

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL  
PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM SAÚDE  
INTEGRAL  
DOUTORADO EM SAÚDE INTEGRAL**

**ENSAIO CLÍNICO DO IMPACTO DO *EXERGAME* NA  
MICROCIRCULAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE  
RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA DISFUNÇÃO  
ENDOTELIAL DE GRANDES VASOS EM  
ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE**

**Thacira Dantas Almeida Ramos**

Recife – PE  
Agosto 2020

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL  
PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM SAÚDE  
INTEGRAL  
DOUTORADO EM SAÚDE INTEGRAL**

**ENSAIO CLÍNICO DO IMPACTO DO *EXERGAME* NA  
MICROCIRCULAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE  
RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA DISFUNÇÃO  
ENDOTELIAL DE GRANDES VASOS EM  
ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE**

Tese apresentada ao Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) como parte dos requisitos para obtenção do grau de doutor em Saúde Integral

**Thacira Dantas Almeida Ramos**

**Orientador: Prof. Dr. João Guilherme Bezerra Alves**

**Co-orientadora: Prof. Dra. Carla Campos Muniz Medeiros**

**Linha de pesquisa: Doenças do adulto com origem na infância**

Recife – PE

Agosto 2020

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP  
Ficha Catalográfica BAB-029/2020  
Elaborada por Túlio Revoredo CRB-4/2078

---

R175e Ramos, Thacira Dantas Almeida

Ensaio clínico do impacto do exergame na microcirculação e associação de fatores de risco cardiometabólicos na disfunção endotelial de grandes vasos em adolescentes com sobrepeso e obesidade / Thacira Dantas Almeida Ramos. Orientador: João Guilherme Bezerra Alves. Coorientadora: Carla Campos Muniz Medeiros – Recife: Do Autor, 2020.

133 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde Integral) – Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2020.

1. Doenças vasculares. 2. Hipernutrição. 3. Túnica Íntima. I. Alves, João Guilherme Bezerra: orientador. II. Medeiros, Carla Campos Muniz: coorientadora. III. Título.

CDD 616.398

---

**ENSAIO CLÍNICO DO IMPACTO DO *EXERGAME* NA  
MICROCIRCULAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO  
CARDIOMETABÓLICOS NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE  
GRANDES VASOS EM ADOLESCENTES COM SOBREPESO E  
OBESIDADE**

Tese de doutorado em Saúde Integral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), submetida à defesa pública e aprovada pela banca examinadora em 12/08/2020.

---

Prof. Dr. João Guilherme Bezerra Alves

---

Prof. Dra. Maria do Carmo Menezes Bezerra Duarte

---

Prof. Dr. Alex Sandro Rolland de Souza

---

Prof. Dra. Adriana Ferraz de Vasconcelos

---

Prof. Dr. Esdras Marques Lins

*Dedico este trabalho aos meus filhos, Leonardo e Lucas.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, infinitamente, a Deus por essa dádiva de viver. A Sua graça faz maravilhas em minha vida. Lugares que jamais imaginei chegar, Tu me levastes; etapas que jamais imaginei conquistar, Tu me fizeste alcançar; Tu colocas anjos em minha vida, para me conduzir e me guardar. Hoje, sinto-me reflexo de toda a Tua graça e misericórdia. Que cada conhecimento adquirido, torne-me mais humilde e permita-me contribuir para um mundo mais fraterno e menos desigual.

À minha coorientadora, Prof. Dra. Carla Campos, por me dar a oportunidade de estar em seu grupo de pesquisa, por me ensinar tantas coisas relacionadas a esse universo científico e por me ajudar em todo esse projeto para que eu conseguisse finalizá-lo. Carla, minha grande admiração pelo ser humano que você é, e minha eterna gratidão por todos os frutos que colhi e tenho colhido na minha carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. João Guilherme, por ter acolhido minha pesquisa, orientado e por me permitir ser sua orientanda.

À Prof. Dra. Danielle Franklin, pela grande acolhida em seu grupo de pesquisa e pela parceria constante de auxílio na orientação.

Aos cordiais professores do programa de doutorado, Prof. Dra. Maria do Carmo Duarte e Prof. Dr. Alex Sandro Rolland, pela disponibilidade e gentileza em avaliar esta pesquisa, contribuindo com seus conhecimentos para o aprimoramento.

Aos queridos Prof. Dra. Adriana Ferraz e Prof. Dr. Esdras Marques, que permeiam minha história profissional desde orientadores e professores na cirurgia vascular, colegas de profissão e que, nesta etapa, acolheram o convite de avaliadores desta tese, com muita presteza e atenção. Meu eterno carinho, admiração e agradecimento às contribuições de ambos em minha carreira.

Ao prof. Dr. José Figueiroa Natal por dividir seu imensurável conhecimento no universo da estatística e contribuir substancialmente com esta pesquisa. Um professor admirável pela acessibilidade, cordialidade, clareza nas informações, paciência e, sobretudo, *expertise*.

À minha colega de doutorado e amiga, Tatianne Estrela, por ter sido meu braço direito neste doutorado, por toda a parceria de conhecimento e amizade construído nesta pesquisa e em toda nossa trajetória acadêmica. Companheira de viagem, em que vivenciamos tantas alegrias e conquistas nestes últimos quatro anos, como também perdas

irreparáveis marcaram esta etapa. Minha grande admiração pelo seu enfrentamento e pela sua fé, pois tudo que estamos construindo nesta vida tem um propósito divino.

À prof. Dra. Melânia Amorim, em que tive meu primeiro contato na graduação como minha professora, e desde então despertou-me uma enorme admiração da grande pesquisadora que é. E assim agiu, influenciando-me positivamente a ingressar na pesquisa. Mesmo com pouco convívio, ela vibrou com minha conquista acadêmica e agiu com sororidade, tendo a delicadeza de ser a primeira pessoa a informar-me da minha aprovação no doutorado, desejando sucesso, e assim escrevendo: “parabéns pela aprovação em plena licença maternidade; nós mulheres, somos mesmo surpreendentes”. Ela nem imagina o quanto essas palavras foram combustíveis para esta etapa.

Ao Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, por me permitir cumprir mais uma etapa de minha vida acadêmica. Instituição ao qual tenho profundo respeito e admiração desde quando tive a oportunidade de vivenciar o internato de pediatria e ginecologia e obstetrícia em minha graduação.

À Universidade Estadual Paraíba, instituição ao qual tenho grande estima, que faz parte da minha trajetória acadêmica, ao me permitir tornar-me mestre e conhecer o grupo de pesquisa ao qual faço parte.

Ao Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE), pelo fomento, orientação e apoio científico recebido por esta pesquisa.

À toda equipe de mestrandos, doutorandos, acadêmicos vinculados ao NEPE, por todo o envolvimento, dedicação e compromisso com a presente pesquisa.

À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro durante todo o período de doutorado.

À secretaria de educação do município de Campina Grande, por todas as informações concedidas e pela viabilização da pesquisa.

Às gestoras das escolas, Tiradentes e Antônio Mariz, pela acolhida muito gentil com toda a equipe de pesquisa e pela concessão de espaços físicos e escolares para a realização das atividades da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Luís Arthur Cabral, coordenador do curso de educação física da Unifacisa – PB, pelas orientações acerca do exercício físico e pelo comprometimento em elaborar o programa da intervenção. Além de viabilizar o recrutamento dos monitores do curso de educação física para o acompanhamento da intervenção.

Aos alunos e pais participantes da pesquisa, por toda gentileza, paciência e contribuição, além de toda a confiança depositada na equipe. Sem os dedicados voluntários, não haveria a possibilidade de realizar esta pesquisa.

A colega de doutorado do IMIP, Marina Magalhães, por toda a paciência e disponibilidade em repassar informações importantes do aparelho usado na pesquisa.

Aos colegas de turma, Eduardo, Kélida, Patrícia, Tatianne e Thaysa, que foram sempre muito companheiros em nossos estudos e permitimos desfrutar de uma convivência muito agradável e construtiva.

Às minhas pupilas na academia, Giovanna e Júlia, grandes e disciplinadas alunas, graduandas de medicina, e que trilharão um belo caminho na profissão, pela dedicação e empenho de cada uma.

Ao acadêmico Daniel, pelo compromisso e interesse na pesquisa. Por levar com tanta competência a missão de monitorar o exame da microcirculação.

À minha família, em especial à minha base familiar, minha mãe Aparecida e minha irmã Thaíse, por me apoiarem nos estudos, desde os tempos escolares até esta grande conquista. Através delas vivenciei o mais importante aprendizado de minha vida: de idoneidade, caráter e doação como prova de amor. Tudo por elas que me construíram e me deram o mundo.

Ao meu esposo, André, que há 13 anos está ao meu lado, me apoiando em todos os aspectos da vida. Sua paciência, parceria e apoio foram fundamentais para que eu conquistasse vários desafios, sem descuidar dos nossos filhos, quando você admiravelmente assumiu o meu papel em momentos de minha ausência. A você dedico minha admiração, meu carinho e meus dias na edificação do nosso lar.

Aos meus filhos, Leonardo e Lucas, que hoje pouco entendem o significado desta conquista, porém por quem dedico toda a minha vida. Vocês deram não apenas o verdadeiro sentido a tudo que tenho e conquistei, mas deram força e a obstinação para tantas conquistas. A maternidade tem me permitido experimentar um pouco do amor divino e do poder de Deus em nossas vidas.



*“E uma das condições necessárias a pensar certo,  
é não estarmos demasiado certos das nossas certezas.”*

PAULO FREIRE.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** a disfunção endotelial, precursora da doença aterosclerótica, pode iniciar na infância e adolescência. As alterações em fatores de risco cardiometabólicos nesse grupo etário, podem representar disfunção endotelial detectável em grandes vasos. Mudanças precoces nos fatores de risco, como sobrepeso e obesidade, podem alterar a história natural da doença, evitando as doenças cardiovasculares futuras. Nesse contexto, o exercício físico é uma das terapêuticas propostas, no âmbito da mudança no estilo de vida. O teste da *Light Amplification Stimulated Emission of Radiation (Laser)* avalia o perfil microvascular da disfunção endotelial e é capaz de detectar alterações dinâmicas no fluxo sanguíneo. A ultrassonografia de carótidas permite a avaliação precoce das alterações endoteliais nos grandes vasos, através da medida da espessura da camada íntima-média da artéria, considerado como marcador de aterosclerose subclínica.

**OBJETIVO:** avaliar o impacto do exercício físico, realizado com auxílio do *exergame*, na disfunção endotelial da microcirculação, na pressão arterial e na proteína C reativa em adolescentes com sobrepeso e obesidade, e a associação dos fatores de risco cardiometabólicos com a disfunção do endotélio de grandes vasos, na artéria carótida destes adolescentes.

**MÉTODO:** ensaio clínico, desenvolvido em duas escolas públicas de Campina Grande, Paraíba, Brasil, durante fevereiro de 2018 a junho de 2018, envolvendo 61 indivíduos de 10 a 16 anos. Todos os alunos matriculados nas duas escolas, diagnosticados com sobrepeso e obesidade no corrente ano, avaliados pelo Programa de Saúde nas Escolas do governo federal, foram convidados a participar. Foram excluídos os portadores ou que apresentassem na época do estudo, alguma limitação motora ou cognitiva, pulmonar ou síndromes genéticas, que impedisse a participação no exercício físico proposto na intervenção; aqueles que apresentassem algum distúrbio metabólico com uso de medicamentos ou tratamento específico que alterassem o metabolismo do perfil lipídico ou glicídico; gestação em curso; ou em tratamento medicamentoso para excesso de peso. Uma escola foi selecionada para a intervenção, com *exergame*, variável independente, três vezes na semana, por oito semanas, com um total de 30 adolescentes; e a outra escola foi selecionada para ser o grupo controle, sem a prática do exercício físico, com um total de 31 alunos. Foram avaliadas as variáveis dependentes no início e ao final da intervenção, para verificar o impacto do *exergame* em ambos os grupos: fluxo sanguíneo de repouso, fluxo sanguíneo máximo, área de oclusão, área de hiperemia e hiperemia reativa pós-oclusiva, parâmetros avaliados pela *Laser Doppler fluxometria*, além do índice de massa corporal, pressão arterial sistêmica e proteína C reativa. Os fatores de risco cardiometabólicos avaliados foram os exames laboratoriais de triglicerídeos, colesterol total e suas frações, glicemia de jejum e hemoglobina glicada, que foram coletados antes da intervenção. A ultrassonografia de carótidas foi realizada no início da intervenção para verificar a correlação da disfunção endotelial de grandes vasos, avaliado pelo espessamento do complexo íntima-média da carótida com os fatores de risco cardiometabólicos e os dados foram avaliados considerando um único grupo de adolescentes com sobrepeso e obesidade, com cálculo amostral para as análises transversais, *a posteriori*. Para avaliar o efeito da intervenção na proteína C reativa, índice de massa corporal e pressão arterial foram realizados os testes de Mann-Whitney ou t-student para comparação dessas variáveis entre os grupos e o teste t-student pareado ou Wilcoxon para comparar os valores das variáveis estudadas, no início e final do estudo, dentro de cada grupos. O efeito da intervenção na microcirculação foi avaliado por testes não paramétricos. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição da variável estudada como a finalidade de definir o teste a ser realizado. Para verificar a associação do espessamento da carótida com as

variáveis cardiometabólicas foi realizado o teste de qui-quadrado e o teste de correlação de Pearson ou Spearman. Por fim, foi realizada a regressão linear múltipla para verificar quais os fatores independentes para determinação da espessura do complexo médio-intimal da carótida. A pesquisa foi desenvolvida em conformidade com a Resolução 466/2012, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 88034318.4.0000.5175), sob o parecer número 2.385.662, em 01 de novembro de 2017. **RESULTADOS:** houve aumento no fluxo sanguíneo de repouso e o máximo da microcirculação no grupo intervenção,  $p=0,038$  e  $p= 0,024$ , respectivamente, em comparação ao controle. Aqueles submetidos à intervenção, apresentaram redução da pressão arterial sistólica ( $p= 0,041$ ). O IMC reduziu em ambos os grupos: intervenção ( $p= 0,002$ ) e controle ( $p= 0,031$ ). Na análise intragrupo, houve aumento de proteína C reativa no grupo controle ( $p= 0,004$ ). A avaliação transversal do grupo antes do ensaio, demonstrou que o espessamento teve correlação positiva com o z-escore do IMC ( $r=0,256$ ,  $p=0,016$ ), a glicemia de jejum ( $r=0,236$ ,  $p= 0,027$ ) e o sexo masculino ( $r=-0,237$ ;  $p=0,026$ ). Entretanto, após regressão, apenas o z-escore do IMC mostrou-se independentemente associado ao espessamento. **CONCLUSÕES:** o exercício físico praticado através do *exergame* melhora os parâmetros da microcirculação, em destaque o fluxo sanguíneo de repouso e máximo, bem como melhora os índices de pressão arterial sistólica. O índice de massa corporal avaliado através do z-score está relacionado ao espessamento da carótida em adolescentes com sobrepeso e obesidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** aterosclerose, terapia por exercício, sobrepeso, obesidade, microcirculação, adolescente, endotélio vascular

