

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 02/03/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Presidente Prudente

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE
INTERUNIDADES**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A MANUTENÇÃO DA PRÁTICA ESPORTIVA E OS
PARÂMETROS INFLAMATÓRIO, METABÓLICOS E CARDIOVASCULARES
ENTRE ADOLESCENTES**

SUZIANE UNGARI CAYRES SANTOS

Presidente Prudente
2019

SUZIANE UNGARI CAYRES SANTOS

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A MANUTENÇÃO DA PRÁTICA ESPORTIVA E OS
PARÂMETROS INFLAMATÓRIO, METABÓLICOS E CARDIOVASCULARES
ENTRE ADOLESCENTES**

Tese apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade, Interunidades, como parte dos requisitos para obtenção do título de doutora em Ciências da Motricidade.

Área de concentração: Atividade física e saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rômulo Araújo Fernandes

C385a	<p>Cayres-Santos, Suziane Ungari</p> <p>Associação entre a manutenção da prática esportiva e os parâmetros inflamatório, metabólicos e cardiovasculares entre adolescentes / Suziane Ungari Cayres-Santos. -- Presidente Prudente, 2019 161 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente</p> <p>Orientador: Rômulo Araújo Fernandes</p> <p>1. Adiposidade. 2. Atividade física. I. Título.</p>
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp.
Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente.
Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente

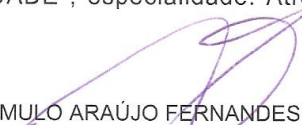
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

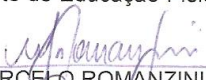
TÍTULO DA TESE: EFEITO DA PRÁTICA ESPORTIVA SOBRE A RELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO, ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL E FLUXO SANGUÍNEO ARTERIAL DE ADOLESCENTES


AUTORA: SUZIANE UNGARI CAYRES

ORIENTADOR: ROMULO ARAÚJO FERNANDES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE , especialidade: Atividade Física e Saúde pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. ROMULO ARAÚJO FERNANDES
Departamento de Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP


Prof. Dr. MARCELO ROMANZINI
Departamento de Fundamentos da Educação Física, Centro de Educação Física e Desportos, Universidade Estadual de Londrina - PR


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI
Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia, UNESP/Presidente Prudente


Prof. Dr. LUIZ AUGUSTO BUORO PERANDINI
Centro de Educação Física e Esportes - Departamento de Educação Física / Universidade Estadual de Londrina


Prof. Dr. ADEMAR AVELAR DE ALMEIDA JUNIOR
Departamento de Educação Física / Universidade Estadual de Maringá

Presidente Prudente, 30 de agosto de 2019

DEDICATÓRIA

A minha família,
Meus pais Miguel Joaquim de Cayres Primo e Rosileni de Fátima Ungari Cayres
Meu irmão, Leandro Ungari Cayres
Meu esposo, Rafael Silva e Santos

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por me permitir compreender nesta minha curta existência que as conquistas nada valeriam se não fosse Ele o sentido real dessa trajetória. Eis que apresento meu produto final, sempre inacabado, limitado em seus métodos e amplitude de explicações. Compõe um pequeno recorte da realidade, frente a sustentação teórica do paradigma vigente. Espero que um dia algum curioso leitor possa se motivar a aprofundar em seus estudos ao passar pelas suas mãos este modesto documento, pois quem somos nós ao enquadrar experimentalmente a realidade da criação?

A Virgem Maria pela sua intercessão e amparo ao longo desta jornada. Agradeço aos meus pais, Miguel e Rosileni de Fátima Ungari Cayres, e ao meu irmão Leandro, pelo incentivo e apoio. Ao meu esposo Rafael Silva e Santos, pelo companheirismo.

Ao meu orientador, Prof. Dr Rômulo Araújo Fernandes, pela oportunidade de trabalho e aprendizado ao longo destes anos de formação acadêmica. Agradeço pelos ensinamentos e a confiança em meu trabalho.

Ao Prof. Dr Ismael Forte Freitas Júnior, pelo incentivo a iniciação científica e a extensão universitária. Valioso retorno gratuito a sociedade que possibilita dar sentido a pesquisa científica.

Também não poderia deixar de mencionar valiosas amizades, que mesmo à distância, não deixaram de incentivar e apoiar nas escolhas e desafios ao longo desses anos de formação. Meus agradecimentos a Evanize R. Castro, Beatriz Novais O. Trombetta, Jéssica Aparecida Duzzo e Aline Pomin.

Ao médico radiologista, Dr Maurício Fregonesi Barbosa por ter dedicado do seu tempo a ensinar nossa equipe do ABCD *Growth Study* a manusear o aparelho de ultrassonografia e coletar as variáveis vasculares apresentadas neste documento.

Aos membros do Grupo de Investigação Científica Relacionada a Atividade Física (GICRAF) da FCT/UNESP, que participaram ativamente na logística da coleta de dados do ABCD *Growth Study*, bem como contribuíram intelectualmente nos artigos científicos apresentados na seção de resultados deste documento.

Ao laboratório de análises clínicas no qual foi parceiro durante a vigência da presente pesquisa, na pessoa da diretora técnica Marcia Germano Briguenti de Souza. Meus agradecimentos aos voluntários que participaram de alguma fase desta

pesquisa, bem como aos funcionários da FCT/UNESP pelo suporte. Não poderia também deixar de agradecer a importante contribuição dos membros da banca examinadora pela singular correção a este documento.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Além disso, agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo suporte financeiro (Bolsa de Doutorado [Processo: 2015/04961-0]). Saliento ainda, em conformidade ao disposto pela FAPESP, que as opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

EPÍGRAFE

“Há muitos planos no coração do homem,
mas é a vontade do Senhor que se realiza”.

Provérbios 19,21

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre a manutenção da prática esportiva e os parâmetros inflamatório, metabólicos e cardiovasculares entre adolescentes.

