagem de Lorenz
- c) Outros: Índices de turbulência

2) Domínio da Frequência

- a) Transformação Rápida de Fourier
- b) Autoregressão

Estudos científicos direcionados à variabilidade da frequência cardíaca (VFC), especialmente em seus modelos de análise e aplicação clínica pode ser uma ferramenta valiosa no diagnóstico e tratamento de complicações da saúde cardiovascular (MARÃES, 2010). Vanderlei *et al.* (2009) descrevem que mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Já a baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais de modo a encontrar um diagnóstico específico (PUMPRLA *et al.* 2002; VANDERLEI *et al.* 2009).

Redução do tônus vagal e consequentemente da VFC estão associadas à disfunção autonômica cardíaca e representa um indicador importante para avaliação do estado de saúde, como também é fator prognóstico e influenciador independente da morbi-mortalidade cardiovascular (CAMBRI *et al.* 2008).

Estudos demonstram que há diminuição do tônus vagal na condição de repouso com o incremento de idade (GREGOIRE *et al.* 1996; MARÃES, 2010), assim como excesso de gordura corporal, hiperglicemia, hipersinsulinemia, elevação da pressão arterial sistólica e diastólica e, dislipidemias estão fortemente associados com a redução da VFC (NOVAK; NOVAK; NEDEAU, 1994; KIMURA *et al.* 2006; CAMBRI *et al.* 2008; MARÃES, 2010).

De acordo com Cambri *et al.* (2008) a VFC apresenta condições clínicas e funcionais importantes, como descritas anteriormente, e pode ser determinante de manifestações cardiovasculares, o que justifica a avaliação clínica da função autonômica cardíaca.

Tratamento multidisciplinar da obesidade

O tratamento multidisciplinar da obesidade é realizado por meio das ações de uma equipe de profissionais da saúde (médicos, nutricionistas, educadores físicos e psicólogos), que auxiliam na redução de peso, melhora da composição corporal e promoção da saúde. Como a obesidade é uma doença multifatorial, o tratamento interdisciplinar é considerado uma importante estratégia para promover melhoras no estado de saúde do indivíduo obeso, baseando na intervenção com ações integradas de saúde (SOTHERM *et al.* 1999; DÂMASO *col.* 2009; LOFRANO-PRADO *et al.* 2009; MASQUIO *et al.* 2013).

Estudos demonstram resultados expressivos referente ao tratamento multidisciplinar na redução das comorbidades da obesidade. Denadai *et al.* (1998) observou modificações importantes na composição corporal e no metabolismo diário. Dâmaso *et al.* (2006) apresentam em seus resultados redução da adiposidade visceral, alterações desejáveis na grelina e leptina, diminuição da esteatose hepática não-alcoólica em adolescentes obesos. Resultados esses, que demonstram a eficácia do tratamento na redução de comorbidades da obesidade.

Justificativa

A obesidade é uma condição patológica que acarreta diversas disfunções metabólicas, hormonais e cardíacas, configurando atualmente como um dos principais problemas de saúde pública mundial. O processo inflamatório crônico, estresse oxidativo e redução da VFC, consequentes da obesidade ainda são pouco estudados em adolescentes obesos, tendo assim relevância a investigação do perfil inflamatório, do estresse oxidativo, da VFC, e do tratamento multidisciplinar nessa população.

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do tratamento multidisciplinar sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e a correlação desta variável com marcadores inflamatórios e estresse oxidativo em adolescentes obesos

Objetivos Específicos

Avaliar pré e pós tratamento multidisciplinar:

- Atropometria: peso, IMC, circunferência abdominal
- VFC no domínio do tempo (média RR, SDNN, rMSSD, pNN50)
- Marcadores inflamatórios: adiponectina e PCR
- Estresse oxidativo: CAT, SOD e TBARS

Materiais e Métodos

Inicialmente 175 adolescentes foram examinados clinicamente e antropometricamente, para avaliação do estágio puberal e classificação da obesidade. Foram incluídos no estudo adolescentes de 15 a 19 anos, pós-púberes, de acordo com a classificação de Tanner, Índice de Massa Corporal (IMC) com percentil igual ou maior que 95 da curva proposta pelo *Center for Diseases Control* (CDC). Foram excluídos os adolescentes identificados com limitações músculo-esqueléticas e uso prévio de fármacos. Ao final da avaliação inicial foram incluídos 55 adolescentes, 32 meninas e 23 meninos, randomizados da seguinte maneira: grupo tratamento (GT n=44) e grupo controle (GC n=11).

Os adolescentes e seus pais e/ou responsáveis foram previamente informados quanto aos procedimentos experimentais empregados, depois de cientes e de acordo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Uberlândia-Brasil (n ° 498/10).

Medidas antropométricas

A massa corporal foi medida em balança digital marca Filizola®, estatura com estadiômetro da marca Sanny®, em sequência foi calculado o IMC em kg/m². A circunferência abdominal (CA) foi avaliada na altura do umbigo com uma fita antropométrica (Sanny, SN-4010, Brasil).

Avaliação clínica

Foi realizado eletrocardiograma de repouso e de esforço, nos quais os participantes foram orientados a não realizarem uso de bebidas e alimentos que continham cafeína, bebidas alcoólicas, dieta rica em sal, não realizar exercícios físicos nas últimas 24h, e manter intervalo entre refeições e exames de 2 horas.

O ambiente foi preparado previamente, de modo a caracterizar um ambiente silencioso e com temperatura controlada (22⁰ C ± 1⁰C). No registro eletrocardiográfico de repouso foi utilizado

o equipamento PowerLab[®] da ADInstruments juntamente com o Software LabTutor. O registro foi realizado em apenas uma derivação, durante 10 minutos, na posição supina. Os dados foram filtrados e analisados com o programa Kubios HRV versão 2.1 (Finlândia) para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca.

O eletrocardiograma de esforço foi realizado em esteira ergométrica (Centurion 200) e software ErgoPC 13 para Windows (Micromed), utilizando o protocolo de Bruce, o voluntário foi monitorado através de eletrocardiograma de 12 derivações durante o esforço, ainda foram realizadas medidas de pressão arterial (PA) antes, durante e após e o teste de esforço. O teste foi finalizado com a exaustão do adolescente.

Análises bioquímicas

Para análise de marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo foi coletado 8ml de sangue, por enfermeira experiente através de punção venosa, após jejum de 12 horas. O sangue foi coletado em tubos Vacutainer[®] contendo anticoagulante (EDTA). Após a coleta, o sangue foi imediatamente centrifugado em 3000 rpm, durante 10 minutos, a 4 ° C para a separação de plasma e células do sangue, a partir do qual o hemolisado foi preparado.

A concentração de adiponectina no plasma foi medida utilizando kits de ensaio imunoenzimático da R&D Systems (Minneapolis, MN) de acordo com o manual de instruções. A concentração da proteína C reativa (PCR) no soro foi medida por partícula de poliestireno de alta sensibilidade da Aptec Diagnostics (Sint-Niklaas, Bélgica).