Número de registro de Ensaio Clínico: NTC03532659

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Endothelial dysfunction, a precursor to atherosclerotic disease, can start during childhood and adolescence. Changes in cardiometabolic risk factors at this age group may represent detectable endothelial dysfunction in large vessels. Early changes in risk factors, such as overweight and obesity, can alter the natural history of the disease and prevent future cardiovascular diseases. In this regard, physical exercise is one of the proposed therapies, in the context of changing lifestyle. The Light Amplification Stimulated Emission of Radiation (Laser) test evaluates the microvascular profile of endothelial dysfunction and is able to detect dynamic changes in blood flow. Carotid ultrasound allows the early assessment of endothelial changes in the large vessels by measuring the thickness of the intima-media layer of the artery, which is considered a marker of subclinical atherosclerosis. **OBJECTIVE:** This study aimed to evaluate the impact of physical exercise, carried out with the aid of exergame, on microcirculation endothelial dysfunction, blood pressure and C-reactive protein in overweight and obese adolescents; and the association of cardiometabolic risk factors with the dysfunction of large vessel endothelium, in the carotid artery of these adolescents. **METHOD:** Clinical trial, developed in two public schools in Campina Grande, Paraíba, Brazil, from February 2018 to June 2018, involving 61 individuals aged from 10 to 16 years. All students enrolled in both schools who were diagnosed with overweight and obesity during the year of this study, and who were evaluated by the Program Health School from the Federal Government, were invited to participate. Patients with, or who had, at the time of the study, any motor or cognitive, pulmonary or genetic syndromes limitations that prevented participation in the physical exercise proposed in the intervention; who presented some metabolic disorder with the use of drugs or specific treatment that altered the metabolism of the lipid or glycidic profile; ongoing pregnancy; or under drug treatment for overweight were excluded. One school was selected for the intervention with exergame, an independent variable, three times a week, for eight weeks, with a total of 30 adolescents. The other school was selected to be the control group, without the practice of physical exercise, with a total of 31 students. The dependent variables were evaluated at the beginning and at the end of the intervention to verify the impact of the exergame in both groups: resting blood flow, maximum blood flow, area of occlusion and area of hyperemia and post-occlusive reactive hyperemia, which evaluated by Laser Doppler flowmetry. In addition to body mass index, systemic blood pressure and C-reactive protein. The cardiometabolic risk factors evaluated were laboratory tests for triglycerides, total cholesterol and its fractions, fasting glucose and glycated hemoglobin, which were collected before the intervention. Carotid ultrasound was performed at the beginning of the intervention to verify the correlation of endothelial dysfunction of large vessels, assessed by thickening of the intima-media complex of the carotid with cardiometabolic risk factors, and the data were evaluated considering a single group of overweight adolescents and obesity, with sample calculation for cross-sectional analyzes, a posteriori. Aiming to evaluate the effect of the intervention on C-reactive protein, body mass index and blood pressure, the Mann-Whitney or t-student tests were performed to compare these variables between groups, and the paired t-student or Wilcoxon test to compare the values of the studied variables at the beginning and end of the study, within each group. The effect of the intervention on microcirculation was analyzed by nonparametric tests. The Shapiro-Wilk test was used to assess the distribution of the studied variable as the purpose of defining the test to be performed. To check the association of carotid thickening with cardiometabolic variables, the chi-square test and Pearson or Spearman correlation test were performed. Finally, multiple linear regression was performed to verify the

independent factors for determining the thickness of the carotid intima-media complex. The research was developed in accordance with Resolution 466/2012, approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 88034318.4.0000.5175), under the technical statement number 2,385,662, on November 1, 2017. **RESULTS:** There was an increase in resting blood flow and the maximum microcirculation in the intervention group,  $p = 0.038$  and  $p = 0.024$ , respectively, compared to the control. Those submitted to the intervention showed a reduction in systolic blood pressure ( $p = 0.041$ ). BMI decreased in both groups: intervention ( $p = 0.002$ ) and control ( $p = 0.031$ ). In the intragroup analysis, there was an increase in C-reactive protein in the control group ( $p = 0.004$ ). The cross-sectional assessment of the group before the trial showed that the thickening had a positive correlation with the z-score of the BMI ( $r = 0.256$ ,  $p = 0.016$ ), fasting blood glucose ( $r = 0.236$ ,  $p = 0.027$ ) and the male gender ( $r = -0.237$ ;  $p = 0.026$ ). However, after regression, only the BMI z-score was independently associated with thickening. **CONCLUSIONS:** The physical exercise practiced through exergame improves the microcirculation parameters, especially the resting and maximum blood flow. Moreover, it improves the systolic blood pressure index. The body mass index assessed using the z-score is related to carotid thickening in overweight and obese adolescents.

**KEYWORDS:** atherosclerosis, exercise therapy, overweight, obesity, microcirculation, adolescent, vascular endothelium  
Clinical Trial Registration Number: NTC03532659

# SUMÁRIO

	<b>PÁGINA</b>
I. INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença aterosclerótica	1
1.1.1 Microcirculação, disfunção endotelial e obesidade	3
1.1.2 Obesidade e aterosclerose na infância e adolescência	6
1.2 Métodos de avaliação da aterosclerose subclínica e disfunção endotelial	9
1.2.1 Avaliação microvascular – <i>Light Amplification Stimulated Emission of Radiation (Laser) Doppler Fluxometria</i>	9
1.2.2 Avaliação macrovascular – medida do complexo íntima média da carótida	14
1.3 Atividade física como estímulo à prevenção da aterosclerose	16
1.3.1 Jogos eletrônicos como ferramenta de exercício	17
II. MODELO TEÓRICO	20
III. HIPÓTESES	21
IV. OBJETIVOS	22
4.1 Objetivo geral	22
4.2 Objetivos específicos	22
V. MÉTODOS	23
5.1 Desenho do estudo	23
5.2 Local do estudo	23
5.3 Período de coleta de dados	23
5.4 População do estudo	23
5.5 Amostra	24
5.5.1 Amostragem	24
5.5.2 Tamanho amostral	24
5.6 Critérios de elegibilidade	25

5.6.1 Critérios de inclusão	25
5.6.2 Critérios de exclusão	25
5.6.3 Procedimentos para recrutamento e acompanhamento dos participantes	25
5.6.3.1 Operacionalização da coleta de dados	27
5.7 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes	30
5.8 Variáveis de análise	31
5.8.1 Variáveis dependentes	31
5.8.2 Variável independente	32
5.8.3 Variáveis descritivas	32
5.9 Definição e operacionalização dos termos, critérios e variáveis	32
5.9.1 Variáveis dependentes	32
5.9.2 Variável independente	35
5.9.3 Variáveis descritivas	36
5.10 Procedimentos, testes, técnicas e exames	36
5.11 Coleta de dados	40
5.11.1 Instrumento para coleta de dados	40
5.12 Processamento e análise dos dados	41
5.12.1 Processamento dos dados	41
5.12.2 Análise dos dados	41
5.12.3. Controle de qualidade	42
5.13 Aspectos éticos	43
5.13.1 Conflito de interesses	44
VI. RESULTADOS	45
6.1 Artigo 1	46
6.2 Artigo 2	78

VII. CONCLUSÕES	98
VIII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES	99
8.1 Recomendações para a prática clínica	99
8.2 Recomendações para a pesquisa	99
REFERÊNCIAS	100
APÊNDICES	106
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	106
Apêndice 2 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	108
Apêndice 3 – Ficha de Acompanhamento Mensal	110
Apêndice 4 – Formulário de Coleta de Dados	111
ANEXOS	118
Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética	118
Anexo 2 – Protocolo de Registro no <i>Clinical Trials</i>	126
Anexo 3 – Comprovante de submissão <i>Microcirculation</i>	132
Anexo 4 – Comprovante de submissão <i>Pediatric Cardiology</i>	133



## LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS

AH – Área de Hiperemia

AO – Área de Oclusão

CBR – Colégio Brasileiro de Radiologia

CIM – Complexo íntima-média

CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COI – Centro de Obesidade Infantil

CT – Colesterol Total

DCV – Doença cardiovascular

DICOM – Do inglês: *Digital Imaging and Communications in Medicine*

FC – Frequência Cardíaca

FSM – Fluxo Sanguíneo Máximo

FSM/FSR – Razão entre o fluxo máximo e o fluxo de repouso

FSR – Fluxo Sanguíneo de Repouso

HbA1C – Hemoglobina Glicada

HDL – Do inglês: *High Density Lipoprotein*

IMC – Índice de Massa Corporal

*Index PORH* – Do inglês: índice da hiperemia reativa pós-oclusiva

LDF – Laser Doppler Fluxometria

LDL – Do inglês: *Low Density Lipoprotein*

NEPE – Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão Arterial

PCR – Proteína C Reativa

PeNSE – Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar

PORH – Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva

PSE – Programa de Saúde na Escola

SBACV – Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular

TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídeos

UP – Unidade de Perfusão

US – Ultrassonografia

## LISTA DE FIGURAS

	PÁGINA
<b>Figura 1.</b> Representação do efeito Doppler do fluxômetro, para mensuração da velocidade do fluxo da microcirculação.	11
<b>Figura 2.</b> Imagem fornecida pelo sistema de processamento do <i>software</i> do aparelho, do efeito Doppler do fluxômetro, no teste de hiperemia reativa pós-oclusiva.	14
<b>Figura 3.</b> Imagem de ultrassonografia em modo-B, evidenciando artéria carótida comum e padrão de linha dupla em destaque.	15
<b>Figura 4.</b> Modelo teórico da disfunção endotelial e alterações da macrocirculação.	20
<b>Figura 5.</b> Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes	30
<b>Figura 6.</b> Foto do posicionamento das sondas no teste da LDF.	39

## LISTA DE TABELAS

### PÁGINA

#### Artigo 1

Table 1. Distribution of characteristics of the scholar adolescents in the city of Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.	60
Table 2. Estimate of the “effect size”.	61
Table 3. Comparison of blood pressure, body mass index and C-reactive protein between the intervention and control groups in the initial and final stages of the study. Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.	62
Table 4. Comparison of microcirculation parameters between the intervention and control groups in the initial and final stages of the study. Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.	63
Table 5. Comparison of microcirculation parameters in the intervention and control groups in the initial and final stages of the study. Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.	63

#### Artigo 2

Table 1. Distribution of age, triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glycemia, HbA1c, blood pressure, z-score of body mass index and carotid intimal-media complex thickening according to gender variables in overweight school adolescents. Campina Grande, 2018.	87
Table 2. Distribution of triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glycemia, HbA1c, blood pressure, z-score of body mass index according to the presence of carotid intimal-media complex thickening in overweight school adolescents. Campina Grande, 2018.	89
Table 3. Correlation between the carotid intimal-media complex maximum measurement and sex, age, triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glycemia, HbA1c, blood pressure, z-score of body mass index in school adolescents with overweight or obesity. Campina Grande, 2018.	90
Table 4. Association between the carotid intimal-media complex maximum measurement and sex, age, z-score of body mass index, fasting glycemia, HbA1c, cholesterol LDL, HDL, triglycerides, blood pressure systolic and diastolic in school adolescents with overweight or obesity. Campina Grande, 2018.	91

## I. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), doença arterial cardiovascular é a principal causa de morte, representando 30% dessas mortes no mundo (1). No Brasil, dados de 2018 (2), também confirmam percentual semelhante de mortes, sendo destes, 60% diretamente relacionados com a aterosclerose, que são as doenças isquêmicas do coração e a doença cerebrovascular (3). No século XXI, a prevalência de fatores de risco que predispõem às doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes aumentaram em todo o mundo. Esses fatores de risco incluem obesidade, hipertensão arterial sistêmica, resistência insulínica e um estado pró-inflamatório e pró trombótico (4).

A obesidade está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas, afetando todas as idades e grupos socioeconômicos (1)(5). Estima-se que em 2025, 85% de todas as mortes em países de baixa e média renda seja por DCV (6)(7).

### 1.1 Doença aterosclerótica

A artéria é uma estrutura do sistema cardiocirculatório, que possui constituintes básicos arranjados concêntricamente em três camadas – íntima, média e adventícia. A camada média contém células musculares lisas além da matriz extracelular, e seu limite externo é a lâmina elástica externa. Externamente à média, encontra-se a camada adventícia, constituída de tecido conjuntivo, fibras nervosas e *vasa vasorum* (8). A íntima é constituída de uma monocamada de células endoteliais, separada da média pela lâmina elástica interna, que sintetiza inúmeras substâncias vasoativas responsáveis pela dilatação ou constrição do vaso, tais como óxido nítrico, prostaciclina, endotelina, fator de

crescimento de células endoteliais, interleucinas e inibidores de plasminogênio. Tais fatores contribuem para a função do endotélio como a fluidez do sangue, o tônus vascular, a agregação plaquetária, a permeabilidade de componentes do plasma e a inflamação da parede (9).