Métodos: Estudo de 12 meses de seguimento, dados provenientes do estudo intitulado “*Analysis of Behaviors of Children During Growth*” (ABCD Growth Study) conduzido em Presidente Prudente, SP. Por meio de amostragem por conveniência foram selecionadas instituições de ensino e clubes esportivos da cidade de Presidente Prudente e região. Destas instituições, após a aprovação dos diretores e técnicos, foram convidados para participar do ABCD Growth Study todos os adolescentes com idade entre 11 e 18 anos. Na primeira fase do estudo, 285 adolescentes aceitaram participar, destes 259 (esportistas n=168; não esportistas n=91) completaram as avaliações iniciais. Após 12 meses, 189 adolescentes permaneceram no estudo (124 esportistas e 65 não esportistas). Prática esportiva foi autorrelatada. Proteína C reativa (PCR) foi dosada por meio do método de imunoensaio de ponto fixo química seca. Espessura médio-intimal das artérias carótida e femoral e variáveis dopplerfluxométricas foram avaliadas por meio de um aparelho de ultrassonografia. Adiposidade corporal foi estimada pela densitometria óssea. Colesterol total (CT), lipoproteínas de alta (HDL-c), baixa (LDL-c) densidade, triacilglicerol (TG) e glicose foram mensuradas pelo método de inibição seletiva, química seca. A insulina foi analisada pelo método de quimioluminescência e a resistência a ação da insulina foi calculada. Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso foram aferidas pelo método oscilométrico utilizando um aparelho automático. Idade cronológica, sexo, maturação biológica foram tratados como fatores de confusão. Para análises longitudinais foi calculada a mudança absoluta (Δ), e estes valores foram inseridos em um escore padronizado. Inicialmente foi empregada análise de variância (ANOVA) e covariância (ANCOVA) a fim de verificar a média das variáveis separadas por grupos, e posteriormente ajustadas por fatores de confusão. Além disso, foi testada a associação entre a prática esportiva e os desfechos por meio da correlação de Pearson. A relação significativa foi inserida no modelo de mediação. **Resultados:** A gordura de tronco não mediou a relação entre a prática esportiva e PCR. No entanto, um efeito direto do esporte sobre a PCR foi encontrado quando considerado o engajamento prévio na modalidade (meninos: $\beta = -0,00295$; IC95% = -0,004 a -0,001 e meninas: $\beta = -0,00384$; IC95% = -0,006 a -0,001), bem como a frequência ($\beta = -0,06165$; IC95% = -0,090 a -0,032) e o volume dedicado ao esporte ($\beta = -0,00020$; IC95% = -0,0003 a -0,00007) entre os meninos. Após 12 meses, adolescentes engajados em esportes classificados como baixa demanda da capacidade cardiorrespiratória apresentaram significativa diminuição no CT ($\Delta = -8,2$ mg/dL; IC95% = -13,1 a -3,4), LDL-c ($\Delta = -4,4$ mg/dL; IC95% = -8,2 a -0,6), e TG ($\Delta = -11,3$ mg/dL; IC95% = -19,4 a -3,3) quando comparado com os adolescentes não engajados em esportes. Por outro lado, adolescentes engajados em esportes com elevada demanda da capacidade cardiorrespiratória apresentaram significativo aumento nos níveis séricos da HDL-c ($\Delta = 1,2$ mg/dL; IC95% = -0,5 a 3,0) quando comparado com o grupo não esportista ($\Delta = -2,4$ mg/dL; IC95% = -4,4 a -0,5). Além disso, independentemente dos ajustes, nós encontramos significativas mudanças para os seguintes parâmetros: CT (p=0,029), HDL-c (p=0,002), LDL-c (p=0,002), TG (p=0,017) e HOMA IR (p=0,005). Adolescentes não obesos engajados em esportes com maior demanda da capacidade cardiorrespiratória foi o único grupo com significativa melhora para HDL-c (2,57 mg/dL [IC95%: 0,50 a 4,65]), no qual foi significativamente mais elevada quando comparado aos demais grupos. Somado a isto, adolescentes não obesos engajados em esportes com baixa demanda da

capacidade cardiorrespiratória (-1,49 [IC95%: -2,90 a -0,07) e elevada demanda da capacidade cardiorrespiratória (1,25 [IC95%: -2,44 a -0,07) apresentaram singnificante diminuição no escore z metabólico quando comparado ao grupo não engajado em esportes (1,37 [IC95%: 0,14 a 2,60]) e obeso esportista [1,93 [IC95%: 0,42 a 3,44]). **Conclusão:** Tempo prévio e o volume semanal de envolvimento com o esporte apresentaram inversa relação com a proteína C reativa, sem efeito mediador da gordura de tronco. Além disso, prática esportiva parece ser benéfica para desfechos metabólicos entre adolescentes, principalmente para o perfil lipídico. Além disso, prática esportiva parece ser efetiva para melhorar parâmetros metabólicos entre adolescentes não obesos, enquanto que parâmetros cardiovasculares para ser menos sensível a este efeito. Somado a isto, a demanda da capacidade cardiorrespiratória relacionada ao esporte parece afetar significativamente os parâmetros metabólicos.

Palavras-chave: Adiposidade. Atividade física. Fatores de risco. Jovens.