A concentração das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi determinada no plasma sanguíneo. O método envolve a criação de um complexo de cor entre os produtos de peroxidação lipídica e o ácido tiobarbitúrico à temperatura de 95°C em ambiente ácido. As amostras foram lidas em um espectrofotômetro (Molecular Devices, Menlo Park, CA, EUA), utilizando um comprimento de onda de 532nm. A concentração de TBARS foi calculada com base numa curva padrão construída a partir de malondialdeído, em concentrações de 100; 50; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625 µmol.

A atividade das enzimas antioxidantes foram medidas em hemolisado. O método Aebi foi utilizado para avaliar a atividade da catalase (CAT). Este método é baseado na medição da diminuição da absorbância do peróxido de hidrogênio, que é decomposto pela CAT, medida a um

comprimento de onda de 240 nm (Molecular Devices, Menlo Park, CA, EUA). A atividade de superóxido dismutase (SOD) foi mensurada pelo método de Misra e Fridovich. Este procedimento é baseado na inibição da reação de auto-oxidação da adrenalina para adrenocromo pela SOD em um ambiente alcalino. A absorbância foi calculada com base em um espectrofotômetro a 480 nm.

Tratamento multidisciplinar

O tratamento multidisciplinar foi realizado durante seis meses, composto por treinamento físico, quatro vezes por semana, intervenção nutricional e psicológica uma vez na semana, conduzida em grupo, e consultas com médicas endocrinologista e pediatra, realizadas trimestralmente.

O treinamento físico personalizado foi composto por exercício aeróbico realizado em esteira ergométrica (Movement Technology – RT 250 Pro) contemplando na planilha de treino as intensidades de 50, 60, 85, 90, 95 e 100 por cento da velocidade aeróbia máxima (VAM), e musculação realizada em aparelhos específicos (Axxess) executando os movimentos de supino, puxada frontal, remada baixa, leg press 45 e levantamento terra, com variação de duas séries de duas a seis repetições, três séries de oito a doze repetições, e três séries de quinze a dezoito repetições. O programa de treino aeróbico foi desenvolvido de acordo com os resultados do teste incremental na esteira, para descobrir a VAM, e os treinos de musculação de acordo com a faixa de repetições máximas (RMs) para cada exercício, com faixas de 2-6 (RMs), de 8-12 (RMs) e de 15-18 (RMs).

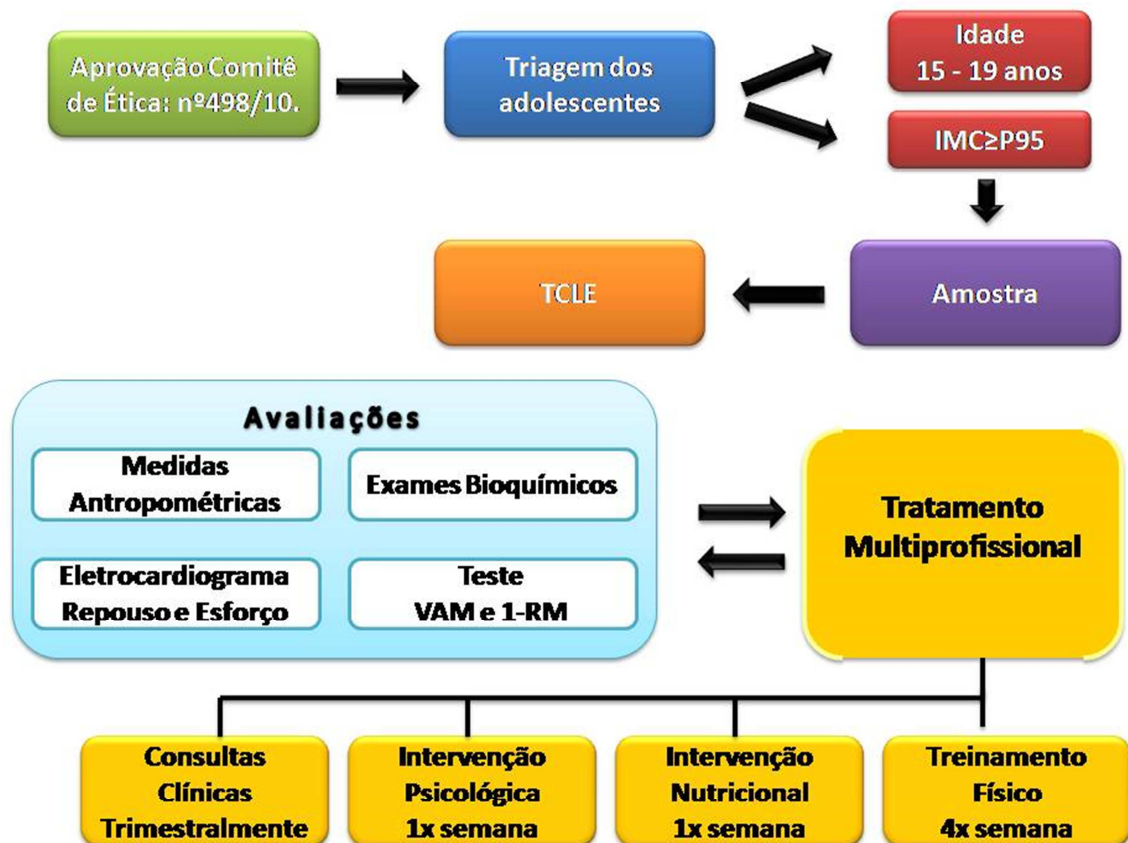


Figura 1: Fluxograma da metodologia utilizada.

Análise estatística

Inicialmente, testou-se a normalidade de todas as variáveis (teste de Shapiro Wilk). Teste t de student foi utilizado para variáveis normais, e o teste de Wilcoxon e Teste de Mann-Whitney para variáveis não normais. Estatísticas descritivas são dadas como média \pm desvio padrão. Significância estatística foi inferida à $p \leq 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o programa GraphPad InStat.

Resultados

O estudo foi finalizado com 16 voluntários no GT e oito no GC. Os motivos de desistências foram diversos, sendo os principais: inserção do adolescente no mercado de trabalho, preparação para vestibular, dificuldades financeiras para deslocamento até o local do tratamento, conquista do emagrecimento antes do término do estudo.

Na tabela 1 são expressas as variáveis antropométricas, pré e pós programa de tratamento multidisciplinar. Não houve diferença estatística nos valores pré tratamento das variáveis antropométricas entre os grupos estudados. Observa-se que o GT apresentou diminuição estatisticamente significativa, após tratamento na MC, IMC e CA, enquanto o GC não demonstrou diferença significativa em nenhuma das variáveis antropométricas. Na comparação entre os grupos, verifica-se que houve diferença significativa MC, IMC e CA entre o GC e GT, demonstrando a efetividade do tratamento multidisciplinar nas variáveis antropométricas (Tabela 2).