O desequilíbrio entre fatores vasodilatadores e vasoconstrictores leva a uma disfunção endotelial. O grau de disfunção do endotélio tem sido relacionado com a gravidade de várias doenças, tais como a hipertensão, acidente vascular cerebral isquêmico, diabetes, doenças renais, entre outros. Diversos estudos longitudinais e transversais demonstram que os distúrbios de função e estrutura microvasculares desempenham um papel fundamental na fisiopatologia das doenças cardiometabólicas (10)(11)(12).

A disfunção endotelial arterial é uma anormalidade precoce durante a aterogênese e é considerada marcador de dano endotelial, que precede a formação da placa de gordura (13)(14). Tal dano, altera a permeabilidade da parede, resultando na formação da estria gordurosa, que representa o acúmulo de macrófagos repletos de lipídios na íntima arterial (15). Essa manifestação pode surgir nas artérias durante a infância e é assintomática. O acúmulo progressivo de lipídios ao longo do tempo resulta em proliferação do músculo liso, que se caracteriza pelo espessamento do complexo íntima-média da parede arterial e a diminuição da elasticidade arterial, já presente na adolescência (16). Durante a vida adulta, com a permanência de injúria endotelial, esse espessamento progride e desenvolve-se a placa ateromatosa. A partir da quarta década de vida, o aumento dessa placa provoca estreitamento luminal progressivo, levando a oclusões no leito vascular ou embolizações decorrentes de rupturas da placa para o interior do vaso. Nesta fase, as manifestações clínicas tornam-se evidentes, tais como o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica e aneurismas, frequentes a partir

da sexta década de vida (15). A taxa de progressão é influenciada pelos fatores de risco para doença cardiovascular e é diretamente proporcional ao número de fatores de risco apresentados pelo indivíduo. Têm-se demonstrado mudanças favoráveis na função vascular, após modificação do estilo de vida, com dieta e prática de exercícios físicos na população jovem (13).

### **1.1.1 Microcirculação, disfunção endotelial e obesidade**

A microcirculação é uma entidade que engloba as arteríolas, vênulas e capilares, com diâmetro variando de 5 $\mu$ m a 100 $\mu$ m. Representa a menor unidade funcional do sistema (4). O objetivo principal da microcirculação é ajustar o fluxo sanguíneo às necessidades nutricionais das células parenquimatosas, bem como a remoção de subprodutos do metabolismo, facilitando a liberação de oxigênio e nutrientes para os tecidos (4)(11). A angiogênese microvascular é controlada por fatores de crescimento endoteliais, ramificando-se aleatoriamente e, finalmente, tornando-se uma rede cujos componentes mais avançados, os capilares, têm um diâmetro interno mínimo que permite a passagem de uma célula sanguínea. A configuração dos vasos sanguíneos é otimizada para alcançar a distribuição mais eficiente do fluxo sanguíneo, adequando o diâmetro do vaso de tal maneira a minimizar o gasto energético cardíaco, a fim de garantir o máximo de oxigênio (4)(11).

A pele possui extensa e bem desenvolvida microcirculação. Está organizada com dois plexos horizontais: a parte superior a 1,5mm abaixo da epiderme, e inferior que fica na junção entre a derme e o tecido subcutâneo subjacente. O fluxo sanguíneo para a pele em um ambiente neutro varia entre 10 e 20 ml/min/100g, com fluxo mínimo <1ml/min/100g. O controle deste fluxo é extremamente lábil e variado, de acordo com influências neurais, humorais e locais. O endotélio possui quase 30m<sup>2</sup> de extensão, e

reveste toda a vasculatura da derme, desempenhando um papel fundamental na manutenção da homeostase. É uma fonte ampla de substâncias vasoativas com ações autócinas e parácrinas. Muitas substâncias derivadas das células endoteliais têm sido implicadas na modulação da resposta vascular inflamatória, através de suas ações na parede endotelial (17).

O tônus vascular periférico é regulado por mecanismos locais, neurais, humorais e miogênicos. Os mediadores vasoativos derivados do endotélio incluem substâncias vasoconstritoras, a exemplo de tromboxano A<sub>2</sub>, endotelina-1 e prostaglandinas H<sub>2</sub>, que ativam receptores específicos nas células musculares lisas do vaso, e vasodilatadores, óxido nítrico, prostaciclina e fatores de hiperpolarização derivadas do endotélio. A contribuição relativa de dilatação e constrição varia na árvore vascular (6).

Do ponto de vista hemodinâmico, durante a sístole cardíaca, o fluxo sanguíneo chega ao leito arterial para distribuição nos tecidos. Aquele volume de sangue que não foi distribuído a tempo durante a sístole, é realocado através da microcirculação, na diástole corroborando com a importância da função microvascular na perfusão tecidual (18). O processo é centrado no fornecimento de oxigênio pelos glóbulos vermelhos, em que a liberação do oxigênio é determinada, pela sua afinidade, à hemoglobina e ao gradiente de concentração local de oxigênio entre hemácias e tecidos (11).

O primeiro nível de regulação é controlado pelo músculo liso das arteríolas, que mantém o tônus vascular e, quando encurtam, diminuem o lúmen vascular. À medida que o sangue flui sobre o revestimento das células endoteliais, a tensão de cisalhamento aplicado às células endoteliais pelo fluxo sanguíneo, causa a liberação de óxido nítrico (NO), que tem propriedades vasodilatadoras (11).

A microvasculatura também é importante para a regulação da resistência vascular periférica local e geral, com papel fundamental no controle da pressão arterial (6)(11).

Autores relatam que 70 a 90% da pressão arterial sistêmica está relacionada a microcirculação (4)(6).

A função microvascular prejudicada está associada à parâmetros de risco cardiovascular e metabólico, como obesidade e resistência à insulina, que reduzem a capacidade vasodilatadora e limitam a entrega de nutrientes para os tecidos dos indivíduos, observadas antes do início da doença de grandes vasos (4)(6)(19)(20). Disfunção microvascular foi caracterizada por autorregulação prejudicada de fluxo sanguíneo e tônus vascular, resultando em diminuição da oxigenação no tecido, aumento do estresse oxidativo e rarefação capilar (21)(22).

A disfunção endotelial é sinônimo de capacidade vasodilatadora reduzida e uma exacerbação do estado pró-inflamatório que precede a patologia e morfologia nos estágios iniciais da aterosclerose e hipertensão (14)(23)(24). A análise da função microvascular na pele pode servir como uma medida substituta aos tecidos menos acessíveis, e portanto, fornece um indicador precoce e prognóstico de risco de doença micro e macrovascular (25). Além disso, a disfunção endotelial está presente nos mecanismos iniciais de diversas doenças, antes do dano tecidual, como por exemplo, hipertensão, diabetes mellitus (6)(12)(26), vasculites e doença arterial periférica (4)(21), bem como em indivíduos obesos e com sobrepeso mesmo na ausência de resistência à insulina (4). Assim, alterações no fenômeno microvascular podem ser relacionadas ao agravamento dos fatores de risco descritos acima (4).

Estudos de metanálise, sugerem uma influência significativa de obesidade e microcirculação humana. Na obesidade, os baixos níveis de óxido nítrico foram observados e poderiam explicar a disfunção do endotélio. Alterações na estrutura vascular foram descritas, anteriormente, em modelos animais e humanos de obesidade e incluíam



espessamento das membranas basais, aumento da rigidez arteriolar e diminuição do tamanho de lúmen vascular (5).

Acredita-se que o tecido microvascular deve ser considerado como uma unidade, em que a disfunção de uma unidade pode induzir ou exacerbar a função da outra, desencadeando o comprometimento microvascular (21). Portanto, dados recentes apoiam o conceito de que o diagnóstico de uma disfunção microvascular em um leito implica disfunção microvascular sistêmica (20)(21)(27).

### **1.1.2 Obesidade e aterosclerose na infância e adolescência**

A adolescência constitui um período de intensas transformações físicas, emocionais, cognitivas e hormonais, caracterizado pelo momento de transição entre a infância e a vida adulta (28). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o limite etário que a define é de 10 a 19 anos (29). Essa fase possui uma característica peculiar que representa o início de uma vida com autonomia, tornando-a propícia ao surgimento de hábitos e comportamentos, tais como exposição ao tabagismo, consumo de álcool, alimentação inadequada e sedentarismo, que constituem fatores de risco para a doença aterosclerótica (28).

Estima-se, na infância e adolescência, uma prevalência de aproximadamente 20 a 25% de sobrepeso e obesidade (30)(31), e ambas as condições estão entre os principais fatores de risco vasculares observados nesta faixa etária da vida (1)(32). Obesidade na infância aumenta a possibilidade de ser obeso na vida adulta, representando um risco de morbimortalidade cardiovascular. De certo que vários estudos sugerem reversibilidade da patogênese da doença com a perda de peso (33)(34)(35)(36).

Outro dado relevante é que a obesidade leva à disfunção endotelial em crianças, independente do estágio puberal, mesmo na ausência de comorbidades. Verificou-se que

50% do relaxamento arterial mediado pelo fluxo está comprometido em obesos pré-púberes e púberes, sugerindo redução da biodisponibilidade endotelial do óxido nítrico. Os achados também foram relatados em crianças obesas com comorbidades como hipertensão arterial, dislipidemia e resistência insulínica (33).

Há evidências crescentes de que o ambiente desde a primeira infância, em que a nutrição é um componente-chave, atua através do desenvolvimento de adaptações para definir a capacidade cardiovascular e metabólica, e os limites fisiológicos em fases mais tardias da vida (4)(32). Detecção de crianças e adolescentes em risco de aterosclerose pode permitir que a intervenção precoce diminua o processo aterosclerótico, prevenindo ou atrasando a doença cardiovascular (32).

O envelhecimento cronológico resulta na mudança acentuada da vasorreatividade, morfologia dos vasos e perda de uma resposta vasodilatadora coordenada, na ausência de doença manifesta (37). Portanto, avaliar em indivíduos jovens os primeiros sinais de disfunção vascular permite elucidar e prevenir alterações circulatórias durante o processo de envelhecimento.

Dados experimentais vincularam mudanças na função endotelial e reatividade arteriolar ao crescimento juvenil sugerindo processos fisiológicos adaptativos ao envelhecimento pouco elucidados em relação ao impacto na função vascular. Porém, diante da lacuna, estudos de função microvascular estão sendo direcionados às populações jovens no intuito de responder a essas questões e têm demonstrado que a reatividade vascular em jovens, aparentemente saudáveis, está relacionada com a idade e podem ser atribuídas a outros mecanismos de controle de reatividade (38).

Muitos dos distúrbios pró-inflamatórios e pró-aterogênicos associados a doença vascular em adultos têm sido encontrados em jovens obesos, incluindo níveis inflamatórios elevados de marcadores como leptina, interleucina-6, proteína C reativa,

fator de necrose tumoral, entre outros. Mudanças prejudiciais nesses marcadores parecem ocorrer nos estágios iniciais do desenvolvimento da disfunção endotelial e pode acelerar o processo de aterosclerose. Dessa forma, vincular parâmetros inflamatórios pode contribuir para caracterizar melhor o risco cardiovascular (33).

No estudo sobre risco cardiovascular na Finlândia, altos níveis de proteína C reativa (PCR) foram determinantes na juventude para incidência de adultos com síndrome metabólica; e em adolescentes obesos, o exercício aeróbico demonstrou reduzir as concentrações de PCR (1). Convém destacar o papel importante da PCR como um biomarcador inflamatório na disfunção vascular (5). A PCR está relacionada à doença cardiovascular e sua presença em determinadas concentrações confirma a existência de inflamação em doença arterial e sugere a presença de estado inflamatório subclínico em pacientes com alterações microvasculares (1)(22).

A inatividade física e o sedentarismo são fatores que estão associados ao aumento da obesidade (39). Um inquérito de saúde e de comportamento em crianças e adolescentes em idade escolar nos Estados Unidos da América (EUA) aponta que, 80% dos adolescentes entre 13 e 15 anos não praticam 60 minutos de atividade física, com intensidade moderada ou vigorosa, por semana. Além disso, estudos demonstram que 66% das meninas e 68% dos meninos com idade entre 12 e 18 anos passam mais de 2 horas por dia em frente a uma televisão (40). Resultados semelhantes foram encontrados no Brasil, com a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) 2015, em que adolescentes passavam longos períodos diários em frente a uma televisão ou jogando videogames sedentários (28).

Estes comportamentos sedentários têm sido associados a outros comportamentos prejudiciais à saúde das crianças e adolescentes, como experimentação de bebidas alcoólicas e tabagismo e aumento da ingestão de alimentos calóricos e ultra processados

(41). Durante a adolescência, especificamente, há evidências de que a atividade física traz benefícios associados à saúde esquelética (conteúdo mineral e densidade óssea) e ao controle da pressão sanguínea e da obesidade. Alguns estudos demonstraram, também, que programas de atividades físicas de intensidade moderada à vigorosa ajudam na redução da gordura visceral e dos níveis de triglicérides em crianças e adolescentes com sobrepeso (41)(42). O estímulo à realização de atividade física constitui uma ferramenta para melhorar a saúde.

Portanto, estudar a obesidade infanto-juvenil é essencial para identificar precocemente os gatilhos para as doenças cardiovasculares (33)(36). Métodos clínicos não invasivos, com boa reprodutibilidade foram desenvolvidos para a avaliação da função vascular em diversos grupos etários (9)(43)(20).

## **1.2 Métodos de avaliação de aterosclerose subclínica e disfunção endotelial**

Uma grande proporção de eventos coronarianos ocorre, em geral, na população dita assintomática. Estes são, muitas vezes, imprevisíveis, destacando a necessidade de preencher lacunas entre os tradicionais escores de risco, e o risco real de eventos, com testes adicionais para aterosclerose subclínica (44)(45).