Abstract

Objective: To analyze the association between the maintenance of sport participation and inflammatory, metabolic and cardiovascular parameters in adolescents. **Methods:** Study of 12 months of follow up, in which dataset is part of an ongoing study intitled “Analysis of Behaviors of Children During Growth” (ABCD Growth Study) developed in Presidente Prudente, SP. Through convenience sampling was selected educational institutions and sport clubs of Presidente Prudente and region (gymnastics, track and field, karate, judo, kung fu, baseball, basketball, swimming and tennis). From these facilities, after principals and coaches approved the study, our staff invited all adolescents aged 11 to 18 years. In the first phase of the study, 285 adolescents accepted to participate, however 259 (sports n=168; non-sport= 91) completed all measurements. After 12 months of follow-up 189 adolescents was examined (124 engaged in sports and 65 non-sport group). Engagement in sport was self reported. C reactive protein (CRP) was determined by the immunoassay method using a specific kit. Carotid and femoral intima-media thickness and blood flow markers were assessed using an ultrasound equipment. Body fatness was estimated through densitometer scanner. Total cholesterol (TC), high (HDL-c), low (LDL-c) density lipoprotein, triacylglycerol (TG) and glucose were measured by the colorimetric method of dry chemistry. Insulin levels was analyzed by chemiluminescence method using a microparticle immunoassay kit. Insulin resistance was estimated. Blood pressure and resting heart rate were assessed by oscilometric method using an automatic device. Chronological age, sex and biological maturation were treated as covariates. Longitudinal analysis was calculated in absolute changes (Δ), and these values were inserted in a standardized score. Initially, it was used Analysis of Variance (ANOVA) and covariance (ANCOVA) to verify the man of variables separated for groups, and after this, those values were adjusted for covariates. Besides, it was analyzed the association between sport participation and outcomes using Pearson correlation. The significant relationships were inserted in the mediation models. **Results:** Trunk fatness did not mediate the relationship between sports and CRP. However, a direct effect of sports on CRP levels was found when considered the previous engagement in the modality (boys: $\beta = -0.00295$; 95%CI= -0.004 to -0.001 and girls: $\beta = -0.00384$; 95%CI= -0.006 to -0.001), as well as the frequency ($\beta = -0.06165$; 95%CI= -0.090 to -0.032) and volume dedicated to sports ($\beta = -0.00020$; 95%CI= -0.0003 to -0.00007) between boys. After 12 months, adolescents engaged in sports with lower cardiorespiratory fitness demand showed significant decrease on TC ($\Delta = -8.2$ mg/dL; 95%CI= -13.1 to -3.4), LDL-c ($\Delta = -4.4$ mg/dL; 95%CI= -8.2 to -0.6) and TG ($\Delta = -11.3$ mg/dL; 95%CI= -19.4 to -3.3). On the other hand, adolescents engaged in sports with higher cardiorespiratory fitness demand had significant increase on HDL-c ($\Delta = 1.2$ mg/dL; 95%CI= -0.5 to 3.0) when compared to non-sport group ($\Delta = 2.4$ mg/dL; 95%CI= -4.4 to -0.5). Regardless of covariates, we found significant changes according to all four groups for TC (p-value= 0.029), HDL-c (p-value= 0.002), LDL-c (p-value= 0.002), TG (p-value= 0.017) and HOMA-IR (p-value= 0.005). Lean adolescents engaged in sports of high CRF was the only one with significant improvements for HDL-c (2.57 mg/dL [95%CI: 0.50 to 4.65]), which were significantly higher than all the other groups. Furthermore, non-obese adolescents engaged in sports both low (-1.49 [95%CI: -2.90 to -0.07]) and high (-1.25 [95%CI: -2.44 to -0.07]) CRF demand had significant decrease on combined metabolic z score when compared to group not engaged in sports (1.37 [95%CI: 0.14 to 2.60]) and obese adolescents engaged in sports (1.93 [95%CI: 0.42 to 3.44]). **Conclusion:** Previous time and volume weekly

dedicated to sports showed inverse relationship with C reactive protein, without mediator effect of trunk fatness. Furthermore, sports participation seems to be beneficial for metabolic outcomes between adolescents, mainly to lipid profile. Sports participation seems effective to improve metabolic parameters in lean adolescents, while cardiovascular parameters seem less sensitive to this effect. Moreover, the CRF demand attributed to the sport seems affect decisive in the metabolic component to be improved.

Keywords: Adiposity. Exercise. Risk factors. Young.

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

α	Alfa
p	significância estatística
ABCD <i>Growth Study</i>	<i>Analysis of Behaviors of Children During Growth</i>
ANCOVA	análise de covariância
ANOVA <i>one way</i>	análise de variância de uma via
AFMV	atividade física moderada a vigorosa
ATC	altura tronco-cefálica
AT1-r	receptor tipo 1 da angiotensina 2
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
cNOS	sintase do óxido nítrico constitutiva
CP	comprimento de perna
CV biológico	coeficiente de variação biológico
CT	colesterol total
EMI	espessura médio-intimal
EMIC	espessura médio-intimal da artéria carótida
EMIF	espessura médio-intimal da artéria femoral
eNOS	sintase do óxido nítrico endotelial
E	Estatura
ET-1	endotelina 1
ETP	erro total permitido
F	Feminino
FC	frequência cardíaca
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
GC	gordura corporal
GICRAF	Grupo de Investigações Científicas Relacionadas a Atividade Física
GT	gordura de tronco
HOMA-IR	<i>homeostasis model assessment-estimated insulin resistance</i>
HDL-c	lipoproteína de alta densidade-colesterol

IC95%	intervalo de confiança de 95%
IL	Interleucina
IL-1	interleucina 1
IL-6	interleucina 6
I	Idade
IL-1ra	antagonista do receptor de interleucina 1
iNOS	sintase do óxido nítrico induzível
IR	índice de resistência
LDL-c	lipoproteína de baixa densidade-colesterol
LDL-c ox	lipoproteína de baixa densidade-colesterol oxidada
METs	equivalentes metabólicos
M	Masculino
MCP-1	proteína quimiotática de monócitos 1
M-CSF	fator estimulador de colônia de macrófagos
MMPS	metaloproteinases de matriz
NO	óxido nítrico
NOS	sintase do óxido nítrico
P	Peso
PCR	proteína C reativa
PCRus	proteína C reativa ultrasensível
PVC	pico de velocidade de crescimento
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
ROS	espécies reativas de oxigênio
SOD	superóxido dismutase
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
TG	Triacilglicerol
VCAM-1	molécula 1 de adesão da célula vascular
VE	velocidade diastólica final
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estratificação de risco cardiovascular com base nos valores séricos de PCR ultrasensível.....	32
Figura 2. Classificação do músculo liso.....	36
Figura 3. Espessura médio-intimal da artéria carótida comum.....	36
Figura 4. Formação das células espumosas.	43
Figura 5. O papel da PCR no aumento do espessamento arterial.	43
Figura 6. O papel anti-inflamatório do exercício físico.....	46
Figura 7. Cálculo do tamanho da amostra.....	50
Figura 8. Processo de amostragem por conveniência do <i>ABCD Growth Study</i> , Presidente Prudente, Brasil.....	52
Figura 9. Avaliação de densitometria óssea.....	55
Figura 10. Espessura médio-intimal da artéria carótida	56
Figura 11. Espessura médio-intimal da artéria femoral.	56
Figura 12. Variáveis dopplerfluxométricas da artéria carótida.....	57
Figura 13. Variáveis dopplerfluxométricas da artéria femoral.....	57
Figura 14. Ultrassonografia vascular.....	58
Figura 15. Coleta de pressão arterial e frequência cardíaca de repouso.	61
Figura 16. Sampling from <i>ABCD-Growth Study</i> (Presidente Prudente, Sao Paulo, Brazil, 2017-2018).....	90
Figura 17. Metabolic z score (Panel A) and cardiovascular z score (Panel B) according to groups (non-sport, low CRF sports and high CRF sports), adjusted for covariates.....	97
Figura 18. Metabolic z score according to groups, adjusted for covariates.	121

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Table 1. General characteristics of the adolescents divided by sex (Brazil, n= 259).73

Table 2. General characteristics of the adolescents divided by sex and engagement in ≥ 300 minutes of sports per week (Brazil, n=259).....74

Table 3. Univariate relationship between different aspects related to sports practices and C-reactive protein in girls and boys (Brazil, n= 259).75