Tabela 1: Valores antropométricos dos adolescentes obesos, pré e pós tratamento.

	GC (n=8)			GT (n=16)		
	PRÉ	PÓS	p	PRÉ	PÓS	p
Massa Corporal (kg)	97,60±15,16	99,83±13,78	0,083	99,56±16,52	95,26±14,84	0,002*
Estatura (m)	1,65±0,05	1,66±0,58	0,197	1,67±0,10	1,68±0,10	0,838
IMC (kg/m ²)	35,55±3,83	36,24±3,62	0,080	35,25±3,76	33,55±3,67	0,000*
Circunferência Abdominal (cm)	111,38±9,87	113,63±11,51	0,230	113,31±10,18	107,69±9,33	0,000*

Valores expressos em média ± desvio padrão, diferença estatística $p \leq 0,05$ entre Pré e Pós.

Tabela 2: Comparação da antropometria intergrupo.

	GC (n=8)	GT (n=16)	p
Δ Massa Corporal (kg)	2,23±3,12	-4,30±4,68	0,000*
Δ IMC (kg/m ²)	0,68±0,94	-1,70±1,64	0,000*
Δ Circunferência Abdominal (cm)	2,25±4,84	-5,62±3,93	0,002*

Valores expressos em média ± desvio padrão; diferença estatística $p \leq 0,05$.

A tabela 3 demonstra a VFC no domínio do tempo, valores pré e pós tratamento multidisciplinar. Observa-se que não houve diferença estatística em nenhum grupo na análise da VFC, assim como não teve diferença significativa na comparação entre os grupos (Tabela 4).

Tabela 3: Avaliação da VFC no Domínio do Tempo dos adolescentes obesos, pré e pós tratamento.

	GC (n=8)			GT (n=16)		
	PRÉ	PÓS	p	PRÉ	PÓS	p
Média RR (ms)	125,49±28,64	114,68±25,96	0,674	90,29±13,62	90,51±15,85	0,948
SDNN (ms)	50,77±5,62	46,32±4,62	0,056	44,61±5,88	43,61±7,46	0,701
rMSSD (ms)	55,59±8,42	52,03±14,12	0,095	41,45±7,79	38,17±4,63	0,240
pNN50 (%)	34,25±8,14	32,13±13,50	0,167	22,01±8,32	18,71±5,25	0,237

Valores expressos em média ± desvio padrão; diferença estatística $p \leq 0,05$ entre Pré e Pós.

Tabela 4: Comparação da VFC – Domínio do Tempo intergrupo.

	GC (n=8)	GT (n=16)	p
Δ Média RR (ms)	-10,81±36,86	0,22±22,86	0,621
Δ SDNN (ms)	-4,45±5,49	-1,00±5,97	0,115
Δ rMSSD (ms)	-3,57±7,31	-3,28±6,12	0,193
Δ pNN50 (%)	-2,13±8,08	-3,30±6,15	0,305

Valores expressos em média ± desvio padrão; diferença estatística $p \leq 0,05$.

A tabela 5 expõe os dados referente ao estado inflamatório dos adolescentes, pré e pós tratamento multidisciplinar. Observa-se que para a variável PCR não há diferença estatisticamente significativa em nenhum dos dois grupos, no entanto destacamos que percentualmente os níveis de PCR teve redução de 22,52% no GT, modificando a categoria de classificação de risco cardiovascular, de médio para baixo risco. Analisando as concentrações de adiponectina, observa-se aumento significativo apenas no GT (260,23%) evidenciando melhora no perfil anti-inflamatório pós tratamento. O GC apresentou redução de 66,53% da adiponectina, redução esta que não foi estatisticamente significativa. Na comparação entre os grupos há diferença significativa apenas na adiponectina (Tabela 6).

Tabela 5: Avaliação do perfil inflamatório dos adolescentes obesos, pré e pós tratamento.

	GC (n=8)			GT (n=16)		
	PRÉ	PÓS	p	PRÉ	PÓS	p
PCR (mg/dL)	1,20±0,77	1,05±0,54	0,631	1,11±1,06	0,86±0,84	0,724
Adiponectina (ng/ml)	53,79±65,27	18,00±11,66	0,149	28,29±23,41	101,91±140,21	0,047*

Valores expressos em média ± desvio padrão, diferença estatística $p \leq 0,05$ entre Pré e Pós.

Tabela 6: Comparação inflamação intergrupo.

	GC (n=8)	GT (n=16)	p
Δ PCR (mg/dL)	-0,15 \pm 0,84	-0,25 \pm 0,55	0,768
Δ Adiponectina (ng/ml)	-35,79 \pm 68,96	88,80 \pm 152,47	0,016*

Valores expressos em média \pm desvio padrão; diferença estatística $p \leq 0,05$.

Os dados da tabela 7 demonstram o perfil de estresse oxidativo pré e pós tratamento multidisciplinar. Observa-se que não houve alteração significativa em nenhum componente do estresse oxidativo (TBARS, CAT e SOD), em ambos os grupos. Porém, analisando percentualmente observa-se que no GT houve redução de 41,77% do TBARS, enquanto o GC apresentou aumento de 197,93%. Na comparação do estresse oxidativo intergrupo, tabela 8, apresenta que o GC demonstra diferença significativa com relação ao GT na variável TBARS.

Tabela 7: Avaliação do estresse oxidativo dos adolescentes obesos, pré e pós tratamento.

	GC (n=8)			GT (n=16)		
	PRÉ	PÓS	p	PRÉ	PÓS	p
TBARS (nM/mg de prot)	0,97 \pm 1,20	2,89 \pm 3,22	0,171	5,17 \pm 6,41	3,01 \pm 2,74	0,083
CAT (deltaE/min/mg)	3,02 \pm 2,31	4,53 \pm 4,05	0,471	4,43 \pm 3,56	6,63 \pm 5,29	0,133
SOD (U/ug prot)	6,64 \pm 1,79	7,72 \pm 2,25	0,441	7,27 \pm 3,52	7,49 \pm 4,14	0,860

Valores expressos em média \pm desvio padrão, $p \leq 0,05$ entre Pré e Pós.

Tabela 8: Comparação do estresse oxidativo intergrupo.

	GC (n=8)	GT (n=16)	p
Δ TBARS (nM/mg de prot)	1,92 \pm 3,56	-2,16 \pm 4,65	0,029*
Δ CAT (deltaE/min/mg)	1,51 \pm 5,58	2,20 \pm 5,55	0,775
Δ SOD (U/ug prot)	1,08 \pm 3,71	0,22 \pm 5,39	0,844

Valores expressos em média \pm desvio padrão; diferença estatística $p \leq 0,05$.