### **1.2.1 Avaliação microvascular – *Light Amplification Stimulated Emission of Radiation (Laser) Doppler Fluxometria***

Pesquisadores desenvolveram técnicas não invasivas de geração de imagens do fluxo sanguíneo, com variáveis temporais e espaciais da resposta vascular, ao qual detecta mudanças na perfusão vascular superficial. Além da facilidade no acesso, acredita-se que

a pele representa um importante e relevante modelo no qual processos inflamatórios se elucidam, podendo a sua avaliação ser considerada um biomarcador substituto da função microvascular sistêmica em várias doenças (17)(20)(46)(47).

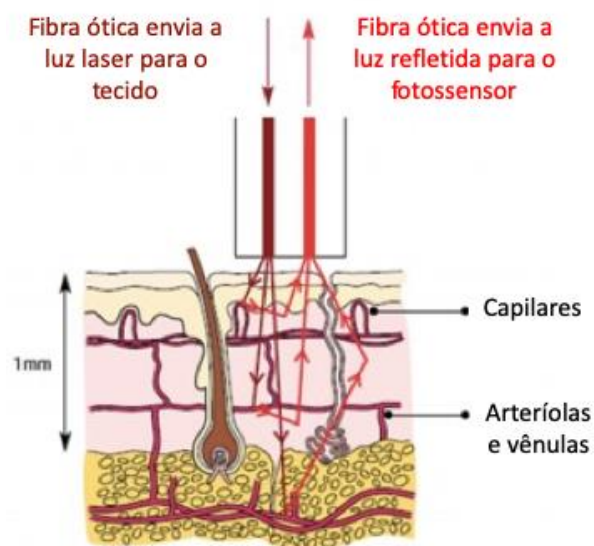
Dentre os métodos empregados para avaliar o fluxo sanguíneo na pele, a tecnologia com Doppler a *laser*, que usa o movimento dos glóbulos vermelhos para avaliar o fluxo vascular, mostrou-se um dos mais adequados e melhor avaliado para um ambiente clínico, com elevada sensibilidade (17)(12).

A *Laser Doppler Fluxometria (LDF)* é uma técnica não invasiva para monitoramento da microcirculação tecidual (48). Desde a sua criação, muitos estudos foram publicados nos quais a técnica tem sido utilizada em pesquisas básicas e clínicas e como ferramenta de triagem de diagnóstico. Uma das principais vantagens da técnica é que ela pode ser usada para quantificar mudanças relativas no fluxo sanguíneo da pele, e por isso uma medida da capacidade de resposta da microcirculação para um determinado estímulo (12)(46)(48)(49)(50). Os estímulos mais usados incluem breve oclusão arterial e subsequente pós-occlusão hiperêmica, hiperemia térmica local e a resposta a mediadores vasoativos, como a acetilcolina, um vasodilatador dependente do endotélio e o nitroprussiato de sódio doador de óxido nítrico, independente de endotélio entregue por iontoforese ou diretamente no espaço intersticial através da microdiálise (12)(20)(47)(48).

A LDF baseia-se no efeito Doppler de um feixe de raios emitidos por células sanguíneas em movimento, que leva a uma mudança no comprimento de onda (desvio Doppler), sendo a dispersão detectada por um sensor (12)(20)(25)(47)(50)(51)(52). A maioria dos dispositivos usam o comprimento de onda de 780nm, que proporciona boa penetração da pele independentemente da cor da pele e da saturação de oxigênio (53). A luz do laser é trazida para pele (ou outro tecido) através de uma fibra óptica. No tecido,

alguma luz é dispersada e deslocada com Doppler, movendo o sangue, e alguma luz é espalhada pelo tecido estático sem a troca do Doppler. Uma fração da luz dispersa por trás é então coletada por uma ou mais fibras ópticas e transportadas para um fotodetector. Aqui os dois tipos de mistura de luz difusa são processados para formar um sinal Doppler a laser que reflete o fluxo sanguíneo no tecido (Figura 1). O termo “fluxo” é usado para o resultado da medição e é expresso em unidades de “perfusão arbitrária” (UP). Essa quantidade é proporcional ao produto da velocidade média de movimentação das células sanguíneas e sua concentração (volume sanguíneo) (12)(20)(25)(47)(50)(51) (52).

**Figura 1.** Representação do efeito Doppler do fluxômetro, para mensuração da velocidade do fluxo da microcirculação.



**Fonte:** Adaptado do manual do aparelho (54).

A LDF também utiliza-se da análise de baixas oscilações periódicas de frequência no fluxo sanguíneo, atribuídas a influência dos batimentos cardíacos (0,6-2,0Hz), respiração (0,15-0,6Hz), atividade miogênica na parede do vaso (~0,05-0,15Hz), atividade simpática (~0,02-0,05Hz) e oscilações muito lentas (~0,0095-0,02Hz), que são

modulados pelo endotélio vasodilatador dependente da acetilcolina e parecem estar altamente dependentes de óxido nítrico (25)(37)(46)(47)(48)(52). Variações na amplitude das oscilações foram utilizadas para explorar a disfunção no controle local da perfusão microvascular relacionada a uma ampla variedade de condições fisiopatológicas e adaptações fisiológicas (25)(46)(52).

Dentre os estímulos utilizados pela LDF, a oclusão arterial temporária e posterior hiperemia reativa pós-oclusiva avalia a resposta hiperêmica da linha de base, durante a oclusão e após a liberação do fluxo, combinando um controle automatizado do manguito de pressão com a monitorização da LDF (48). Vários parâmetros podem ser quantificados a partir do fluxo de resposta após a oclusão arterial. Um dos mais comumente usados é o pico de hiperemia, expresso como valor bruto ou em função da linha de base, ou seja, área sob a curva, pico acima da linha de base, ou alteração relativa entre pico e linha de base (20)(47).

Obtém-se ainda, a variável chamada de *indexPORH* – Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva, que representa a razão entre a área correspondente ao primeiro minuto após a liberação do fluxo sanguíneo pelo manguito, e a área correspondente ao primeiro minuto após a insuflação. Sugere-se que esse índice representa o controle axonal neuromuscular da resposta hiperêmica, e a área de hiperemia total relaciona-se com fatores endoteliais e metabólicos (38). O tempo para atingir o pico de perfusão é outro parâmetro quantificado ao realizar a PORH, mas seu significado fisiológico como marcador de reatividade microvascular da pele ainda não está estabelecido (20)(47). Outros parâmetros importantes são: fluxo sanguíneo basal, que reflete a perfusão dos tecidos em condições habituais; zero biológico, que reflete o momento em que se interrompe toda a perfusão da microcirculação (durante a oclusão), e representa um dado importante ao comparar a diferença entre o fluxo basal e a ausência de fluxo (54) (Figura 2).

Diversos estudos testaram a confiabilidade ou a efetividade diagnóstica do teste, baseado em populações saudáveis, de modo a permitir que haja uma adequada avaliação das medições, para que seja tomada uma interpretação “normal” ou “patológica” utilizando, pra isso, intervalos de referências de medições de LDF (49)(50). Em virtude dessa capacidade de oscilações descritas acima, tais estudos demonstram que o teste da LDF permite diagnóstico confiável de distúrbios microcirculatórios cutâneos, quando aplicadas as condições de medição padrão (49)(50)(52).

A técnica da LDF permite ainda, ser utilizada para examinar alterações de atividades dependentes e independentes de óxido nítrico em resposta a testes de reatividade microvascular em doenças como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 1, doença renal, o impacto do tabagismo e o treinamento de resistência (55). Estes resultados permitem concluir que pacientes ambulatoriais podem ser examinados com esse método (49)(50).

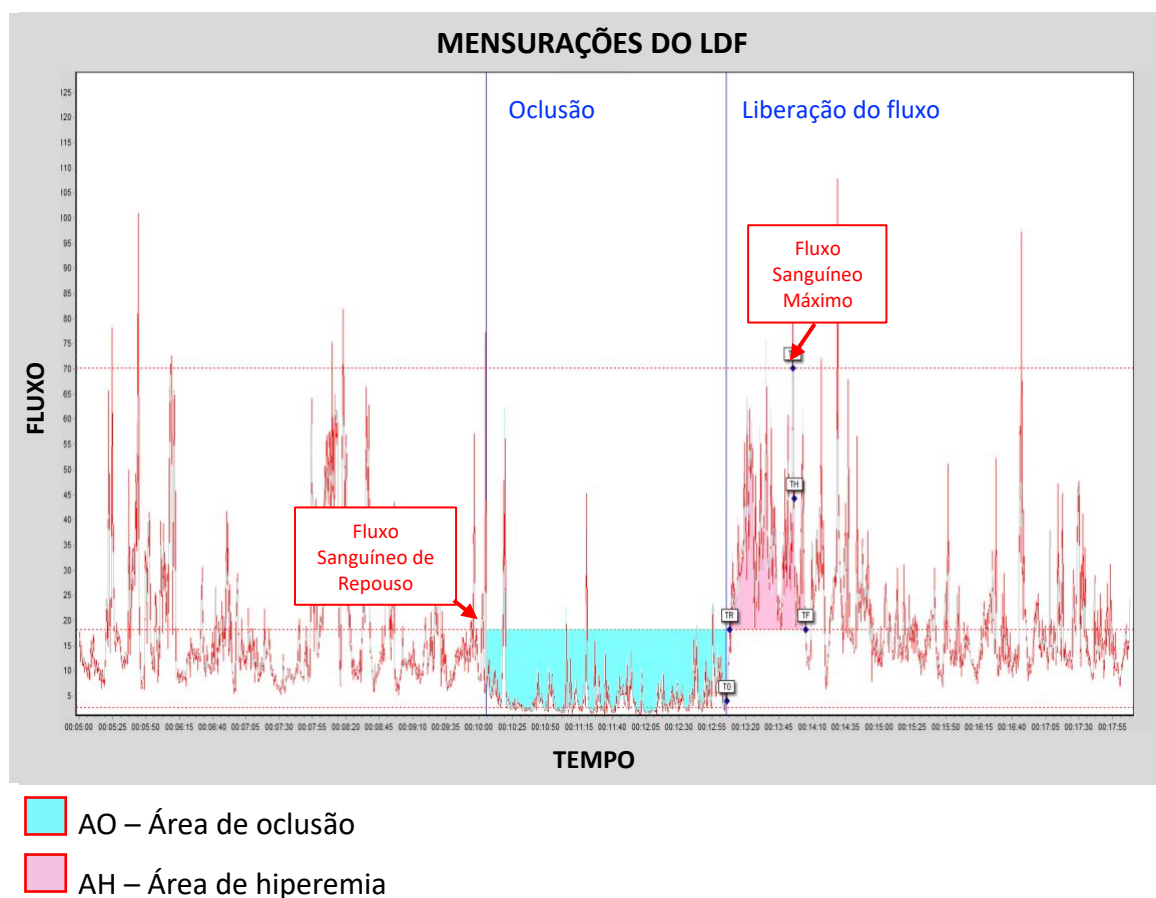
Portanto, a LDF tornou-se padrão ouro para a dinâmica das avaliações do fluxo sanguíneo microvascular, pela ampla variedade de testes de reatividade, fornecendo uma avaliação da saúde microvascular e por permitir também explorar mecanismos subjacentes à regulação da perfusão tecidual local (25)(52). Uma vantagem significativa do método é que ele não requer um sinal pulsátil, que pode estar prejudicado quando o fluxo sanguíneo periférico está prejudicado (25).

Estudos comparativos utilizando técnicas de LDF em adolescentes obesos e com peso normal, concluíram que existe um comprometimento precoce da microcirculação no grupo obeso, na ausência de grau detectável de doença aterosclerótica (35), sugerindo que a LDF pode ser uma ferramenta útil para reconhecer alterações na microcirculação da



pele em adolescentes obesos em um estágio pré-clínico precoce de envolvimento vascular.

**Figura 2.** Imagem fornecida pelo sistema de processamento do *software* do aparelho, do efeito Doppler do fluxômetro, no teste de hiperemia reativa pós-oclusiva.



**Fonte:** Arquivo próprio adaptado.

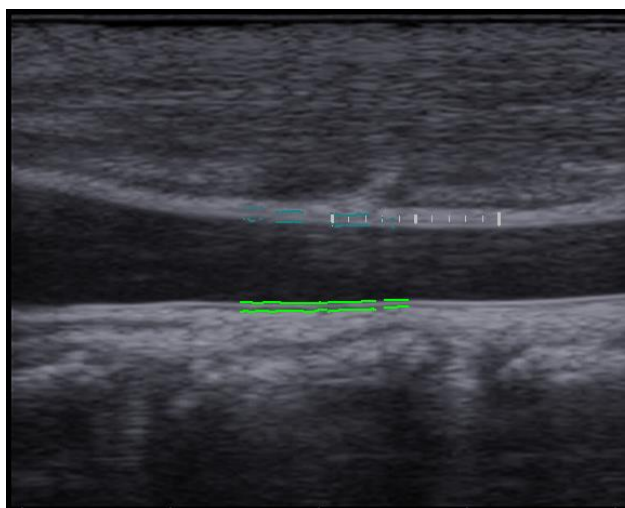
### 1.2.2 Avaliação macrovascular - medida do complexo íntima média da carótida

A ultrassonografia (US) é uma importante ferramenta não invasiva para a detecção e monitoramento das mudanças da parede arterial, local primariamente afetado pela aterosclerose. Uma abordagem direta e não invasiva da parede da artéria é a quantificação da espessura do complexo íntima-média da carótida (CIM), através da ultrassonografia

em modo-B com detecção de aterosclerose subclínica pelo espessamento da parede que denota a disfunção endotelial em grandes vasos, ou de doença avançada, com detecção de placas, estenoses e/ou obstruções da carótida. (56).