Table 4. Karlson Holm Breen mediation models of trunk fat in the association between sports practice parameters and C-reactive protein.76

Artigo 2

Table 5. Characteristic of the sample according to sport demand for CRF.....95

Table 6. Absolute changes (Δ) after 12 months of follow-up in adolescents according to demand of CRF related to sports participation.96

Artigo 3

Table 7. Baseline characteristics of the sample according to demand of CRF related to sport participation and adiposity. 118

Table 8. Absolute changes after 12-months for metabolic and cardiovascular variables according to demand of CRF related to sport participation and obesity in adolescents. 119

Table 9. Absolute changes after 12-months for metabolic and cardiovascular variables according to demand of CRF related to sport participation and obesity in adolescents. 120

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Pontos de corte para elevada espessura médio-intimal das artérias carótida e femoral entre adolescentes.	39
Quadro 2. Modelo matemático para estimativa da maturação somática de adolescentes, pela idade do Pico de Velocidade de Crescimento (PVC).	60
Quadro 3. Análises sanguíneas e padrões de comportamento das medidas.....	62

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
2. JUSTIFICATIVA	23
3. HIPÓTESES	25
4. OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo geral	27
4.2 Objetivos específicos.....	27
5. REVISÃO DE LITERATURA	28
5.1 Fatores de risco cardiovasculares e sua associação com a prática de atividades físicas entre adolescentes.....	28
5.2 Proteína C reativa	30
5.3 Espessamento arterial: avaliação e diferentes pontos de corte	34
5.4 Associação entre a proteína C reativa e a progressão do espessamento arterial	40
5.5 Associação entre a prática esportiva, proteína C reativa e espessamento arterial	45
6. MATERIAIS E MÉTODO	49
6.1 Natureza do estudo	49
6.2 Procedimentos éticos	49
6.3 Cálculo de tamanho amostral.....	49
6.4 Amostragem e critérios de inclusão.....	50
6.5 Critério de exclusão.....	52
6.6 Desenho experimental.....	52
6.7 Variáveis do estudo	53
6.7.1 Prática esportiva.....	53
6.7.2 Adiposidade corporal.....	54
6.7.3 Espessamento arterial e variáveis dopplerfluxométricas.....	55
6.7.4 Maturação biológica	59
6.7.5 Pressão arterial e frequência cardíaca de repouso	60
6.7.6 Variáveis sanguíneas	61
6.8 Análise estatística	63
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	65
7.1 Artigo Original 1.....	66
7.2 Artigo Original 2.....	85

7.3 Artigo Original 3.....	106
8. LIMITAÇÕES.....	129
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	131
10. PERSPECTIVAS DA TESE.....	132
11. REFERÊNCIAS.....	133
12. APÊNDICE	144
APÊNDICE I - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	144
APÊNDICE II – Carta convite	147
APÊNDICE III – Capa	148
APÊNDICE IV – Termo de consentimento	149
APÊNDICE V – Termo de assentimento	150
APÊNDICE VI - Questionário (a).....	152
APÊNDICE VI - Questionário (b).....	153
APÊNDICE VI - Questionário (c)	154
APÊNDICE VI - Questionário (d).....	155
APÊNDICE VI - Questionário (e).....	156
APÊNDICE VI - Questionário (f).....	157
APÊNDICE VI - Questionário (g).....	158
APÊNDICE VI - Questionário (h).....	159
ANEXOS	160
ANEXO I – Modelo de carta de resultados da ultrassonografia	160
ANEXO II - Questionário	161

1. INTRODUÇÃO

Há um crescente número de evidências científicas que têm sublinhado a importância que o estilo de vida pode exercer sobre a saúde já desde as primeiras décadas de vida (CUENCA-GARCIA *et al.*, 2014; MIELKE *et al.*, 2018). Tais achados destacam não apenas o fato da manutenção de hábitos incorporados na infância se perpetuarem até a vida adulta, mas também a sua associação com desfechos metabólicos (KUMAR; ROBINSON; TILL, 2015; MIELKE *et al.*, 2018) e cardiovasculares (LIMA *et al.*, 2014; KWON *et al.*, 2015).

Diante desse cenário, é importante primeiramente destacar o conceito de adolescência. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1986), a adolescência compreende um período da vida que se inicia aos 10 anos e termina aos 19 anos de idade. Neste período intermediário entre a infância e a vida adulta, há de fato diversas alterações físicas, metabólicas, fisiológicas e psicológicas haja vista o processo de maturação biológica e crescimento físico do adolescente. A OMS ainda considera enquanto jovens adultos os sujeitos com a faixa etária entre 15 e 24 anos (WHO, 1986). No entanto, é importante salientar que se tratando de desfechos em saúde, não somente o confronto entre a terminologia e a faixa etária devem ser levados em consideração, mas as mudanças fisiológicas ocorridas ao longo deste período devem ser observadas com cautela.

Somado a isto, tanto o sedentarismo quanto a prática insuficiente de atividades físicas parecem afetar os desfechos em saúde já desde as primeiras décadas de vida (AYALA *et al.*, 2018). No entanto, estes dois componentes do estilo de vida são muitas vezes erroneamente confundidos enquanto sinônimos. Conceitualmente, o sedentarismo engloba o tempo sentado e/ou de tela ou atividades inferiores a 1,5 equivalentes metabólicos (METs) (SBRN, 2012). Em paralelo, a prática insuficiente de atividades físicas compreende ao fato de o sujeito não alcançar a recomendação diária da prática de atividade física moderada a vigorosa (AFMV).

Com isto em mente, cabe salientar que o sedentarismo está associado ao aumento na adiposidade corporal ainda durante a adolescência (AYALA *et al.*, 2018) e também, aumentada chance de mortalidade precoce na idade adulta (KUMAR; ROBINSON; TILL, 2015; TURI *et al.*, 2018). Aliado a isto, a crescente prevalência da prática insuficiente de atividades físicas é preocupante uma vez que está

relacionada ao acometimento de doenças crônicas não transmissíveis na idade adulta, tais como a doença arterial coronariana (6%), diabetes tipo 2 (7%), câncer de mama (10%) e a morte prematura (9%) (LEE *et al.*, 2012).