Na tabela 9 são apresentadas as correlações da VFC com a inflamação e o estresse oxidativo dos adolescentes obesos. Observa-se que há correlações positivas entre a VFC no domínio do tempo (Δ Média RR, Δ SDNN, Δ rMSSD, Δ pNN50) com Δ adiponectina.

Tabela 9: Correlação da VFC no domínio do tempo com inflamação e estresse oxidativo, dos adolescentes obesos submetidos ao tratamento multidisciplinar.

	Δ Média RR (ms)		Δ SDNN (ms)		Δ rMSSD (ms)		Δ pNN50 (%)	
	R	p	r	p	R	p	R	p
Δ PCR (mg/dL)	0,155	0,565	-0,034	0,898	0,163	0,544	0,102	0,705
Δ Adiponectina (ng/ml)	0,549	0,027*	0,516	0,040*	0,616	0,011*	0,589	0,016*
Δ TBARS (nM/mg de prot)	0,236	0,378	-0,476	0,062	-0,205	0,446	-0,212	0,430
Δ CAT (deltaE/min/mg)	0,175	0,515	0,093	0,730	0,089	0,741	0,039	0,885
Δ SOD (U/ug prot)	0,246	0,357	-0,104	0,700	0,085	0,752	0,011	0,966

Correlação de Pearson. Valores correspondentes ao GT (n=16).

Discussão

No presente estudo, os resultados demonstram que adolescentes obesos, submetidos a tratamento multidisciplinar apresentou redução de MC, IMC e CA, com aumento expressivo dos níveis plasmáticos de adiponectina demonstrando os benefícios do tratamento multidisciplinar na redução de medidas antropométricas e melhora do perfil anti-inflamatório do adolescente obeso. Na avaliação do estresse oxidativo e VFC não foram notadas nenhuma modificação estatisticamente significativa.

Os efeitos do tratamento multidisciplinar nas variáveis antropométricas vão de encontro com outros estudos, os quais apresentaram diminuição da massa corporal, IMC e circunferência abdominal (STENSVOLD *et al.* 2010; BATEMAN *et al.* 2011; SLENTZ *et al.* 2011; MASQUIO *et al.* 2013). Esses resultados evidenciam que a intervenção multidisciplinar reduz a obesidade nesses adolescentes, contribuindo na diminuição de comorbidades associadas com excesso de peso (CARANTI *et al.* 2007).

Pesquisas têm mostrado que o aumento do exercício físico está associado a níveis mais elevados do SNA (GUTIN *et al.* 1997; NAGAI 2004), e que o sedentarismo e a obesidade relacionam com diminuição do SNA (NAGAI *et al.* 2003). Peterson *et al.* (1988) relatam que atividade do SNA reduzida tem levado a níveis mais baixos do gasto energético, resultando em

balanço energético positivo e ganho de peso. No entanto nosso estudo não constatou diminuição significativa da VFC no GC.

Com relação aos efeitos do tratamento multidisciplinar em obesos sobre a VFC não há estudos, impossibilitando comparações. Este estudo não evidenciou modificações significativas sobre a VFC no grupo de adolescentes que participou do tratamento, mesmo tendo reduções expressivas de peso e circunferência da cintura. Neste estudo o enfoque foi dado, principalmente, ao treinamento físico, o qual teve frequência de quatro sessões por semana, assim a discussão será mais centrada no efeito do exercício físico no contexto do tratamento multidisciplinar.

Alguns estudos avaliaram os efeitos do treinamento físico na VFC, os quais não demonstram consenso sobre os achados. Algumas pesquisas relacionadas ao efeito do treinamento resistido na VFC relataram que o treinamento resistido não promoveu alteração do controle autonômico da FC (COOKE & CARTER 2005; COLLIER *et al.* 2009), enquanto outros demonstraram mudanças na VFC (TAYLOR *et al.* 2003; FIGUEROA *et al.* 2008; MELO *et al.* 2008). Com relação ao treinamento aeróbico também não há consenso, alguns estudos evidenciaram aumento da VFC (AMANO *et al.* 2001; CASTELLO-SIMÕES *et al.* 2013; FARAH *et al.* 2013), já o estudo de Loimaala *et al.* (2000) relata que o treinamento físico aeróbico durante 5 meses, em homens de 35-55 anos, não teve efeito sobre a função cardíaca autonômica, não foi observada alteração significativa nos índices SDNN e pNN50.

Tais resultados controversos podem ocorrer devido a diferenças da população, estado de saúde dos voluntários, influência dos métodos de treinamento como também metodologia de coleta e diferentes análises da VFC.

Analisando o perfil inflamatório, recente estudo avaliou o efeito do tratamento multidisciplinar em adolescentes obesos, não evidenciou reduções significativas na PCR, e observou aumento significativo da adiponectina (DÂMASO *et al.* 2013), esses resultados corroboram com nosso estudo.

Concentração elevada de PCR é um fator preditor de eventos cardiovasculares, tendo associação com o estado de obesidade, sendo que a quantidade circulante de PCR é proporcional ao IMC e inversamente proporcional à adiponectina (ESPOSITO *et al.* 2003; MAACHI *et al.* 2004; LEITE *et al.* 2009). A redução dos níveis de PCR tem sido relatada em alguns estudos (ESPOSITO *et al.* 2003; FORSYTHE *et al.* 2008) por meio de estratégias para redução de peso em indivíduos obesos, no entanto nossos achados não evidenciou redução estatisticamente significativa nos níveis de PCR nos adolescentes obesos submetidos ao tratamento multidisciplinar, mesmo tendo redução estatística do peso corporal, no entanto, percentualmente, foi observado redução de 22,52% da PCR

no GT. Outros estudos não evidenciaram redução dos níveis de PCR, mesmo depois de intervenções para perda de peso (MARCELL *et al.* 2005; KELLY *et al.* 2007).

A obesidade tem relação inversa com os níveis de adiponectina, redução em sua concentração tem como consequência diminuição da oxidação de ácidos graxos do músculo esquelético, contribuindo para o aumento de lipídios e resistência a insulina (BERGGREN, HULVER, HOUMARD 2005). A adiponectina é uma adipocitocina com efeitos anti-inflamatório, antidiabético e antiaterogênico (KERSHAW & FLIER 2004; PRADO *et al.* 2009; DÂMASO *et al.* 2013), além de suas altas concentrações está associada a redução do risco de infarto (PISCHON *et al.* 2004). Assim a elevação dos níveis de adiponectina no GT em nosso estudo, evidencia a eficácia desse tratamento multiprofissional.