O estudo clássico de Pignoli (57) foi o primeiro a descrever o padrão característico ao US da parede arterial normal e a interpretação anatômica das interfaces ultrassonográficas. A parede arterial mostra linhas ecogênicas paralelas separadas por um espaço hipoecogênico (padrão de linha dupla) (Figura 3).

**Figura 3.** Imagem de ultrassonografia em modo-B, evidenciando artéria carótida comum e padrão de linha dupla em destaque.



**Fonte:** Arquivo próprio.

A estreita relação entre o espessamento do CIM da carótida e os fatores de risco cardiovasculares, tais como, idade, sexo, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e diabetes são encontrados em estudos observacionais e epidemiológicos realizados em pacientes com risco cardiovascular elevado, na população geral, bem como em adolescentes sem risco cardiovascular (45). Da mesma forma, o espessamento do CIM foi significativamente associado a um risco elevado para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença coronariana (58). Portanto, a medida do CIM tem sido utilizada

como marcador de aterosclerose precoce na população jovem, pois permite o acompanhamento e a eficácia das intervenções, além do rastreamento daqueles indivíduos com maior risco cardiovascular (56).

Estudos de ensaios clínicos demonstraram que além da regressão da espessura do CIM com uso de terapia medicamentosa hipolipemiante (59), a alteração positiva nos fatores de risco modificáveis, tais como dieta, exercício físico e tabagismo, contribuem para a diminuição da espessura do complexo íntima-média (56). Esses resultados sugerem a possibilidade de intervenção precoce na aterosclerose subclínica por meio de medidas educativas, permitindo um desfecho favorável na progressão da doença.

### **1.3 Atividade física como estímulo à prevenção de aterosclerose**

Estima-se que 60% do mundo está inativo, e que a inatividade física seja a causa para aproximadamente, 27% do diabetes e 30% da carga isquêmica de doença cardíaca. Inatividade física e baixa aptidão física estão associados a uma maior prevalência de hipertensão, acidente vascular cerebral e diabetes tipo 2, independente de sobrepeso e obesidade (1).

Intervenções no estilo de vida geralmente incluem atividade física e/ou modificações na dieta em crianças e adolescentes. Outros fatores como duração do sono, também podem interferir na dificuldade de perda de peso, porém estudos demonstram que intervenções incluindo exercício físico, tiveram sucesso melhorando a função endotelial e o status oxidante reduzindo eventos cardiovasculares em adultos obesos (33).

O exercício físico regular melhora a função endotelial aumentando a biodisponibilidade de óxido nítrico e tem sido recomendado para reduzir o risco cardiovascular em crianças e adultos, independente de alterações no perfil lipídico, composição corporal e percentagem de gordura corporal. A participação em treinamento

aeróbico regular confirmou uma melhora na vasodilatação dependente do endotélio em muitas doenças como hipertensão, doença cardíaca coronariana e diabetes (60). Os mecanismos envolvidos podem obedecer a várias vias, tais como, o exercício crônico aumenta não apenas o estresse por cisalhamento, aumentando a biodisponibilidade de óxido nítrico, mas também a angiogênese e fluxo sanguíneo, reduzindo assim a hipóxia e inflamação associada mesmo na região adiposa do tecido (26).

### **1.3.1 Jogos eletrônicos como ferramenta de exercício**

A literatura relata que a adesão ou o engajamento ao tratamento da obesidade é normalmente baixa e pode estar relacionada aos aspectos psicológicos ou à falta de apoio social e familiar. A falta de adesão em programas de perda de peso é maior quando o público é de adolescentes (61). Estudos demonstram que a adesão ao tratamento de crianças e adolescentes obesos é mais representativa quando o tratamento é conduzido por equipe multidisciplinar (61)(42). A motivação e a vontade de modificar a ingestão alimentar atual e os hábitos de praticar exercício físico também são decisivos para o sucesso do tratamento (42).

Nos últimos 20 anos, a quantidade de tempo que as crianças passam na frente da televisão, computador de videogame provocou aumento dos efeitos negativos à saúde com aumento da obesidade. A televisão afeta o consumo alimentar e afasta da atividade física. Diante desse cenário, o ambiente escolar tem um grande potencial para introduzir, criar e incentivar um estilo de vida saudável em crianças em qualquer posição sócio econômica e étnica (1).

Dessa forma, tentar associar um meio eletrônico bem aceito na faixa etária, com o desafio de manter os níveis adequados de atividade física, parece constituir na chave primordial da adesão à atividade física no ambiente escolar (62).

Os consoles de games, ou como são denominados no Brasil de videogames, são capazes de processar jogos eletrônicos que, até um tempo atrás eram associados ao sedentarismo e considerado por muitos profissionais uma alternativa de diversão prejudicial às crianças e adolescentes, visto que, o mesmo fornecia apenas movimentação dos dedos ao controlar seus personagens eletrônicos em seus *joysticks* (controle remoto para videogame). No entanto, com o avanço tecnológico, os fabricantes de videogames passaram a oferecer jogos mais ativos proporcionando uma interação entre o indivíduo e o aparelho eletrônico, e assim, um aumento no gasto energético dos usuários (63)(64). Esses jogos usam a captura dos movimentos corporais como forma de interação do usuário com o mundo virtual, e por isso, são chamados de videogames ativos ou *exergames*, e o seu uso tem sido proposto como uma forma de aumentar a atividade física em crianças e adolescentes (64)(65)(66)(67)(68)(69).

O sucesso dos jogos no tratamento da obesidade se deve à boa eficácia em termos de esforço físico e intensidade do exercício, além da atratividade do formato do jogo (63)(70), reforçando a importância que os *exergames* ou videogames ativos podem possuir na sociedade moderna, principalmente com o público juvenil. Como a adesão é parte fundamental de um programa direcionado para perda de peso com este público em específico (61), o incremento da atividade com o uso de um protocolo “gamificado”, constitui mais uma ferramenta inovadora para garantir a participação do indivíduo nas atividades.

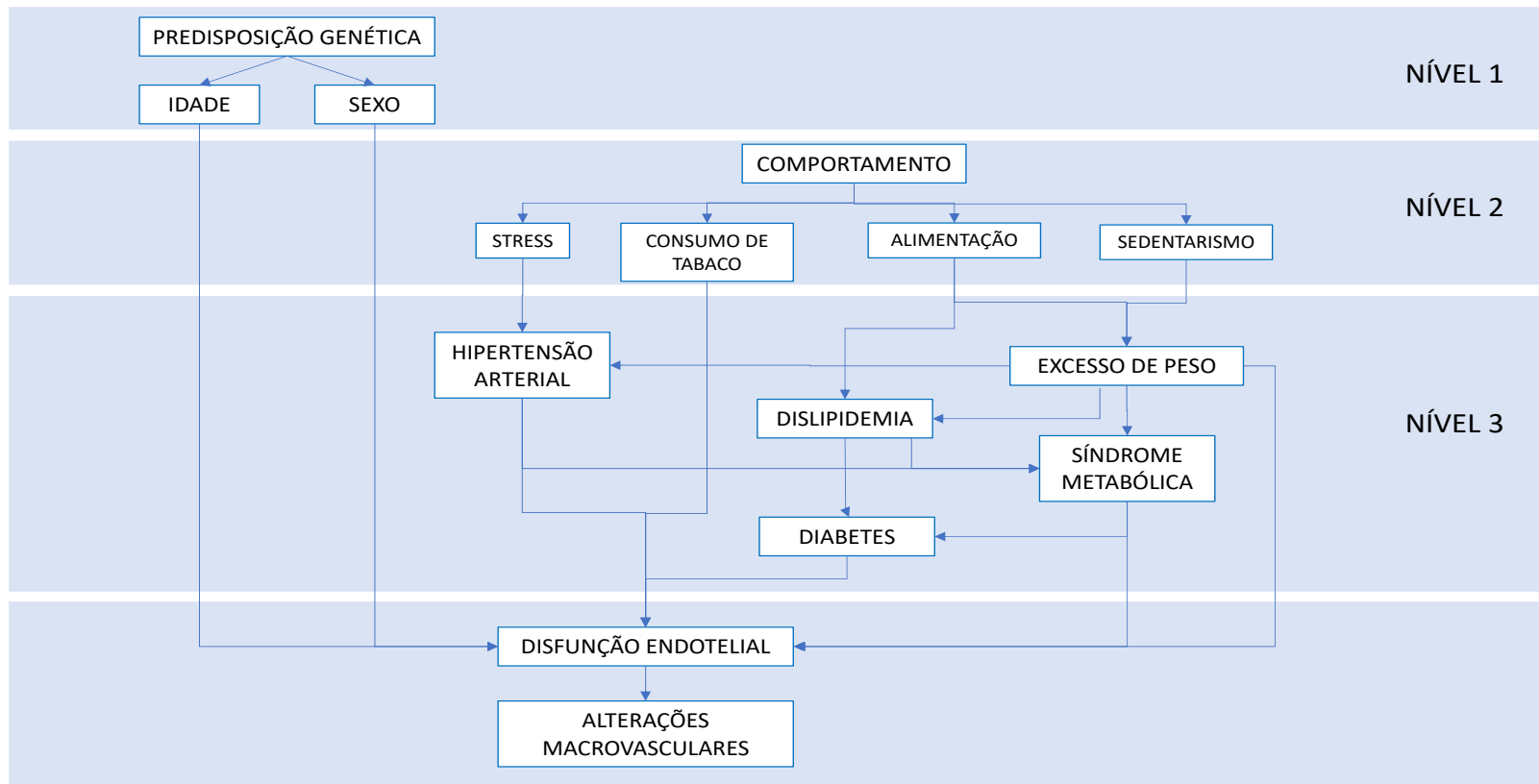
O termo gamificação tem origem da palavra em inglês *gamification* que corresponde ao uso de mecanismos de jogos orientados ao objetivo de resolver problemas práticos ou de despertar engajamento entre um público específico. A ferramenta de “gamificar” possibilita uma melhora dupla, tornando as tarefas tidas como desmotivadoras em atividades mais agradáveis, garantindo assim um envolvimento maior

dos usuários. São atribuídos à gamificação uma série de benefícios nos aspectos emocionais, cognitivos e sociais. Auxiliam as relações sociais e promovem um sentimento de integração entre os usuários e as tarefas propostas (67). Os desafios são cumpridos de forma prazerosa envolvendo assim toda a equipe com os mesmos objetivos (71). A gamificação pode ser um mecanismo promissor para enfrentar muitos desafios globais de saúde, pois tem uma vantagem única, ao oferecer aos pacientes algo além dos serviços de saúde, muitas vezes sob a forma de um divertido mecanismo de recompensas, e é particularmente bem aceita por adolescentes, que são bastante confortáveis com jogos e tecnologia (66)(69)(71).

O estudo trouxe importantes contribuições ao conhecimento científico por utilizar um método inovador e atrativo de atividade física como o *exergame*, acessível a grandes grupos e populações de baixa renda, caso disponibilizado em ambiente escolar, possibilitando a prevenção e combate à obesidade e seus malefícios. Permitiu ainda, a avaliação da função microvascular através de técnica reprodutível e pouco utilizada em estudos de intervenção em adolescentes, a *Laser Doppler Fluxometria*.

## II. MODELO TEÓRICO

**Figura 4.** Modelo teórico da disfunção endotelial e alterações da macrocirculação.



Fonte: Própria.

### III. HIPÓTESES

#### **No estudo de intervenção:**

1. Após um protocolo de exercício físico realizado com auxílio do *exergame*, com frequência regular de três vezes na semana, por um tempo de 8 semanas, o grupo intervenção apresenta melhor parâmetro da microcirculação (maior fluxo sanguíneo de repouso, maior fluxo sanguíneo máximo, maior hiperemia reativa pós-oclusiva, maior área de oclusão e maior área de hiperemia) em comparação ao grupo controle.

2. O grupo submetido à prática de exercício físico pelo *exergame* apresenta, ao final da intervenção, redução na proteína C reativa, do índice de massa corporal e dos níveis de pressão sistólica e diastólica.

#### **No estudo transversal:**

3. Níveis glicêmicos, lipídicos e pressóricos elevados em adolescentes com sobrepeso e obesidade, estão relacionados à disfunção endotelial de grandes vasos avaliada através do espessamento do complexo íntima média da carótida pela ultrassonografia.



## IV. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto do *exergame* na microcirculação e a associação dos fatores de risco cardiometabólicos sobre a disfunção endotelial nos grandes vasos, em adolescentes com sobrepeso e obesidade.

### 4.2 Objetivos específicos

1. Avaliar o efeito da intervenção:
  - a. Desfechos primários (parâmetros da microcirculação com LDF):
    - i. Fluxo sanguíneo de repouso (FSR)
    - ii. Fluxo sanguíneo máximo (FSM)
    - iii. Área de oclusão (AO)
    - iv. Área de hiperemia (AH)
    - v. *Index POHR* – razão da área 1 minuto após a liberação e 1 minuto antes da insuflação
  - b. Desfechos secundários:
    - i. Estado nutricional através do índice de massa corporal
    - ii. Pressão arterial sistólica e diastólica
    - iii. Proteína C reativa
2. Avaliar a correlação entre o espessamento do complexo íntima-média da carótida, antes da intervenção, e a glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos, índice de massa corporal e pressão arterial sistêmica.

## **V. MÉTODOS**

### **5.1 Desenho do estudo**

Ensaio clínico controlado não randomizado, com dois grupos de comparação:

a) Grupo “intervenção”: submetido à prática do exercício físico aeróbico com auxílio do *exergame* associada à gamificação, três vezes por semana, durante 50 minutos cada aula, por oito semanas, bem como a coleta de dados iniciais e finais.

b) Grupo “controle”: não submetido à prática do exercício físico. O grupo foi acompanhado, submetido à coleta de dados iniciais e finais para comparação entre ambos.

### **5.2 Local do estudo**

Duas escolas públicas municipais de Campina Grande – PB, Escola Municipal de Ensino Fundamental Tiradentes e Escola Municipal de Ensino Fundamental Senador Antônio Mariz.