Neste cenário, tem sido destacado na literatura científica os benefícios atrelados a um aumento na prática de atividades físicas durante a adolescência. Em um estudo conduzido por Colley, Janssen e Tremblay (2012) no qual analisou uma amostra de 1613 crianças e adolescentes canadenses com idade entre 6 e 12 anos, os autores identificaram que entre 11,290 e 12,512 passos/dia poderiam ser equiparados aos 60 minutos diários de AFMV. Dito isto, o engajamento em esportes é uma forma alternativa a fim de alcançar a recomendação de AFMV (≥ 300 minutos semanais) (WHO, 2010; CDC, 2015), uma vez que a prática esportiva consiste na principal manifestação de exercício físico durante a adolescência. Por sua vez, apesar das evidências de que a prática esportiva esteja atrelada a notórios benefícios a saúde (MINTJENS *et al.*, 2018), possivelmente modulados pelo aumento da capacidade cardiorrespiratória e redução na adiposidade corporal (MINTJENS *et al.*, 2018), a sua baixa prevalência (~15%) entre adolescentes brasileiros durante o lazer ainda é um assunto que precisa ser discutido (FERNANDES *et al.*, 2008; FERNANDES *et al.*, 2012).

Interessante notar que a prática esportiva parece afetar a resposta inflamatória (CAYRES *et al.*, 2015; CAYRES *et al.*, 2018), metabólica (WERNECK *et al.*, 2018b) e cardiovascular (PEREZ-BEY *et al.*, 2019) já desde a infância e adolescência. Por exemplo, a relação entre espessamento arterial e elevados níveis séricos da proteína C reativa (PCR) manifesta-se de maneira significativa apenas entre adolescentes não engajados em atividades esportivas (CAYRES *et al.*, 2015; CAYRES *et al.*, 2018). No entanto conforme observado em um estudo longitudinal de 21 anos de seguimento por Juonala *et al.* (2010), os níveis séricos da PCR na infância não apresentaram correlação positiva e significativa com aumentada espessura médio-intimal da artéria carótida na idade adulta. Por sua vez, os resultados entre adolescentes ainda parecem ser conflitantes, pois o efeito da prática esportiva sobre a PCR entre adolescentes parece ser possivelmente independente da adiposidade corporal (CAYRES *et al.*, 2018).

Por outro lado, cabe salientar que a capacidade cardiorrespiratória parece ter um papel intrínseco nos desfechos metabólicos e cardiovasculares já desde a adolescência (PAHKALA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2014). Em um estudo conduzido

por Sun *et al* (2014), os autores observaram que maior capacidade cardiorrespiratória na infância e adolescência está atrelada a menores valores séricos da PCR ao passo que conforme identificado por Werneck *et al* (2018a) os valores séricos da PCR estariam atrelados a aumentada espessura médio-intimal da artéria carótida entre adultos. Além disso, menor capacidade cardiorrespiratória está associada a aumentada espessura arterial da artéria carótida entre adolescentes obesos (SILVA *et al.*, 2014) e da artéria aorta entre não obesos (PAHKALA *et al.*, 2013).

Contudo, os resultados com relação a prática esportiva e espessura médio-intimal das artérias carótida (EMIC) e femoral (EMIF), e padrões de fluxo sanguíneo arterial entre adolescentes ainda são controversos (CAYRES *et al.*, 2015). Se por um lado aumentada resistência vascular a passagem do fluxo sanguíneo parece ser um indicativo de dano endotelial haja vista a tendência a vasoconstrição mediada pela resistência a ação da insulina em detrimento da menor biodisponibilidade do óxido nítrico (HUANG, 2009), por outro lado o papel da modulação autonômica sobre a resposta na estrutura arterial também precisa ser considerada. Ainda neste contexto, a fim de identificar risco metabólico e cardiovascular, alguns estudos têm utilizado o escore z padronizado para verificar o risco de anormalidades precoces de cunho metabólico e cardiovascular (WERNECK *et al.*, 2018b), e neste quesito a inserção em tais desfechos as variáveis como por exemplo o espessamento arterial e variáveis dopplerfluxométricas (índice de resistência) constituem um avanço quando comparado aos estudos prévios (WERNECK *et al.*, 2018b). Sabe-se que a capacidade cardiorrespiratória na infância parece trazer benefícios a saúde metabólica durante a adolescência (WERNECK *et al.*, 2018b), no entanto ainda não está claro na literatura científica se a prática esportiva na adolescência poderia afetar desfechos cardiovasculares, tais como pressão arterial e espessura médio-intimal das artérias carótida e femoral e variáveis dopplerfluxométricas (índice de resistência), e até mesmo quando agrupadas em escore z cardiovascular. Somado a isto, são escassos os estudos que investigaram se a associação entre a manutenção da prática esportiva poderia melhorar de maneira mais robusta o perfil inflamatório (CAYRES *et al.*, 2015; CAYRES *et al.*, 2018), metabólico (WERNECK *et al.*, 2018b) e cardiovascular entre adolescentes quando comparado a seus pares não esportistas.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em linhas gerais, a partir dos objetivos propostos para a presente estudo, nós podemos concluir que:

- Confirmando a hipótese inicial do estudo, independentemente da gordura de tronco, os níveis séricos da proteína C reativa foram inversamente associados com tempo prévio de engajamento no esporte e a quantidade semanal de tempo despendido na modalidade (minutos por semana). No entanto, ao contrário do esperado, a gordura de tronco não mediou o relacionamento entre a prática esportiva e a proteína C reativa.
- Prática esportiva parece ser benéfica para desfechos metabólicos entre adolescentes, principalmente para o perfil lipídico. No entanto, em contrapartida a hipótese inicial do estudo, não somente elevada demanda da cardiorrespiratória apresentou alterações benéficas na amostra analisada. Em paralelo, adolescentes engajados em esportes com baixa demanda da capacidade cardiorrespiratória apresentaram diminuição nos níveis séricos do perfil lipídico.
- Confirmando a hipótese inicial do estudo, independentemente da demanda da capacidade cardiorrespiratória, a prática esportiva entre adolescentes parece ser benéfica a saúde em detrimento da significativa melhora nos parâmetros metabólicos. Por outro lado, em contrapartida ao esperado, não foram observadas alterações significativas para o espessamento arterial e padrões de fluxo sanguíneo arterial.