O estresse oxidativo nesse trabalho foi avaliado por meio do ácido tiobarbitúrico (TBARS), método que avalia a peroxidação lipídica através do malondialdeído, este por sua vez, tem potencial aterogênico. Níveis elevados de TBARS podem predizer eventos cardiovasculares maiores, como também prever a sua progressão (HO *et al.* 2013). No nosso estudo a concentração de TBARS não apresentou redução estatisticamente significativa nos grupos estudados, mas foi observado percentualmente que no GT houve redução de 41,77%, enquanto o GC teve aumento de 197,93% nos níveis de TBARS. Esses valores percentuais indicam possível efeito protetor do tratamento multidisciplinar em adolescentes obesos, já que a obesidade está diretamente associada ao aumento do estresse oxidativo.

Dandona *et al.* (2001) observaram redução da concentração de TBARS em obesos após restrição dietética, acompanhada de redução de peso. A redução dos níveis de TBARS também foi relatada com redução de peso, em obesos submetidos ao tratamento com exercícios (OH *et al.* 2013), esse autores sugerem que a redução do estresse oxidativo em obesos por meio do treinamento físico, pode estar associado com a ativação do fator de transcrição nuclear, denominado fator nuclear-E2 (Nrf2).

O exercício físico é agente de estresse no organismo, que aumenta o consumo de oxigênio e consequentemente leva a produção de radicais e espécies reativas de oxigênio, no entanto o exercício físico sistematizado possibilita o aumento da capacidade antioxidante, resultando em adaptações benéficas ao organismo (SCHNEIDER *et al.* 2004; ANTUNES *et al.* 2005; PETRY *et al.* 2010). O aumento da atividade de enzimas antioxidantes, como SOD e CAT, induzida pelo exercício é a razão principal para redução dos danos oxidativos (DE FARIAS *et al.* 2013).

Nosso estudo não evidenciou aumento significativo das enzimas antioxidantes (CAT e SOD), nos dois grupos avaliados. Em controvérsia De Farias *et al.*(2013) observaram que há modulação diferente da SOD e CAT no tecido adiposo de animais treinados comparado a animais não treinados, notaram também que a atividade da SOD teve aumento considerável com o treinamento, enquanto a atividade da CAT não teve aumento proporcional. Esse desequilíbrio pode ser decorrente do aumento de citocinas inflamatórias, e inibição da atividade de CAT pelo superóxido, produzido durante o exercício (PINHO *et al.*2006).

É documentado que a obesidade está associada com estado de inflamação crônica, estresse oxidativo e diminuição da VFC (KAUFMAN *et al.*2007), assim é plausível propor possíveis relações entre a atividade do sistema nervoso autonômico com os níveis de inflamação e estresse oxidativo de adolescentes obesos submetidos ao tratamento multidisciplinar.

Um estudo avaliando a associação entre a função autonômica cardíaca, inflamação e estresse oxidativo, em indivíduos com e sem alteração da glicemia em jejum, apontou que há correlação negativa da VFC com marcadores inflamatórios (TNF- α e PCR) e estresse oxidativo (TBARS) (THIYAGARAJAN *et al.* 2012).

Avaliando PCR e VFC não houve correlação estatisticamente significativa, diferentemente do estudo realizado por Araújo *et al.*(2006), que identificaram que a baixa VFC estava associada com maior concentração de PCR em indivíduos senis. No entanto, é notável a importância de considerar a idade dos indivíduos avaliados, visto que os níveis de PCR tendem a ser mais elevados com o avançar da idade (ARAÚJO *et al.*2004; WU *et al.* 2006; DOHI *et al.*2007).

Takahashi *et al.*(2007) demonstraram previamente que a alta atividade simpática estava relacionada com hipoadiponectinemia, esse dado contribui com os achados desse estudo, o qual descreve correlação positiva entre a concentração de adiponectina e a VFC, nos índices de domínio de tempo (média RR, SDNN, rMSSD, pNN50). Corroborando com esse achado Boer-Martins *et al.*(2011) também evidenciaram correlação positiva entre VFC e adiponectina, sugerindo que essa adipocina pode desempenhar papel importante na obesidade.

Estudos experimentais sugerem que a hiperatividade simpática participa da regulação da expressão de adiponectina (FASSHAUER *et al.*2001; DELPORTE *et al.*2002). No estudo de Fasshauer *et al.* (2001) descreve que a estimulação adrenérgica reduz a expressão do gene de adiponectina por meio das proteínas cinase A e adenilil ciclase. Delporte *et al.* (2002) relatam que a ativação β -adrenérgica inibe a produção e maturação da adiponectina, prejudicando a sua secreção no tecido adiposo de rato. Diante do exposto, postula-se que a hiperatividade simpática pode reduzir

a expressão de adiponectina, mas ainda não está claro se a baixa concentração de adiponectina no plasma é causa ou consequência da alta ativação simpática (TAKAHASHI *et al.*2007). Pelo resultado encontrado nesse estudo, sugere-se que o aumento da adiponectina influencie positivamente a VFC, confirmando a interação entre esses componentes.

No presente estudo não evidenciou associação entre a VFC e estresse oxidativo, avaliado por TBARS, CAT e SOD, diferentemente desse resultado Thiyagarajan *et al.*(2012) demonstraram que houve correlação negativa entre a modulação cardiovagal e TBARS em indivíduos com diabetes. Possivelmente a diferença dos resultados seja consequência do estado clínico dos participantes, sabendo que indivíduos com diabetes têm grande risco de desenvolver neuropatia autonômica (MOURA-TONELLO *et al.*2014)

Conclusão

Diante do exposto, sugerimos que a intervenção multidisciplinar seja adotada como um tratamento não farmacológico da obesidade, sendo uma estratégia eficaz na redução de medidas antropométricas e melhoria do perfil anti-inflamatório contribuindo para melhoria da saúde de adolescentes obesos, mas sem alteração significativa para VFC.

Adicionalmente, os achados do presente estudo sugerem que o aumento da adiponectina possa exercer influência na VFC, no entanto PCR e estresse oxidativo não se correlacionam com a VFC em adolescentes obesos, após tratamento multidisciplinar