### **5.3 Período de coleta de dados**

O estudo foi realizado entre os meses de fevereiro e junho de 2018.

### **5.4 População do estudo**

Adolescentes de 10 a 16 anos com sobrepeso ou obesidade, matriculados nas escolas públicas municipais de Campina Grande, nas turmas de sexto a nono ano do ensino fundamental.

## **5.5 Amostra**

### **5.5.1 Amostragem**

O critério para escolha das escolas foi a quantidade de alunos matriculados. Vinte escolas compõem a rede municipal de ensino da cidade de Campina Grande. Dentre as cinco escolas com maior número de alunos matriculados, duas foram sorteadas, uma para compor o grupo controle e outra o grupo intervenção da pesquisa clínica.

### **5.5.2 Tamanho amostral**

Para o cálculo amostral da intervenção, considerou-se a ausência de dados em estudos prévios do efeito da atividade física nas variáveis da microcirculação estudadas e a impossibilidade de realização de um estudo piloto. Tal impossibilidade foi devido às características da pesquisa realizada: alunos de escola públicas que deveriam conciliar a intervenção com suas atividades escolares dentro da proposta da realização da atividade física três vezes na semana, durante 50 minutos por um período de oito semanas.

Portanto, o cálculo do tamanho amostral de cada grupo baseou-se no comportamento esperado da variável fluxo sanguíneo máximo (FSM): postulou-se que, ao final do estudo, o *odds* em favor da intervenção seria de 3:1, ou seja, em cada quatro pares (intervenção, controle), sorteados aleatoriamente, em três desses pares, o participante do grupo intervenção apresentaria um valor de FSM maior que o participante do grupo controle. Em outras palavras, ao final do estudo, seria de 75% a chance de que um (intervenção, controle) o participante do grupo de intervenção apresentasse um valor de FSM maior do que um participante do grupo controle. O cálculo amostral foi realizado através do programa R 4.0.2 (2020-06-22), considerando os seguintes critérios: tamanho de efeito de 0,75; erro alfa de 0,05 e poder de 90%. O tamanho amostral calculado para tal efeito foi de, no mínimo de 29 indivíduos em cada grupo. A esse valor mínimo foi acrescentado um incremento de 10%

para possíveis perdas, resultando em um recrutamento mínimo de 32 indivíduos em cada grupo (72).

Para o estudo transversal, foi realizado o cálculo *a posteriori* do poder da amostra para detectar a associação das variáveis explicativas com a desfecho (espessura do complexo íntima-média da carótida). Para essa finalidade foi utilizado o programa G\*Power 3.1.9.4® considerando o teste de regressão linear múltipla e os seguintes parâmetros: *effect size* de cada variável no modelo multivariado, o erro alpha de 0,05, tamanho amostral de 88 e número de variáveis preditoras igual a 10.

## **5.6 Critérios de elegibilidade**

### **5.6.1 Critérios de Inclusão**

Ser aluno regularmente matriculado nas duas escolas da rede pública municipal de ensino selecionadas, em turma diurna, da zona urbana de Campina Grande-PB; ter idade entre 10 e 16 anos; ter excesso de peso calculado através do índice de massa corporal.

### **5.6.2 Critérios de Exclusão**

Ser portador ou ter apresentado antes do início do estudo alguma limitação motora ou cognitiva, pulmonar ou síndromes genéticas que impedisse a participação nas atividades da intervenção e/ou possuir algum distúrbio metabólico com uso de medicamentos ou tratamento específico, que alterassem o metabolismo do perfil lipídico ou glicídico; gravidez em curso; não estivesse, na época da pesquisa, em tratamento medicamentoso do excesso de peso.

### **5.6.3 Procedimentos para recrutamento e acompanhamento dos participantes**

As escolas municipais da cidade de Campina Grande estão inseridas no Programa

Saúde nas Escolas (PSE) do Governo Federal, que visa à integração e articulação permanente da educação e da saúde (73).

O programa tem como objetivo contribuir para a formação integral dos estudantes por meio de ações de promoção, prevenção e atenção à saúde. Para alcançá-los, o PSE é composto por 5 componentes: avaliação das condições de saúde das crianças e adolescentes que estão na escola pública; promoção da saúde e atividades de prevenção; educação permanente e capacitação de profissionais de educação e da saúde de jovens; monitoramento e avaliação de saúde dos estudantes; monitoramento e avaliação do programa (73).

Os alunos com excesso de peso das duas escolas selecionadas, identificados pelo PSE, receberam informações sobre os procedimentos da pesquisa e foram convidados a participar. Uma reunião de pais e/ou responsáveis foi agendada para explicar aos mesmos os objetivos e etapas da pesquisa e, assim, disponibilizar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE 1) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (APÊNDICE 2). Aqueles que aceitaram participar, foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. O sorteio das escolas para compor cada grupo ocorreu após a avaliação dos critérios de elegibilidade.

Na “escola-intervenção” foi montada uma estação de *exergame* em duas salas com boa ventilação, acordada junto ao gestor. Os participantes montaram grupos de afinidade, composto por quatro integrantes, uma vez que o jogo permite quatro jogadores por vez, criando um nome para a identificação do grupo, como estratégia de gamificação. O grupo somava pontos relacionados a assiduidade, pontuação final em cada exercício, como forma de competição e motivação entre eles. Todos os participantes assinavam uma lista de presença ao entrar e ao serem liberados da estação, registrando-se nessa lista qualquer intercorrência que interferisse na execução do exercício, bem como ocasiões de evasão ou

falta acompanhada, se houvesse, da justificativa. Todas as sextas-feiras realizava-se um dia extra de exercício, para que os alunos pudessem repor alguma falta durante a semana. O procedimento de gamificação está descrito na seção a seguir.

A “escola-controle” recebeu uma visita mensal da equipe de pesquisa a fim de identificar a evasão escolar de algum dos indivíduos eleitos para o grupo controle e registrar as possíveis modificações no estilo de vida ou uso de medicamentos durante o tempo de intervenção. Durante essa visita, os adolescentes assinavam a ficha de acompanhamento mensal (APÊNDICE 3).

O acompanhamento clínico multidisciplinar de ambos os grupos aconteceu concomitante à pesquisa, através do PSE.

Todos os resultados foram entregues à Secretaria de Educação do município de Campina Grande, aos coordenadores do PSE, bem como aos gestores das referidas escolas e aos responsáveis pelos indivíduos participantes.

### **5.6.3.1 Operacionalização da coleta de dados**

O estudo foi dividido em três fases:

- Primeira fase: levantamento das crianças e adolescentes com excesso de peso, através dos dados coletados pelo PSE no ano letivo corrente, e o convite para as mesmas participarem do estudo (aplicação do TCLE e TALE; *check list* - critérios de inclusão/exclusão e alocação dos grupos);

- Segunda fase: coleta de dados iniciais (aplicação do formulário inicial com dados socioeconômicos e de estilo de vida; coleta das variáveis clínicas, bioquímicas, avaliação da carótida pela US e teste clínico da LDF), início da intervenção, visita na escola controle e

coleta de dados finais após a intervenção (coleta das variáveis comportamentais, clínicas, bioquímicas e teste clínico da LDF);

- Terceira fase: posterior à análise dos dados, foi realizada uma visita às escolas para divulgação dos resultados.

Todos os casos com obesidade severa e/ou com alterações clínicas importantes foram encaminhados para o serviço especializado do município, com acompanhamento multidisciplinar de nutricionista e endocrinologista, independente da etapa da pesquisa.

Os critérios utilizados para descontinuação da pesquisa (perdas), foram aqueles indivíduos que desenvolveram ou apresentaram qualquer um dos critérios de exclusão ao longo do estudo ou que desistiram de participar.

Os adolescentes que não compareceram a pelo menos 80% dos encontros de intervenção, foram utilizados para a análise baseada na intenção de tratar.

#### Intervenção de exercício físico com *exergame*

A modalidade de exercício aeróbico adotada foi o *exergame* que promove o movimento físico do adolescente através de um jogo de tela, neste caso, o jogo de dança chamado *Just Dance™*. A intensidade do exercício foi moderada (65% a 80% da frequência cardíaca máxima de treino), realizada três vezes na semana (em uma estação montada na escola do adolescente) e com duração de 50 minutos, por um período de 8 semanas. O grupo de intervenção, além de realizar exercício físico através do *exergame*, recebeu um desafio semanal oferecido pela gamificação para aumentar a motivação de realização do exercício.

As atividades foram realizadas em subgrupos de até quatro participantes (69), que foram orientados e supervisionados por médicos, fisioterapeutas, enfermeiros, profissionais de educação física, nutricionistas e/ou alunos de iniciação científica e/ou extensão

vinculados ao projeto, todos previamente treinados. Os jogos foram disponibilizados em duas salas da escola selecionada, denominadas “estação do *game*”, destinadas para tal finalidade, em horários disponibilizados nos turnos da manhã e tarde. Cada uma das estações abrigou duas televisões *Smart TV* de 42 polegadas e dois XBOX 360™ com *Kinnect*.

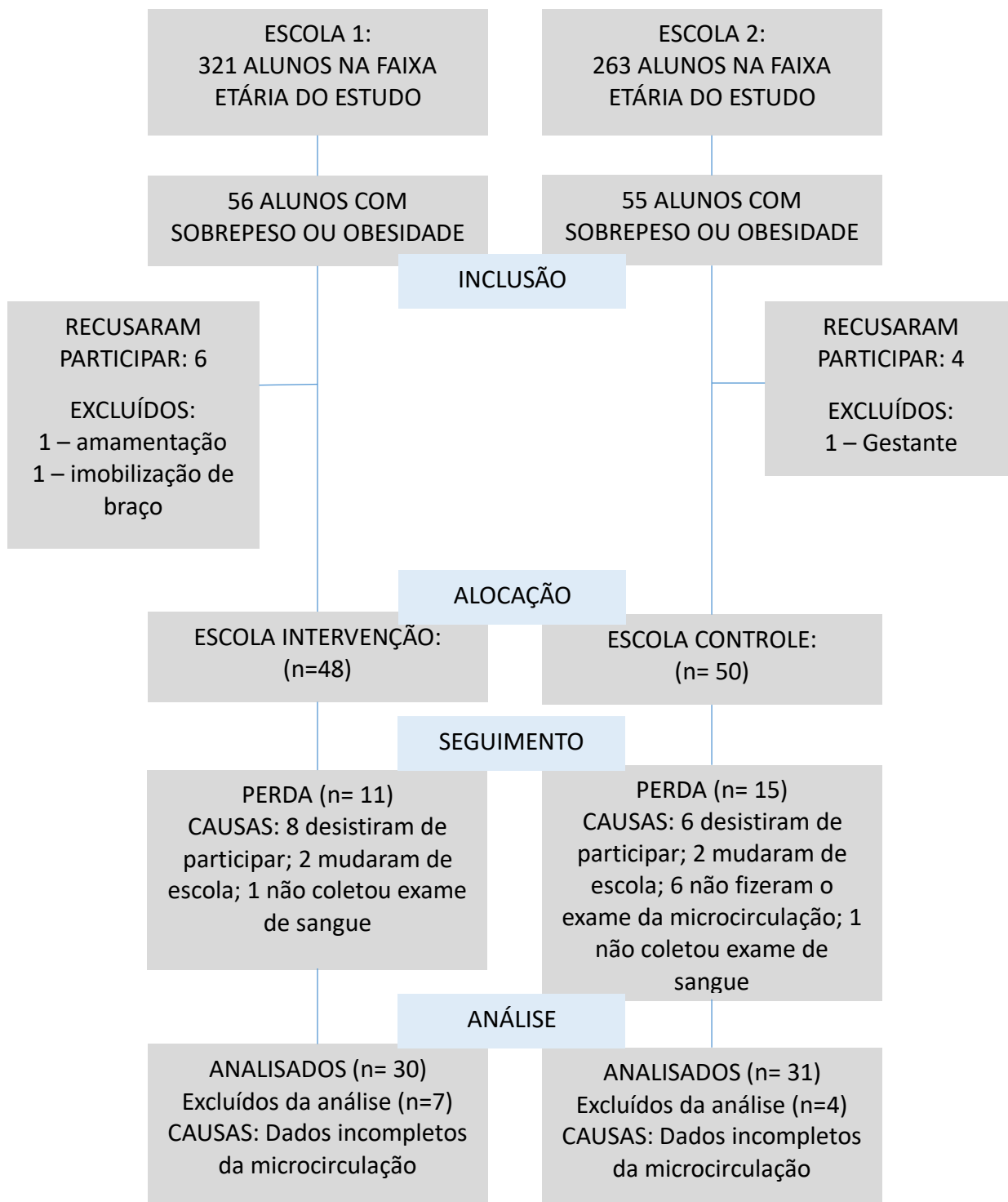
- **Gamificação**

A gamificação consistia na inserção de elementos variados como fatores motivacionais, tais como metas de pontuação, premiações virtuais, disputas entre grupos, avanço de etapas, dentre outros. Os alunos envolvidos na intervenção não participavam das aulas de atividade física regular fornecida pela escola, uma vez que o único exercício realizado por esse grupo foi com *exergame*. Assim, uma das formas de gamificação foi a substituição da nota na disciplina de educação física por avaliações realizadas pelos pesquisadores que utilizaram critérios de assiduidade, envolvimento, disponibilidade e pontualidade nas sessões semanais de intervenção.



## 5.7 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes

Figura 5. Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes (74).



Fonte: Consort 2010.

## **5.8 Variáveis de Análise**

### **5.8.1 Variáveis dependentes**

#### ***ESTUDO 1 (Intervenção):***

##### *Desfechos primários:*

- Avaliação da microcirculação com LDF:
  - Fluxo sanguíneo de repouso (FSR)
  - Fluxo sanguíneo máximo (FSM)
  - Área de oclusão (AO)
  - Área de hiperemia (AH)
  - *index PORH* – hiperemia reativa pós-oclusiva: razão da área 1 minuto após a liberação e 1 minuto antes da insuflação.