11. REFERÊNCIAS

- ABERNETHY, T. J; AVERY, O. T. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: I. Distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus. **The Journal of Experimental Medicine**, v.73, n.2, p.173-82, 1941.
- ANDERSSON, C; VASAN, R. S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. **Nature Reviews Cardiology**, v.15, n.4, p.230-240, 2018.
- ANTUNES, B. M. M. *et al.* Immunometabolism and Exercise: New avenues. **Motricidade (SANTA MARIA DA FEIRA)**, v. 13, p. 85-98, 2017.
- ARMSTRONG, N; TOMKINSON, G; EKELUND, U. Aerobic fitness and its relationship to sport, exercise training and habitual physical activity during youth. **British Journal of Sports Medicine**, v.45, n.11, p.849–858, 2011.
- AYALA, A. M. C *et al.* Longitudinal changes in sitting patterns, physical activity, and health outcomes in adolescents. **Children (Basel)**, v.6, n.1, p.E2, 2018.
- BREEN, R; KARLSON, K. B; HOLM, A. Total, direct, and indirect effects in logit and probit models. **Sociological Methods & Research**, v.42, n.2, p.164–191, 2013.
- BRENNER, J. S *et al.* Overuse injuries, overtraining, and burnout in child and adolescent athletes. **Pediatrics**, v.119, n.6, p.1242–1245, 2007.
- BÖHM, B *et al.* Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. **Atherosclerosis**, v.206, n.2, p.458-63, 2009.
- CALABRÓ, P; WILLERSON, J. T; YEH, E. T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. **Circulation**, v.108, n.16, p.1930–2, 2003.
- CALABRÓ, P *et al.* Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. **Journal of the American College of Cardiology**, v.46, n.6, p.1112–3, 2005.
- CARSON, V *et al.* Light-intensity physical activity and cardiometabolic biomarkers in US adolescents. **PLoS One**, v.8, n.8, p.e71417, 2013.
- CAYRES, S. U *et al.* The mediating role of physical inactivity on the relationship between inflammation and artery thickness in prepubertal adolescents. **The Journal of Pediatric**, v.166, n.4, p.924-9, 2015.
- CAYRES, S. U *et al.* Sport-based physical activity recommendations and modifications in C-reactive protein and arterial thickness. **European Journal of Pediatrics**, v.177, n.4, p.551-558, 2018.

CAYRES, S. U *et al.* Sports participation is inversely associated with C-reactive protein levels in adolescents: ABCD Growth Study. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 29, n.7, p.1000-1005, 2019.

Centers for Disease Control and Prevention. (CDC, 2015). How much physical activity do children need?

Retrieved from <http://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/children/index.htm>.

CHEN, J. Y *et al.* Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. **Biomed Pharmacother**, v. 97, p.423-428, 2018.

CHRISTOFARO, D. G. D *et al.* Validação do monitor de medida de pressão arterial Omron HEM742 em Adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.92, n.1, p.10-15, 2009.

CHRISTOFARO, D. G *et al.* Prevalence of physical activity through the practice of sports among adolescents from Portuguese speaking countries. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.20, n.4, p.1199-206, 2015.

CRUVINEL, W. M *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.50, n.4, p.434-47, 2010.

COLLEY, R. C.; JANSSEN, I.; TREMBLAY, M. S. Daily step target to measure adherence to physical activity guidelines in children. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.44, n.5, p.977-82, 2012.

CUENCA-GARCÍA, M *et al.* Combined influence of healthy diet and active lifestyle on cardiovascular disease risk factors in adolescents. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 24, n.3, p.553-62, 2014.

DALAGER, S *et al.* Artery-related differences in atherosclerosis expression. Implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. **Stroke**, v.38, n.10, p.2698-2705, 2007.

DIAZ, M. N *et al.* Mechanisms of disease: Antioxidants and atherosclerotic heart disease. **New England Journal of Medicine**, v.337, n.6, p.408-16, 1997.

DU CLOSS, T. W; MOLD, C. C-reactive protein: na activator of innate immunity and a modulator of adaptative immunity. **Immunologic Research**, v.30, n.3, p.261-77, 2004.

DWYER, T *et al.* Cohort Profile: the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. **International Journal of Epidemiology**, v.42, n.1, p.86-96, 2013.

ENOS, W. F; HOLMES, R. H; BEYER, J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminar report. **JAMA**, v.152, n.12, p.1090-1093, 1953.

EKELUND, U *et al.* Moderate to vigorous physical activity and sedentary time and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. **JAMA**, v.307, n.7, p. 704-12, 2012.

FERNANDES, R. A *et al.* Association between regular participation in sports and leisure time behaviors in Brazilian adolescents: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v.8, p.329.

FERNANDES, R. A *et al.* Characteristics of family nucleus as correlates of regular participation in sports among adolescents. **International Journal of Public Health**, v.57, n.2, p.431-5, 2012.

FRERICHS, R. R *et al.* Serum cholesterol and triglyceride levels in 3,446 children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. **Circulation**, v.54, n.2, p.302-09, 1976.

GUYTON, A. C.; HALL, J. R. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 1151p.

GLEESON, M *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. **Nature Reviews Immunology**, v.11, n.9, p.607-15, 2011.

HAN, K. H *et al.* C-reactive protein promotes monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis through upregulating CC chemokine receptor 2 expression in human monocytes. **Circulation**, v.109, n.21, p.2566-71, 2004.

HAO, G *et al.* Growth of carotid intima-media thickness in black and white young adults. **Journal of the American Heart Association**, v.5, n.12, p.e004147, 2016.

HANSSON, G. K; JONASSON, L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.29, n.11, p.1714-7, 2009.

HAY, J *et al.* Physical activity intensity and cardiometabolic risk in youth. **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.166, n.11, p.1022-9, 2012.

HOLMAN, R. L *et al.* The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the of the 20th century. **American Journal of Pathology**, v.34, n.2, p.209-35. 1958.

HOLMAN, R. L. Atherosclerosis - a pediatric nutrition problem? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.9, p.565-9, 1961.

HUANG, P. L. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v.20, n.6, p.295-302, 2009.

HULTEEN, R. M *et al.* Global participation in sport and leisure-time physical activities: A systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v.95, p.14-25, 2017.

HURLIMANN, J; THORBECKE, G. J; HOCHWALD, G. M. The liver as the site of C-reactive protein formation. **Journal of Experimental Medicine**, v.123, n.2, p.365-78, 1966.

ISHIZU, T *et al.* Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. **Heart Vessels**, v.19, n.4, p.189–95, 2004.

JÄRVISALO, M. J *et al.* Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.22, n.8, p.1323-8, 2002.

JONASSON, L *et al.* Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. **Journal of Clinical Investigation**, v.76, n.1, p.125-31, 1985.

JOURDAN, C *et al.* Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. **Journal of Hypertension**, v. 23, n.9, p.1707–15, 2005.

JUONALA, M *et al.* Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the cardiovascular risk in Young Finns study. **Hypertension**, v.48, n.3, p.424-30, 2006a.

JUONALA, M *et al.* Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.26, n.8, p.1883-8, 2006b.

JUONALA, M *et al.* Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. **Circulation**, v.122, n.24, p.2514-20, 2010.