Referências Bibliográficas

- AMANO M, KANDA T, UE H, MORITANI T. Exercise training and autonomic nervous system activity in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Aug; 33(8):1287-1291.
- ANTUNA-PUENTE, B.; FEVE, B.; FELLAHI, S.; BASTARD, J.P. Adipokines: The missing link between insuline resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008 Feb; 34(1):2-11.
- ANTUNES-NETO, J.M.F.; SILVA, L.P.; MACEDO, D.V. Biomarcadores de estresse oxidativo: novas possibilidades de monitoramento em treinamento físico. *R. bras. Ci e Mov.* 2005; 13(2):7-15.
- ARAÚJO F, ANTELM I, PEREIRA AC, LATORRE MDO R, GRUPI CJ, KRIEGER JE, MANSUR AJ. Lower heart rate variability is associated with higher serum high-sensitivity C-reactive protein concentration in healthy individuals aged 46 years or more. *Int J Cardiol.* 2006 Mar 8; 107(3):333-7.
- ARAÚJO F, PEREIRA AC, LATORRE MDO R, KRIEGER JE, MANSUR AJ. High-sensitivity C-reactive protein concentration in a healthy Brazilian population. *Int J Cardiol.* 2004 Dec; 97(3):433-8.
- BATEMAN LA, SLENTZ CA, WILLIS LH, SHIELDS AT, PINER LW, BALES CW, HOUMARD JA, KRAS WE. Comparison of aerobic versus resistance training effects on metabolic syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise-STRIDE-AT/RT). *Am J Cardiol;* 2011; 108(6): 838–844.
- BERGGREN JR, HULVER MW, HOUMARD JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol.* 2005 Aug;99(2):757-64.
- BOER-MARTINS L, FIGUEIREDO VN, DEMACQ C, MARTINS LC, CONSOLIN-COLOMBO F, FIGUEIREDO MJ, CANNAVAN FP, MORENO H JR. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2011 Mar 22; 10:24.
- BONET, M.L.; RIBOT, J.; PALOU. Citocinas y control metabólico. *Revista Española de Obesidad.* 2009 Feb; 7(1):22-47.
- BONET, M.L.; RIBOT, J.; PALOU. Citocinas y control metabólico. *Revista Española de Obesidad.* 2009 Feb ; 7(1):22-47.
- BRAY, G.A.; CLEARFIELD, M.B.; FINTEL, D.J.; NELINSON, D.S. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risks. *Clinical Cornerstone.* 2009; 9(4):30-42.
- BRAY, GA.; CLEARFIELD, MB.; FINTEL, DJ.; NELINSON, DS. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risks. *Clinical Cornerstone.* 2009, 9(4):30-42.
- CAMBRI, L. T.; FRONCHETTI, L.; OLIVEIRA, F. R.; GEVAERD, M. S. Variabilidade da frequência cardíaca e controle metabólico. *Arq Sanny Pesq Saúde.* 2008; 1(1):72-82.
- CASTELLO-SIMÕES V, POLAQUINI SIMÕES R, BELTRAME T, BASSI D, MARIA CATAI A, ARENA R, AZAMBUJA NC JR, DO NASCIMENTO ORTEGA J,BORGHI-SILVA A. Effects

of aerobic exercise training on variability and heart rate kinetic during submaximal exercise after gastric bypass surgery--a randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2013 Feb; 35(4):334-342.

CLEARFIELD MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2005 Sep; 105(9):409-16.

COLLIER SR, KANALEY JA, CARHART R JR, FRECHETTE V, TOBIN MM, BENNETT N, LUCKENBAUGH AN, FERNHALL B. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol (Oxf).* 2009; 195(3):339-48.

COOKE WH, CARTER JR. Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2005; 93(5-6):719-25.

CRETIKOS MA, VALENTI L, BRITT HC, BAUR LA. General practice management of overweight and obesity in children and adolescents in Australia. *Med Care.* 2008; 46:1163-9.

Dâmaso A. *Obesidade.* 2º Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

DÂMASO AR, DE PIANO A, CAMPOS RM, CORGOSINHO FC, SIEGFRIED W, CARANTI DA, MASQUIO DC, CARNIER J, SANCHES PDE L, LEÃO DA SILVA P, NASCIMENTO CM, OYAMA LM, DANTAS AD, DE MELLO MT, TUFIK S, TOCK L. Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and neuroendocrine regulation of energy balance. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013:541032.

DÂMASO, AR; TOCK, L; TUFIKL, S; PRADO, WL; STELLA, SG; FISBERG, M; CARANTI, DA; SIQUEIRA, KO; NASCIMENTO, CM; OYAMA, LM; LEDERMAN, HM; CRISTOFALO, D; ANTUNES, HK; COMPARONI, A; SANTOS, LC; MELLO, MT. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. *Rev Bras Med Esporte.* 2006 Set/Out; 12(5): 263-67.

DANDONA P, MOHANTY P, GHANIM H, ALJADA A, BROWNE R, HAMOUDA W, PRABHALA A, AFZAL A, GARG R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan; 86(1):355-62.

DE FARIAS JM, BOM KF, TROMM CB, LUCIANO TF, MARQUES SO, TUON T, SILVA LA, LIRA FS, DE SOUZA CT, PINHO RA. Effect of physical training on the adipose tissue of diet-induced obesity mice: interaction between reactive oxygen species and lipolysis. *Horm Metab Res.* 2013 Mar; 45(3):190-196.

DELPORTE ML, FUNAHASHI T, TAKAHASHI M, MATSUZAWA Y, BRICHARD SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J.* 2002 Nov 1;367(Pt 3):677-685.

DENADAI, R.C.; VÍTOLO, M.R.; MACEDO, A S.; TEIXEIRA, L.R.; CÉSAR, C.; FISBERG, M.; DÂMASO, A R. Efeitos do exercício moderado e da orientação nutricional sobre a composição corporal de adolescentes obesos avaliados por densitometria óssea (DEXA). *Revista Paulista de Educação Física,* 1998; 12(2):210-18.

- DOHI Y, TAKASE H, SATO K, UEDA R. Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol.* 2007 Jan 31; 115(1):63-6.
- ECHTAY KS. Mitochondrial uncoupling proteins-what is their physiological role? *Free Radic Biol Med.* 2007 Nov 15; 43(10):1351-71.
- ENGSTRÖM G, HEDBLAD B, STAVENOW L, JONSSON S, LIND P, JANZON L, LINDGÄRDE F. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: a population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 Aug; 24(8):1498–1502.
- ERIKSSON, J.W. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation – A hypothetical common pathway causing insulin resistance. *FEBS Letters*, 2007 Jul; 581 (19):37734-42.
- ESPOSITO K, GIUGLIANO D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2006 Jan; 27(1):15-20.
- ESPOSITO K, PONTILLO A, DI PALO C, GIUGLIANO G, MASELLA M, MARFELLA R, GIUGLIANO D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003 Apr; 9;289(14):1799-804.
- FANTUZZI G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 May; 115(5):911-9.
- FARAH BQ, RITTI-DIAS RM, BALAGOPAL PB, HILL JO, PRADO WL. Does exercise intensity affect blood pressure and heart rate in obese adolescents? A 6-month multidisciplinary randomized intervention study. *Pediatr Obes.* 28 Feb 2013.
- FASSHAUER M, KLEIN J, NEUMANN S, ESZLINGER M, PASCHKE R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001 Oct 26; 507(2):142-146.
- FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A.; MADRIGAL-SANTILLÁN, E.; BAUTISTA, M.; ESQUIVEL-SOTO, J.; MORALES-GONZÁLEZ, Á.; ESQUIVEL-CHIRINO, C.; DURANTE-MONTIEL, I.; SÁNCHEZ-RIVERA, G.; VALADEZ-VEJA, C.; MORALES-GONZÁLEZ, J.A. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(5): 3117–3132.
- FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A.; MADRIGAL-SANTILLÁN, E.; BAUTISTA, M.; ESQUIVEL-SOTO, J.; MORALES-GONZÁLEZ, Á.; ESQUIVEL-CHIRINO, C.; DURANTE-MONTIEL, I.; SÁNCHEZ-RIVERA, G.; VALADEZ-VEJA, C.; MORALES-GONZÁLEZ, J.A. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci.* 2011; 12(5): 3117–3132.
- FIGUEROA A, KINGSLEY JD, MCMILLAN V, PANTON LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008; 28(1):49-54.
- FORSYTHE LK, WALLACE JM, LIVINGSTONE MB. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev.* 2008 Dec; 21(2):117-133.