##### *Desfechos secundários:*

- Estado nutricional
- Pressão arterial
- Proteína C Reativa (PCR)

#### ***ESTUDO 2 (Transversal):***

- Medida do complexo íntima-média da carótida
- Perfil lipídico (colesterol total; colesterol HDL; colesterol LDL; triglicerídeos)
- Perfil glicídico (glicemia de jejum; hemoglobina glicada A1c)

## 5.8.2 Variável independente

- Exercício físico com auxílio do *exergame*.

## 5.8.3 Variáveis descritivas

*Variáveis biológicas:*

- Idade

- Sexo

## 5.9 Definição e operacionalização dos termos, critérios e variáveis

### 5.9.1 Variáveis dependentes

- Avaliação da microcirculação com a *Laser Doppler Fluxometria (LDF)* (54):

\* Fluxo sanguíneo de repouso (FSR): valor do fluxo sanguíneo na microcirculação durante o repouso, mensurado durante os cinco primeiros minutos do protocolo de avaliação da microcirculação. Variável numérica, contínua, expressa em unidades de perfusão (UP), mensurada por LDF.

\* Fluxo sanguíneo máximo (FSM): pico de fluxo sanguíneo durante a hiperemia reativa pós-oclusiva (*PORH*). Valor máximo de fluxo sanguíneo microcirculatorio observado após a liberação de oclusão arterial. Variável numérica, contínua, expressa em UP e mensurada por LDF.

\* Área de oclusão (AO): área durante o período de isquemia (oclusão do fluxo). Variável numérica, contínua, expressa em UP e mensurada por LDF.

\* Área de Hiperemia (AH): área após liberação do fluxo. Variável numérica, contínua, expressa em UP e mensurada por LDF.

\* AH/AO: razão entre a área de hiperemia total e a área de oclusão total. Variável numérica, contínua, expressa em UP e mensurada por LDF.

\* *Index PORH* – razão da área 1 minuto após a liberação e um minuto antes da insuflação. Variável numérica, contínua, expressa em UP e mensurada por LDF.

- Medida do complexo íntima-média da carótida: foram realizadas cinco medidas manuais de cada lado, direito e esquerdo, a aproximadamente, 1cm da bifurcação, na parede posterior do vaso, considerado para o estudo a média da medida máxima obtida em cada lado (75)(76). Variável numérica, categorizada em normal ou elevada (medida maior ou igual ao percentil 90) (77).

- Estado Nutricional: avaliado pelo índice de massa corporal (IMC), construído a partir da razão do peso (em Kg) pelo quadrado da altura (em m). Variável numérica. A categorização do estado nutricional considerou os seguintes pontos de corte, segundo o escore-Z de IMC-Idade para adolescentes de dez a 18 anos: baixo peso ( $>$  escore-Z -3 e  $<$  escore-Z -2), eutrofia ( $\geq$  escore-Z -2 e  $<$  escore-Z +1), sobrepeso ( $\geq$  escore-Z +1 e  $<$  escore-Z +2), obesidade ( $\geq$  escore-Z +2 e  $<$  escore-Z +3) e obesidade acentuada ( $\geq$  escore-Z +3) (78).

- Pressão arterial (PA): a pressão arterial foi caracterizada como elevada pelos valores de pressão arterial sistólica e/ou diastólica iguais ou superiores ao percentil 90, pelo gráfico de percentil, para idade, sexo e percentil de estatura. Além disso, os valores de pressão arterial sistólica e diastólica iguais ou acima de 120 mmHg e/ou 80 mmHg, respectivamente, foram considerados como pressão arterial elevada independente do

percentil. As tabelas citadas permitem classificar meninas e meninos entre um e 17 anos de idade a partir dos percentis de pressão arterial, após a determinação prévia do percentil de estatura pelos gráficos de desenvolvimento (3). Variável numérica, resultante da média de duas aferições, categorizada em normal ou elevada.

- Glicemia de jejum (mg/dL): variável numérica, categorizada em normal, alterada ou presença de diabetes. Foi considerado normal o valor menor ou igual a 99mg/dL; alterada, o valor entre 100 e 125mg/dL, e diabetes os valores acima de 125mg/dL (79).

- Hemoglobina glicada HbA1c: variável numérica, em percentual. Reflete efetivamente a média de controle glicêmico dos últimos dois a quatro meses. Foi categorizada como normal quando menor que 5,7%; risco elevado para diabetes, quando estivesse maior ou igual a 5,7 e menor que 6,5% ou diabetes, quando apresentasse valor maior ou igual a 6,5% (79).

#### - Perfil Lipídico

• Colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), colesterol LDL-c e triglicerídeos (mg/dL): variáveis numéricas e utilizadas para compor a avaliação do perfil lipídico. Foram considerados os valores adotados na V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose (80):

\*Valores desejáveis: Colesterol Total < 150mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, HDL-c  $\geq$ 45mg/dL e TG < 100mg/dL; para valores limítrofes: Colesterol Total=150-169mg/dL, LDL-c=100-129mg/dL e TG=100- 129mg/dL; e valores alterados: CT  $\geq$ 170mg/dL, LDL-c  $\geq$  130mg/dL , TG  $\geq$ 130mg/dL e HDL-c < 45mg/dL. Para análise estatística foram agrupados os valores normais e limítrofes, ficando as variáveis distribuídas em duas categorias: normais e alteradas.

- Proteína C reativa: foi realizado para avaliação de risco cardiovascular. Variável numérica. Considerou-se como baixo risco o valor  $< 3$ , alto risco  $\geq 3$ mg/dL. Indivíduos com o PCR  $\geq 10$ mg/L foram excluídos da análise pois caracterizam estados inflamatórios agudos sem relação com risco cardiovascular (81).

### 5.9.2 Variável independente

- Exercício físico – executado pelo grupo de intervenção através da prática de exercício físico com *exergame*.

- Intensidade do exercício físico: mensurado através da frequência cardíaca (FC) atingida durante o exercício. Os valores foram verificados no início (para cálculo da frequência de treino), durante (para monitorização da intensidade do treino) e final do exercício. A frequência de treino foi calculada através da fórmula de Karvonen (1987), recomendada pelo *American College of Sports Medicine*:  $FC_{\text{treino}} = FC_{\text{máx}} \times \text{intensidade do exercício} (FC_{\text{máx}} - FC_{\text{repouso})$ , sendo a intensidade do exercício de 60% a 85% para o objetivo de ganho cardiorrespiratório. A  $FC_{\text{máx}}$  foi obtida pela equação  $208 - (0,7 \times \text{idade em anos})$  validada e recomendada para a população de adolescentes entre 10 a 16 anos (82). Essa frequência é um indicador amplamente utilizado para prescrição de intensidades em programas de exercícios aeróbicos, por possuir uma estreita relação com o consumo máximo de oxigênio, além de ter uma boa correlação com a frequência cardíaca máxima medida por testes ergoespirométricos (83).

### **5.9.3 Variáveis descritivas**

- Idade: medida numérica, em anos completos. Também foi registrada a data de nascimento, para confirmação da informação.

- Sexo: variável categórica. Categorizada em masculino ou feminino.

### **5.10 Procedimentos, testes, técnicas e exames**

Os dados antropométricos (peso e estatura) foram coletados em duplicata, sendo considerado o valor médio das duas aferições. Para obtenção do peso foi utilizada uma balança digital Tanita® com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. A altura foi aferida através de um estadiômetro portátil da marca Avamed® com precisão de 0,1 cm. Durante a aferição, o indivíduo estava com roupas leves (fardamento escolar) e foram seguidos os procedimentos recomendados pela OMS (78).

Para aferição da pressão arterial foram utilizados aparelhos semi-automáticos OMRON – HEM 705 CP®, validados para a aferição da pressão arterial de indivíduos jovens (3).

A mensuração da pressão arterial seguiu as recomendações relatadas na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de acordo com procedimentos e critérios de diagnóstico e classificação de hipertensão arterial em crianças e adolescentes (3). Tais procedimentos incluíam a condição inicial de repouso, com o avaliado sentado por, aproximadamente, cinco minutos antes da aferição da pressão arterial e a utilização de manguitos com largura e comprimento proporcionais à circunferência do braço do adolescente (proporção largura/comprimento de 1:2). Os casos em que foram detectadas alterações da pressão arterial, eram confirmados através do método auscultatório. Foram realizadas duas medidas com intervalo de um minuto entre elas e adotando a média (3).

Os lipídeos (colesterol total, HDL e triglicéridos), a glicemia de jejum e a proteína C reativa foram mensurados pelo método colorimétrico automatizado no equipamento ADVIA XT 1800 Siemens®; a hemoglobina glicada A1c por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC) no aparelho G7 TOSOH MEDICS®, método “*Gold standard*”, certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). O valor do LDL colesterol foi calculado pela fórmula de Friedewald:  $LDL = CT - [HDL + (TG/5)]$ , para triglicéridos abaixo de 400mg/dL. Os exames laboratoriais foram realizados na escola, por um laboratório de análises clínicas de referência, certificado com selo de qualidade ControlLab - Proficiência em Ensaio Laboratoriais. Os adolescentes foram orientados sobre a necessidade de jejum alimentar de 12 horas e de 72 horas para bebidas alcoólicas, anterior ao dia da coleta sanguínea. Os resultados foram disponibilizados aos adolescentes e aos pais/responsáveis, que receberam as devidas orientações. Os exames foram coletados antes do início da intervenção e ao final da mesma.

Para a realização da intervenção foi utilizada a plataforma XBOX 360, com o acessório *Kinect* (Microsoft®) para possibilitar o usuário controlar e interagir apenas com comando dos movimentos corporais. Devido às características da pesquisa, que teve como intuito engajamento dos adolescentes do grupo intervenção no exercício, assegurando a intensidade moderada da atividade, o *Just Dance™* foi o jogo selecionado, por atender aos critérios acima (64)(66). Nesse jogo, uma determinada música fornece uma sequência de movimentos para que o jogador execute. Todos os voluntários tiveram os mesmos graus de dificuldades e estágios dos jogos, bem como as mesmas músicas pré-selecionadas de acordo com a capacidade de atingir a intensidade de atividade moderada. Cada música tinha uma duração média de três a cinco minutos, e os blocos de músicas eram alternados em cada semana, contemplando, aproximadamente, 10 a 12 músicas por treino.



Para observar as possibilidades logísticas da aplicação dos jogos, com a finalidade de selecionar as músicas, um estudo anterior do grupo de pesquisa (84) avaliou 16 adolescentes, com idade entre 15 e 19 anos, de uma escola pública do município de Campina Grande – PB, três dias na semana, por cinco semanas, durante 40 minutos, utilizando o jogo de dança *Just Dance™* 2015. O referido estudo observou que 66,7% dos adolescentes atingiram uma atividade física de intensidade moderada ou intensa.

A frequência cardíaca foi verificada com um frequencímetro MULTILASER® Atrio, no início (para cálculo da frequência de treino), durante (para monitorização da intensidade do exercício) e no final do exercício (para avaliação da estabilidade hemodinâmica).

A microcirculação foi avaliada através da técnica de *Laser Doppler Fluxometria*, com o aparelho VMS-LDF® (*Moor Instruments, UK*) com duplo canal de fluxo (54). O teste foi realizado em um ambiente com temperatura controlada entre 22-23°C, calmo e longe de ruídos, com o indivíduo confortavelmente sentado em poltrona reclinável, com os braços apoiados no nível do coração, evitando movimentar-se ou falar durante o exame. Para realizar o teste, o adolescente não deveria ter feito uso de bebidas alcoólicas ou com cafeína até 2h antes do teste, além de não ter praticado exercício físico extenuante nas últimas 24h. As sondas cutâneas foram posicionadas na face anterior do antebraço, aproximadamente 10cm do pulso, evitando veias visíveis, e na extremidade do dedo médio (Figura 5). A calibração das sondas foi realizada usando suspensão aquosa partículas de látex de poliestireno cujo movimento browniano fornece um valor padrão (46).

Após aclimatação da sala com auxílio de ar condicionado, o participante descansou 20 minutos antes da medição. Inicialmente, fluxo sanguíneo foi registrado continuamente por 5 minutos, para ajustes de temperatura e do aparelho. Após esse período inicial de

relaxamento do examinado, foi iniciada a mensuração do teste, com obtenção do fluxo sanguíneo de repouso (FSR) por mais cinco minutos, seguido de protocolo automatizado de oclusão arterial através da insuflação de braçadeira específica do módulo utilizado para controle de pressão (*moorVMS-PRES®*), a uma pressão de 200mmHg, por um período de três minutos, em que foi realizada a medida da área do fluxo (AO), e com um tempo de insuflação de 3 segundos. Após o período, houve a liberação automática da oclusão, com a sonda medindo o fluxo sanguíneo da pele durante o período de deflação por mais 5 minutos, permitindo captar o nível máximo de fluxo (FSM) e a área de hiperemia (AH), e calculada a hiperemia reativa pós-oclusão (*PORH*).

**Figura 6.** Foto de posicionamento de sondas no teste da LDF.



**Fonte:** Manual do aparelho (54).

Os exames foram gravados no próprio aparelho e os dados de mensuração foram obtidos utilizando-se o *software* do fabricante (*Moor Instruments, UK*) e expressos em unidades de perfusão (UP). A avaliação do adolescente foi realizada antes e após a intervenção.

O exame ultrassonográfico foi realizado com um aparelho portátil (GE, modelo LogicE®), com transdutor linear de alta definição de 7-12 MHz, de acordo com o

preconizado pelo consenso de Mannheim (85), por um único examinador treinado, não conhecedor dos dados já obtidos até o momento do exame. O paciente permaneceu em posição supina, em uma maca colocada em uma sala da escola específica para o exame, com a cabeça virada 45 graus contralateral ao lado a ser estudado. Foram obtidas imagens longitudinais da artéria carótida comum ao longo de 1cm, a aproximadamente, 1cm da bifurcação, e selecionada a imagem na qual o padrão de dupla linha foi mais bem delimitado na parede posterior da artéria, obtendo-se e registrando as cinco medidas de cada lado.