KWON, S *et al.* Active lifestyle in childhood and adolescence prevents obesity development in young adulthood. **Obesity (Silver Spring)**, v.23, n.12, p.2462-9, 2015.

KUMAR. B; ROBINSON, R; TILL, S. Physical activity and health in adolescence. **Clinical Medicine**, v.15, n.3, p.267–72, 2015.

LAUER, R. M *et al.* Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. **The Journal of Pediatrics**, v.86, n.5, p.697-706, 1975.

LEE, I *et al.* Impact of physical inactivity on the world's major non-communicable diseases. **Lancet**, v.21, n.380(9838), p. 219–229, 2012.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v.420, n.6917, p.868-74, 2002.

LIBBY, P; RIDKER, P. M; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, n.9, p.1135-43, 2002.

LIBBY, P. History of discovery: Inflammation in atherosclerosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.32, n.9, p. 2045–2051, 2012.

LIBBY, P *et al.* Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. **Journal of the American College of Cardiology**, v.72, n.17, p.2071-2081, 2018.

LIMA, M. C. S *et al.* Early sport practice promotes better metabolic profile independently of current physical activity. **Medicina Sportiva**, v.18, n.4, p.172-178, 2014.

LYNCH, K. R *et al.* Impact sports and bone fractures among adolescents. **Journal of Sports Sciences**, v.35, n.24, p.2421-2426, 2017.

LORENZ, M. W *et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, v.115, n.4, p. 459-67, 2007a.

LORENZ, M. W *et al.* High sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. **Stroke**, v.38, n.6, p.1774-9, 2007b.

LUO, X *et al.* Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. **Clinical Radiology**, v.66, n.5, p.393-8, 2011.

MACINTYRE, S; SAMOLS, D; DAILEY, P. Two carboxylesterases bind C-reactive protein within the endoplasmic reticulum and regulate its secretion during the acute phase response. **Journal of Biological Chemistry**, v.269, n.39, p.24496-503, 1994.

MAGNUSSEN, C. G *et al.* When and how to start prevention of atherosclerosis? Lessons from the Cardiovascular Risk in the Young Finns Study and the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project. **Pediatric Nephrology**, v.27, n.9, p.1441-52, 2012.

MAHER, J. M; MARKEY, J. C; EBERT-MAY, D. The other half of the story: effect size analysis in quantitative research. **CBE- Life Sciences Education**, v.12, n.3, p.345-51, 2013.

MALACHIAS, M. V. B *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 3 - Avaliação Clínica e Complementar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n.3, p. 14-17, 2016.

MANN, K. D *et al.* Longitudinal study of the associations between change in sedentary behavior and change in adiposity during childhood and adolescence: Gateshead Millennium Study. **International Journal of Obesity**, v.41, n.7, p.1042-1047, 2017.

MARTIN, S. S *et al.* Comparison of a novel method vs the friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. **JAMA**, v.310, n.19, p.2061–2068, 2013.

MARQUES A *et al.* Cross-sectional and prospective associations between moderate to vigorous physical activity and sedentary time with adiposity in children. **International Journal of Obesity**, v.40, n.1, p.28-33, 2016.

MARQUES, A; EKELUND, U; SARDINHA, L. B. Associations between organized sports participation and objectively measured physical activity, sedentary time and weight status in youth. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v.19, n.2, p.154–157, 2016.

MATTHEWS, D. R *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, n.7, p.412-9, 1985.

MIELKE, G. I *et al.* Associations between self-reported physical activity and screen time with cardiometabolic risk factors in adolescents: Findings from the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **Preventive Medicine**, v.19, n.119, p.31-36, 2018.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v.10, n.4, p.275-278, 2011.

MINTJENS, S *et al.* Cardiorespiratory Fitness in Childhood and Adolescence Affects Future Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review of Longitudinal Studies. **Sports Medicine**, v. 48, n.11, p.2577–2605, 2018.

MIRWALD, R. L *et al.* An assessment of maturity from anthropometric measurements. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v.34, n.4, p.689-94, 2002.

MITCHELL, R. N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; ASTER, J. C. Fundamentos de Robbins & Cotran: patologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 699p.

NOGUEIRA, A. C. S *et al.* Normatização dos equipamentos e das técnicas para a realização de exames de ultra-sonografia vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 82, n.6, p. 1-14, 2004.

ORTEGA, F. B *et al.* Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. **International Journal of Obesity**, v.32, n.1, p.1-11, 2008.

PAHKALA, K *et al.* Association of physical activity with vascular endothelial function and intima-media thickness. **Circulation**, v.124, n.18, p.1956-63, 2011.

PAHKALA K *et al.* Association of fitness with vascular intima-media thickness and elasticity in adolescence. **Pediatrics**, v.132, n.1, p.e77-84, 2013.

PARK, M. H *et al.* Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. **BMC Pediatrics**, v. 15, p.161, 2015.

PEPYS, M. B. C-reactive protein fifty years on. **Lancet**, v.1, n.8221, p.653-7, 1981.

PÉREZ-BEY, A *et al.* The influence of cardiorespiratory fitness on clustered cardiovascular disease risk factors and the mediator role of body mass index in youth: The UP&DOWN Study. **Pediatric Diabetes**, v.20, n.1, p.32-40, 2019.

PETERSEN, A. M; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v.98, n.4, p.1154-62, 2005.

PICKERING, T. G *et al.* Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Hypertension**, v.111, n.5, p.142-61, 2005.

PIGNOLI, P. *et al.* Intimal plus thickness of arterial wall: a direct measurement with ultrasound imagin. **Circulation**, v.74, n.6, p.1399-406, 1986.

POITRAS, V. J *et al.* Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.41, n. 6, p.S197-239, 2016.

POZZA, R. D *et al.* Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. **Atherosclerosis**, v.238, n.2, p.380-7, 2015.

QAMIRANI, E *et al.* C-reactive protein inhibits endothelium-dependent NO-mediated dilation in coronary arterioles by activating p38 kinase and NAD(P)H oxidase. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v.25, n.5, p.995-1001, 2005.

RAITAKARI, O. T *et al.* Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study. **JAMA**, v.290, n.17, p.2277-83, 2003.

RAITAKARI, O. T *et al.* Cohort profile: the cardiovascular risk in Young Finns Study. **International Journal of Epidemiology**, v.37, n.6, p.1220-6, 2008.

RIDKER, P. M *et al.* Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. **New England Journal of Medicine**, v.336, n.14, p.973-9, 1997.

RIDKER, P. M. Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. **Circulation**, v.108, n.12, p.e81-5, 2003.