FRANÇA BK; ALVES MRM; SOUTO FMS; TIZIANE L; BOAVENTURE RF; GUIMARÃES A; ALVES A. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *GE J Port Gastrenterol*, 2013 Set; 20(5):199-206.

FRANCISCHI, R. P. P.; PEREIRA, L. O.; FREITAS, C. S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R. C.; VIEIRA, P.; LANCHÁ JÚNIOR, A. H.. Obesidade: Atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev. Nutr.* 2000 Jan./Apr.; 13(1):17-28.

FURUKAWA S; FUJITA T; SHIMABUKURO M; IWAKI M; YAMADA Y; NAKAJIMA Y; NAKAYAMA O; MAKISHIMA M; MATSUDA M; SHIMOMURA I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004 Dec; 114(12):1752-61.

GODOY M.F.; TAKAKURA I.T; CORREA P.R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq. de Ciênc. da Saúde.* 2005; 12(4):167-171.

GREENBERG, AS.; OBIN, MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006 Feb; 83(2):461S-465S.

GREGOIRE J; TUCK S; YAMAMOTO Y; HUGHSON R. Heart rate variability at rest and exercise: influence of age, gender, and physical training. *Can. J. Appl Physiol.* 1996 Dec; 21(6):455-470.

GREGOR MF, HOTAMISLIGIL GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:415-45.

GUMMERSBACH C, HEMMRICH K, KRÖNCKE KD, SUSCHEK CV, FEHSEL K, PALLUA N. New aspects of adipogenesis: radicals and oxidative stress. *Differentiation.* 2009 Feb; 77(2):115-20.

GUTIN B, OWENS S, SLAVENS G, RIGGS S, TREIBER F. Effect of physical training on heart-period variability in obese children. *J Pediatr.* 1997; 130(6): 938-43.

HERMSDORFF, H.H.M.; MONTEIRO, J.B.R. Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004, Dec; 48(6): 803-11.

HIGDON, J. V.; FREI, B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 365–367.

HO E, KARIMI GALOUGAHI K, LIU CC, BHINDI R, FIGTREE GA. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013 Oct 8; 1(1):483-491.

HOTAMISLIGIL GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):860-7.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010.

IKEOKA D, MADER JK, PIEBER TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2010 Jan-Feb; 56(1):116-21.

KAUFMAN, C.L.; KAISER, D.R.; STEINBERGER, J.; KELLY, A.S.; DENGEL, D.R. Relationships of Cardiac Autonomic Function With Metabolic Abnormalities in Childhood Obesity. *Obesity*. 2007 May; 15(5).

KELLY AS, STEINBERGER J, OLSON TP, DENGEL DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism*. 2007 Jul; 56(7):1005-9.

KERSHAW EE, FLIER JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun; 89(6):2548-56.

KERSHAW EE, FLIER JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun; 89(6):2548-56.

KIMURA, T.; MATSUMOTO, T.; AKIYOSHI, M.; OWA, Y.; MIYASAKA, N.; ASO, T. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to retarding autonomic nervous system activity. *Eur J Appl Physiol*, 2006; 97(5):542-547.

LAEDERACH-HOFMANN, K.; MUSSGAY, L.; RÜDDEL, H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol*. 2000; 164(1):59-66.

LAGO, F.; GÓMEZ, R.; GÓMEZ-REINO, J.J.; DIEGUEZ, C.; GUALILLO, O. Adipokines as novel modulators of lipid metabolism. *Trends Biochem Sci* 2009 Out; 34 (10):500-10.

LEITE LD; ROCHA EDM; BRANDÃO-NETO J. Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre*. 2009 Jul/Dec; 2(2):85-95.

LENZ, A.; DIAMOND JR, FB. Obesity: the hormonal milieu. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Feb; 15(1):9-20.

LI, T.Y.; RANA, J.S.; MANSON, J. E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006; 113: 499–506.

LOFRANO-PRADO MC, ANTUNES HK, DO PRADO WL, DE PIANO A, CARANTI DA, TOCK L, CARNIER J, TUFIK S, DE MELLO MT, DÂMASO AR. Quality of life in Brazilian obese adolescents: effects of a long-term multidisciplinary lifestyle therapy. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Jul; 3;7:61.

LOIMAALA A, HUIKURI H, OJA P, PASANEN M, VUORI I. Controlled 5-mo aerobic training improves heart rate but not heart rate variability or baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol*. 2000; 89(5):1825-9.

MAACHI M, PIÉRONI L, BRUCKERT E, JARDEL C, FELLAHI S, HAINQUE B, CAPEAU J, BASTARD JP. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Aug; 28(8):993-7.

- MARÃES, V. R. F. S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. *Rev Andal Med Deporte*. 2010; 3(1):33-42.
- MARCELL TJ, MCAULEY KA, TRAUSTADÓTTIR T, REAVEN PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism*. 2005 Apr;54(4):533-41.
- MASQUIO DC; DE PIANO A; SANCHES PL; CORGOSINHO FC; CAMPOS RM; CARNIER J; DA SILVA PL; CARANTI DA; TOCK L; OYAMA LM; OLLER DO NASCIMENTO CM; DE MELLO MT; TUFIK S; DÂMASO AR. The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul; 79(1):55-64.
- MEDZHITOV R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454:428-35.
- MELO RC, QUITÉRIO RJ, TAKAHASHI AC, SILVA E, MARTINS LE, CATAI AM. High eccentric strength training reduces heart rate variability in healthy older men. *Br J Sports Med*. 2008; 42(1):59-63.
- MORTENSEN, RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Res. Immunol*. de 2001, 24(2):163-76.
- MOSCA, L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002 Nov 14; 347(20):1615-7.
- MOURA-TONELLO SC, TAKAHASHI AC, FRANCISCO CO, LOPES SL, DEL VALE AM, BORGHI-SILVA A, LEAL AM, MONTANO N, PORTA A, CATAI AM. Influence of type 2 diabetes on symbolic analysis and complexity of heart rate variability in men. *Diabetol Metab Syndr*. 2014 Feb 1; 6(1):13.
- NAGAI N, MATSUMOTO T, KITA H, MORITANI T. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. *Obes Res*. 2003; 11(1):25-32.
- NAGAI N, MORITANI T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(1):27-33.
- NEELS JG, OLEFSKY JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*. 2006 Jan; 116(1):33-5.
- NOVAK, V.; NOVAK, P.; CHAMPLAIN, J.; NEDEAU, R. Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. *Hypertension*. 1994; 23(1):104-213.
- OH S , K TANAKA , WARABI E , SHODA J . Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Dec;45(12):2214-22.
- OLUSI SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Sep;26(9):1159-64.
- PAUSOVA Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar; 15(2):173-8.