RIDKER, P. M. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. **Journal of the American College of Cardiology**, v.67, n.6, p. 712-723, 2016.

RIED-LARSEN, M *et al.* Associations between objectively measured physical activity intensity in childhood and measures of subclinical cardiovascular disease in adolescence: prospective observations from the European Youth Heart Study. **British Journal of Sports Medicine**, v.48, n.20, p.1502-7, 2014.

ROTHWELL, P. M. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. **European Heart Journal**, v. 22, n.1, p.11-4, 2001.

RUIZ, J. R *et al.* Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; the European Youth Heart Study. **International Journal of Obesity**, v.31, n.10, p.1545-51, 2007.

SANDER, D *et al.* Combined effects of hemoglobin A1c and C-reactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis: the INVADE study. **Stroke**, v.37, n.2, p.351-7, 2006.

SANDERCOCK, G. R; BEEDIE, C; MANN, S. Is Olympic inspiration associated with fitness and physical activity in English schoolchildren? A repeated cross-sectional comparison before and 18 months after London 2012. **BMJ Open**, v.6, n.11, p.e011670, 2016.

SANTOS, I. S *et al.* Carotid intima-media thickness value distributions in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Atherosclerosis**, v.237, n.1, 227-35, 2014.

SASS, C *et al.* Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. **Journal of Hypertension**, v.16, n.11, p.1593–602, 1998.

SIMELL, O *et al.* Cohort Profile: The STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an Infancy-onset Dietary and Life-style Intervention Trial. **International Journal of Epidemiology**, v.38, n.3, p.650-5, 2009.

SILVA, G *et al.* Associations between sports participation, levels of moderate to vigorous physical activity and cardiorespiratory fitness in children and adolescents. **Journal of Sports Sciences**, v.31, n.12, p.1359-67, 2013.

SKREDE T *et al.* Moderate-to-vigorous physical activity, but not sedentary time, predicts changes in cardiometabolic risk factors in 10-y-old children: The Active Smarter Kids Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.105, n.6, p.1391-1398, 2017.

Sedentary Behaviour Research Network (SBRN). Standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours”. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 37, n.3, p.540–2, 2012.

SOMERSET, S; HOARE, D. J. Barriers to voluntary participation in sport for children: a systematic review. **BMC Pediatrics**, v.18, n.1, p.47, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.77, p.1-48, 2001.

SPROSTON, N. R; ASHWORTH, J. J. Role of c-reactive protein at sites of inflammation and infection. **Frontiers in Immunology**, v.9, p;754, 2018.

SRINIVASAN, S. R *et al.* Serum lipoprotein profile in children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*, v.54, n.2, p.309-18, 1976.

STARY, H. C. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. **Arteriosclerosis**, v.9, n.1 Suppl, p.119-32, 1989.

STEIN, J. H *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.21, n.2, p.93-111, 2008.

STRONG, J. P.; MCGILL Jr, H. C. The pediatric aspects of atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v.9, n.3, p.251-265, 1969.

STRONG, W. B *et al.* Evidence based physical activity for school-age youth. **The Journal of Pediatrics**, v.146, n.6, p.732-7, 2005.

SUN, C *et al.* The contribution of childhood cardiorespiratory fitness and adiposity to inflammation in young adults. **Obesity (Silver Spring)**, v.22, n.12, p.2598-605, 2014.

SZOSTAK, J; LAURANT, P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. **Clinical Science**, v.121, n.3, p.91-106, 2011.

TARP, J *et al.* Does adiposity mediate the relationship between physical activity and biological risk factors in youth?: a cross-sectional study from the International Children's Accelerometry Database (ICAD). **International Journal of Obesity**, 2017 Oct 3. [Epub ahead of print].

TILLET, W. S; FRANCIS, T. J. R. Serological reactions in pneumonia with a non-protein fraction of pneumococcus. **Journal of Experimental Medicine**. v.52, n.4, p. 561-571, 1930.

THIJSSSEN, D. J; CABLE, T; GREEN, J. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. **Clinical Science**, v.122, n.7, p. 311-322, 2012.

TREMBLAY, M. S *et al.* New Canadian physical activity guidelines. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v.36, n.1, p.36–46, 2011.

TREMBLAY MS *et al.* Global Matrix 2.0: Report card grades on the physical activity of children and youth comparing 38 countries. **Journal of Physical Activity and Health**, v.13, n.11 Suppl 2, p.S343-S366, 2016.

TURI, B. C *et al.* TV viewing time is associated with increased all-cause mortality in Brazilian adults independent of physical activity. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 28, n.2, p.596-603, 2018.

VENUGOPAL, S. K; DEVARAJ, S; JIALAL, I. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects. **The American Journal of Pathology**, v.166, n.4, p.1265-71, 2005.

VERMA, S *et al.* A Self-Fulfilling prophecy c-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. **Circulation**, v.106, n.8, p.913-9, 2002.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. **Molecular Immunology**, v.38, n.2-3, p. 189-97, 2001.

WANG, A *et al.* No association between high-sensitivity c-reactive protein and carotid intima-media progression: The APAC Study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v.26. n.2, p.252-259, 2017.

WERNECK A, O *et al.* Association between sports participation in early life and arterial intima-media thickness among adults. **Medicina (Kaunas)**, v.54, n.5, 2018.a

WERNECK, A. O *et al.* Sport Participation and Metabolic Risk During Adolescent Years: A Structured Equation Model. *International Journal of Sports Medicine*. v. 39, n.9, p.674-681, 2018.b

WERNECK, A. O *et al.* Tracking of physical fitness in elementary school children: The role of changes in body fat. **American Journal of Human Biology**, e23221, 2019.

WICKEL, E. E; EISENMANN, J. C. Contribution of youth sport to total daily physical activity among 6- to 12-yr-old boys. **Medicine Science in Sports & Exercise**, v.39, n.9, p.1493–1500, 2007.

WHYTE, J. J; LAUGHLIN, M. H. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. **Acta Physiologica**, v.199, n.4, p.441-50, 2010.

WHO, World Health Organization. Young People's Health - a Challenge for Society. Report of a WHO Study Group on Young People and Health for All. Technical Report Series 731. Geneva: WHO, 1986

WHO, Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2010.

YEH, E. T; WILLERSON, J. T. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. **Circulation**, v.107, n.3, p.370-1, 2003.

ZAGO, A. S; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.87, n.6, p.e264-e270, 2006.

ZIESKE, A. W *et al.* Elevated C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. v.25, n.6, p.1237-43, 2005.