- PETERSON HR, ROTHSCILD M, WEINBERG CR, FELL RD, MCLEISH KR, PFEIFER MA. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*. 1988; 318(17):1077-83.
- PETRY ÉR, ALVARENGA ML, CRUZAT VF, TIRAPEGUI J. Exercício físico e estresse oxidativo: mecanismos e efeitos. *R. Bras. Ci. e Mov* 2010; 18(4):90-99.
- PINHEIRO, A.R.O; FREITAS, S.F.T; CORSO, A.C.T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev. Nutr.* 2004 Oct./Dec; 17(4):523-33.
- PINHO RA, ANDRADES ME, OLIVEIRA MR, PIROLA AC, ZAGO MS, SILVEIRA PC, DALPIZZOL F, MOREIRA JC. Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise. *Cell Biol Int*. 2006 Oct; 30(10):848-53.
- PRADO, W.L.; LOFRANO, M.C.; OYAMA, L.M.; DÂMASO, A.R. Obesity and inflammatory adipokines: practical implications for exercise prescription. *Rev Bras Med Esporte*, 2009 Sept/Oct;15(5).
- PUMPRLA, J.; HOWORKA, K.; GROVES, D.; CHESTER, M.; NOLAN, J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002; 84(1):1-14.
- RASSI JÚNIOR A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *Jornal Diagnóstico em Cardiologia*. 2005; 16(20).
- REILLY JJ, KELLY J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic Review. *Int J Obes*. 2011; 35:891–8.
- RIDDERSTRALE, M.; GUDBJORNSDOTTIR, S.; ELIASSON, B.; et al. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *J Int Med* 2006; 259: 314–322.
- RONTI T, LUPATTELLI G, MANNARINO E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Apr; 64(4):355-65.
- ROQUE J.M.A. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física, Universidade de Coimbra. 2009.
- ROSSETTI, M.B.; BRITTO, R.R.; NORTON, R.C. Prevenção primária de doenças cardiovasculares na obesidade infantojuvenil: efeito anti-inflamatório do exercício físico. *Rev Bras Med Esporte*. 2009; 15(6): 472-475.
- RUDICH A, KANETY H, BASHAN N. Adipose stress-sensing kinases: linking obesity to malfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Oct;18(8):291-9.
- RUDICH A, KANETY H, BASHAN N. Adipose stress-sensing kinases: linking obesity to malfunction. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Oct;18(8):291-9.
- SABIA, R.V.; SANTOS, J.E.; RIBEIRO, R.P.P. Efeito da atividade física associada à orientação alimentar em adolescentes obesos: comparação entre o exercício aeróbico e anaeróbico. *Rev Bras Med Esporte*. 2004 Sept./Oct; 10(5).

SARBAN, S.; KOCYIGIT, A.; YAZAR, M.; ISIKAN, U. E. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Biochem* 2005; 38: 981–986.

SCHNEIDER CD, OLIVEIRA AR. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte*. 2004 July/Aug; 10(4):308-313.

SLENTZ CA, BATEMAN LA, WILLIS LH, SHIELDS AT, TANNER CJ, PINER LW, HAWK VH, MUEHLBAUER MJ, SAMSA GP, NELSON RC, HUFFMAN KM,BALES CW, HOUMARD JA, KRAUS WE. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Nov;301(5):E1033-9.

SOLTANI PR, GHANBARI A, RAD AH. Obesity related factors in school-aged children. *Iran J Nurs Midwifery Res.*, 2013; 18(3):175-9.

SOTHERN MS, LOFTIN JM, UDALL JN, SUSKIND RM, EWING TL, TANG SC, BLECKER U. Inclusion of resistance exercise in a multidisciplinary outpatient treatment program for preadolescent obese children. *South Med J*, 1999 Jun; 92(6):585-92.

SOUZA NM; ROSSI RC; VANDERLEI FM; VITOR ALR; BERNARDO AFB; GONÇALVES ACCR; FERREIRA LL; VANDERLEI LCM. Heart rate variability in obese children. *Journal of Human Growth and Development*. 2013; 23(2):328-333.

STENSVOLD D, TJONNA AE, SKAUG EA, ASPENES S, STOLEN T, WISLOFF U, SLORDAHL SA.

Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol*. 2010; 108(4):804-10.

SUGANAMI T, OGAWA Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol*. 2010 Jul; 88(1):33-9.

TAKAHASHI N, ANAN F, NAKAGAWA M, YUFU K, SHINOHARA T, TSUBONE T, GOTO K, MASAKI T, KATSURAGI I, TANAKA K, KAKUMA T, HARA M,SAIKAWA T, YOSHIMATSU H. Hypoadiponectinemia in type 2 diabetes mellitus in men is associated with sympathetic overactivity as evaluated by cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Metabolism*. 2007 Jul; 56(7):919-24.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standard of measurements, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043–1065.

TAYLOR AC, MCCARTNEY N, KAMATH MV, WILEY RL. Isometric training lowers resting blood pressure and modulates autonomic control. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(2):251-6.

THIYAGARAJAN R, SUBRAMANIAN SK, SAMPATH N, MADANMOHAN TRAKROO, PAL P, BOBBY Z, PANEERSELVAM S, DAS AK. Association between cardiac autonomic function, oxidative stress and inflammatory response in impaired fasting glucose subjects: cross-sectional study. *PloS One*. 2012; 7(7):e41889.

TRAYHURN P, WOOD IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004 Sep; 92(3):347-55.

TRAYHURN P, WOOD IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans*. Nov 2005; 33(Pt 5):1078-81.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A.; CARVALHO, T. D.; GODOY, M. F. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(2): 205-217.

VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, WENER MH, HARRIS TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001 Jan; 107(1):E13.

WAJCHENBERG, B.L. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arq. Br. Endocrinol. Metab*. 2000 Feb; 44(1): 13-20.

WEISS R, KAUFMAN FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S310-6.

WOOD IS, DE HEREDIA FP, WANG B, TRAYHURN P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2009 Nov; 68(4):370-7.

World Health Organization. Physical Status: the use and interpretation of antropometry. WHO Expert Committee. Genebra: WORLD HEALTH ORGANIZATION,1995: 36 p.

WU DM, CHU NF, SHEN MH, WANG SC. Obesity, plasma high sensitivity C-reactive protein levels and insulin resistance status among school children in Taiwan. *Clin Biochem*. 2006 Aug; 39(8):810-5.