## **5.11 Coleta de dados**

### **5.11.1 Instrumentos para coleta de dados**

Inicialmente, foi aplicado o formulário de coleta de dados em ambos os grupos com as orientações de preenchimento para o pesquisador. Esse instrumento contemplou informações de dados pessoais e as demais variáveis do estudo (APÊNDICE 4). Cada indivíduo envolvido na pesquisa teve uma pasta única, que recebeu o nome de prontuário de pesquisa e foi preenchido com as informações coletadas a cada visita, antes, durante e ao final da intervenção.

Durante a visita mensal ao grupo controle também havia um formulário para fins de investigação de mudança de hábito, que contemplou perguntas relacionadas a endereço e hábitos sedentários (APÊNDICE 3).

A antropometria e avaliação da pressão arterial foram registradas e anexadas na pasta, bem como os resultados dos exames clínicos. O exame da LDF possui programa próprio, em que cada paciente recebe um registro. Os resultados do teste foram expressos em forma de gráficos que foram arquivados em nome de cada aluno, para posterior interpretação. A ultrassonografia de carótidas teve o valor de cada medida registrado na

pasta. As imagens capturadas pelo aparelho foram arquivadas em formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), um padrão uniformizado para imagens que permite a revisão dos exames com a possibilidade de releituras remotas. Os resultados dos exames laboratoriais foram registrados no prontuário e uma cópia impressa foi entregue ao responsável.

Os instrumentos de coleta foram testados e aprimorados após a triagem ocorrida previamente nas escolas, realizada para verificar a prevalência de sobrepeso e obesidade e a composição dos grupos de estudo. É importante salientar, que o grupo de pesquisa envolvido nesse estudo é integrante do Centro de Obesidade Infantil (COI), referência na cidade de Campina Grande no manejo da obesidade, assim os profissionais e estudantes possuem experiência com todos os instrumentos de avaliação e triagem proposto nesse projeto.

## **5.12 Processamento e análise dos dados**

### **5.12.1 Processamento dos dados**

Os dados foram duplamente digitados e submetidos à validação no programa *Validate* do Epi Info 3.5.4, que foi utilizado, juntamente com o SPSS versão 22.0 para o processamento das análises estatísticas.

### **5.12.2 Análise dos dados**

Foi realizada a análise descritiva de todas as variáveis, sendo utilizadas as medidas de frequência absoluta e relativa, bem como as medidas de tendência central e dispersão. Para definição dos testes estatísticos a serem utilizados foi realizada a avaliação da distribuição das variáveis através do teste do teste Shapiro-Wilk.

O impacto do exercício nas variáveis da microcirculação (fluxo sanguíneo de repouso (FSR), fluxo sanguíneo máximo (FSM), área de repouso (AO), área de hiperemia

(AH), *index PORH*), estado nutricional, pressão arterial e PCR foi avaliado através de testes não paramétricos obtidos pelo “*percentil bootstrap method*” de acordo com metodologia apresentada por Wilcox, RR em *Understanding and Applying Basic Statistical Methods Using R*. John Wiley and Sons, 2017 (86) (na comparação inter-grupo) e *Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing* (87) (na comparação intra-grupo). As demais variáveis como estado nutricional, pressão arterial, IMC e PCR foram avaliadas através do teste *t-student* pareado ou Wilcoxon, para comparação intragrupo e o teste *t-student* não pareado ou Mann Whitney para comparação entre os grupos, a depender da distribuição da variável estudada.

O cálculo do *effect size* de cada variável da intervenção foi obtido pelo teste Wilcoxon-Mann-Whitney *Sample Size Planning* (88).

A avaliação da disfunção endotelial nos grandes vasos foi realizada apenas no momento inicial. A verificação da associação entre o espessamento da carótida e os fatores de risco cardiometabólicos foi realizada através do teste do qui-quadrado, quando foi considerada a variável desfecho (espessamento da carótida) foi avaliada como dicotômica e, através da correlação de Pearson ou Spearman, a depender da distribuição da variável estudada, quando a medida do complexo íntima-média da carótida foi avaliada como variável contínua. Por fim, foi realizado o teste de regressão múltipla linear para verificar a independência das variáveis explicativas em determinar a espessura do complexo médio da carótida. Para essa finalidade foram incluídas no modelo todas as variáveis que clinicamente poderiam interferir na variável desfecho. Na existência de colinearidade entre as variáveis explicativas, foram selecionadas as que apresentaram uma significância maior na avaliação análise bivariada.

A análise estatística foi realizada no SPSS, versão 22 e para todo teste estatístico foi considerado um nível de significância de 5%.

### **5.12.3 Controle de qualidade**

A antropometria e a PA foram realizadas em duplicata. Se entre as medidas fossem observadas diferenças superiores às descritas nas técnicas, elas eram novamente aferidas, por outro pesquisador, cego para a avaliação oposta à sua. O teste de microcirculação foi realizado por profissional treinado e habilitado seguindo o protocolo do fabricante do equipamento (54). O exame de ultrassonografia (CIM da carótida) foi realizado por médica habilitada, especialista em ecografia vascular pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR) e pela Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV). Neste exame foi realizado o teste de correlação inter-observador em 10% da amostra, obtendo-se o índice 0.86 (IC 0.45 – 0.97;  $p=0,003$ ).

A intervenção foi acompanhada por profissionais de fisioterapia, enfermagem, nutrição e medicina, além de graduandos das respectivas áreas, todos treinados pela equipe do Centro de Obesidade Infantil de Campina Grande-PB. Cada aluno submetido à intervenção teve a sua assiduidade registrada no prontuário individual, bem como a pontuação adquirida no game e a frequência cardíaca adquirida em cada sessão.

### **5.13 Aspectos éticos**

O estudo fez parte de um projeto âncora denominado “Impacto do uso de vídeo game ativo, dentro de um protocolo de gamificação, no risco cardiorrespiratório em adolescentes escolares com sobrepeso ou obesidade: um estudo de intervenção randomizado”. Foi desenvolvido em conformidade com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAEE no. 56118616.1.0000.5187) (ANEXO

1) e de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde. O mesmo foi registrado no *Clinical Trials*: NTC03532659 ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) (ANEXO 2).

Todos os alunos da pesquisa, diagnosticados com sobrepeso ou obesidade de ambos os grupos, foram encaminhados ao Centro de Obesidade Infantil (COI) do município de Campina Grande – PB, para acompanhamento multidisciplinar com nutricionista, enfermeiros e endocrinologista pediátrica.

Todo o material da pesquisa será arquivado por cinco anos no Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) da Universidade Estadual da Paraíba, setor responsável pela criação e execução do projeto.

#### **5.13.1 Conflito de interesses**

Todos os envolvidos na pesquisa declaram que não possuem conflito de interesse de ordem pessoal, comercial, acadêmico, político e/ou financeiro. Declaram também que o projeto recebeu apoio financeiro do CNPq, através do Edital Universal 2016, no qual esteve inserido.

## VI. RESULTADOS

Os resultados desta tese de doutorado serão apresentados em formato de artigo, e foram divididos em duas publicações:

Artigo 1 Submetido à revista *Microcirculation*. Fator de Impacto: 2,679  
(Comprovante de submissão disponível no anexo 3):

**Effect of physical exercise with exergame on the microcirculation of adolescents with overweight or obesity.**

Artigo 2 Submetido à revista *Pediatric Cardiology*, Fator de Impacto: 1,58  
(Comprovante de submissão disponível no anexo 4):

**Impact of body mass index on carotid thickening in adolescents with overweight and obesity.**



## 6.1 Artigo 1

**TITLE: Effect of physical exercise with exergame on the microcirculation of adolescents with overweight or obesity.**

**AUTHORS:**

1 – Thacira Dantas Almeida Ramos

2 – Carla Campos Muniz Medeiros

3 – José Figueroa Natal

4 – Danielle Franklin de Carvalho

5 – Tatianne Moura Estrela Gusmão

6 – João Guilherme Bezerra Alves

**INSTITUTIONS:**

1. Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira – IMIP, Department of Integral Health, Recife, PE, Brazil.  
UniFacisa, Department of Medicine, Campina Grande, PB, Brazil.
2. State University of Paraiba, Postgraduate Department in Public Health, Campina Grande, PB, Brazil.
3. Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira – IMIP, Department of Integral Health, Recife, PE, Brazil.
4. State University of Paraiba, Postgraduate Department in Public Health, Campina Grande, PB, Brazil.
5. Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira – IMIP, Department of Integral Health, Recife, PE, Brazil.  
UniFacisa, Department of Physiotherapy, Campina Grande, PB, Brazil.

6. Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira – IMIP, Department of Integral Health, Recife, PE, Brazil.

The institution where the work was developed: The project was conceived at the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira of the State University of Paraiba, Campina Grande – PB, and carried out in the municipal schools of Campina Grande - PB, Brazil.

### **SHORT TITLE**

*Exergame and the microcirculation of adolescents.*

### **SOURCES OF SUPPORT:**

CNPq – National Council for Scientific and Technological Development - Universal

Notice 2016;

FACEPE – Pernambuco State Science and Technology Support Foundation.

### **AUTHOR'S ADDRESS:**

Thacira Dantas Almeida Ramos

Rua Sandra Borborema, 61 Centro.

Zip code: 58400-122, Campina Grande - PB Phone: +55 (83) 2102-5560

E-mail: [thaciradantas@gmail.com](mailto:thaciradantas@gmail.com)

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** to evaluate the impact of exergame on microcirculation, systemic blood pressure, and C-reactive protein in adolescents with overweight and obesity. **METHOD:** non-randomized clinical trial in 61 students, aged between 10 and 16 years. The intervention group (n = 31) was submitted to physical exercise through exergame, three times a week for eight weeks. Body mass index (BMI), blood pressure, C-reactive protein (CRP), and laser Doppler flowmeters were evaluated before and at the end of the study. Intergroup analyzes were performed using the unpaired Student t-test or Mann-Whitney. Wilcoxon test was applied in the intragroup analysis and nonparametric tests for the microcirculation variables. A significance level  $p \leq 5\%$  was used. **RESULTS:** after the intervention, there was an increase in CRP in the control group ( $p = 0.004$ ), intragroup. Those submitted to the intervention showed a reduction in systolic blood pressure ( $p = 0.041$ ) and BMI ( $p = 0.002$ ). The control group also showed a decrease in BMI ( $p = 0.031$ ). There was an increase in resting blood flow and maximum microcirculation in the experimental group,  $p = 0.038$  and  $p = 0.024$ , respectively, compared to the control. **CONCLUSION:** exergame improves the microcirculation parameters. Resting and maximum blood flow show a significant increase.

## KEYWORDS

Microcirculation, endothelial dysfunction, teenagers, overweight, obesity, active videogame.

**LIST OF ABBREVIATIONS**

CVD - Cardiovascular Disease

LDF - Laser Doppler Flowmetry

PCR – C-Reactive Protein

BMI - Body Mass Index

RBF - Resting Blood Flow

MBF - Maximum Blood Flow

OA - Occlusion Area

HA - Hyperemia Area

PORH - Post-Occlusion Reactive Hyperemia

PU - Perfusion Unit

HR - Heart Rate

SBP - Systolic Blood Pressure

DBP - Diastolic Blood Pressure

LDI - Laser Doppler Imaging

## INTRODUCTION

Obesity is associated with an increased risk of developing cardiovascular and metabolic diseases, affecting all ages and socioeconomic groups. It is estimated that in 2025, 85% of all deaths in low and middle-income countries are due to cardiovascular disease (CVD) (1)(2).

Childhood obesity increases the probability of being obese in adulthood (3). There is growing evidence that the environment since early childhood, acts through the development of adaptations to define cardiovascular and metabolic capacity, and the physiological limits in later stages of life (4). In this context, obesity reduces the vasodilator capacity and limits the delivery of nutrients to tissues, promoting endothelial dysfunction (1)(4)(5)(6). Thus, assessing childhood and youth obesity is essential to early identify triggers for CVDs (7), which can be fully reversible with weight loss (3).

Laser Doppler Flowmetry (LDF) is a non-invasive method of assessing blood perfusion of the skin within a tissue. Blood cells move within the tissue under which the laser beam strikes, causing a change in the frequency of light, thus allowing the measurement of cutaneous blood flow (8)(9)(10)(11). Studies demonstrate that the assessment of microvascular function measured by LDF reveals early impairments of microvascular reactivity. LDF is considered a non-invasive and easily accessible diagnosis, including in children and teenagers with metabolic disorders (12)(13), providing a prognostic character of risk of macrovascular disease (14).

Regular physical exercise improves endothelial function and has been recommended to reduce cardiovascular risk in children and adults, regardless of changes in lipid profile, body composition, and body fat percentage (15).

The importance of this research is to bring new data of interest to the early prevention of cardiovascular diseases related to the behavior of the endothelial function in overweight and obese teenagers. Previous studies have not yet evaluated endothelial function by LDF after a regular physical activity program with exergame in a school environment. Therefore, this study aims to evaluate the impact of the exergame practiced for eight weeks on the microvascular function of teenagers with overweight or obesity. As secondary goals, the impact on blood pressure that is directly related to tissue perfusion and C-reactive protein (CRP) as an inflammatory marker of cardiovascular risk was evaluated (Clinical trials: NTC03532659).

## METHODS

A clinical trial was carried out with overweight or obese scholar teenagers, aged ten years old or more, and less than 17 years old.

Two comparison groups were built, a control group where the intervention was not applied, and an experimental group submitted to the practice of physical exercise. Exergame was applied and associated with gamification three times a week for 50 minutes each class, for eight weeks.

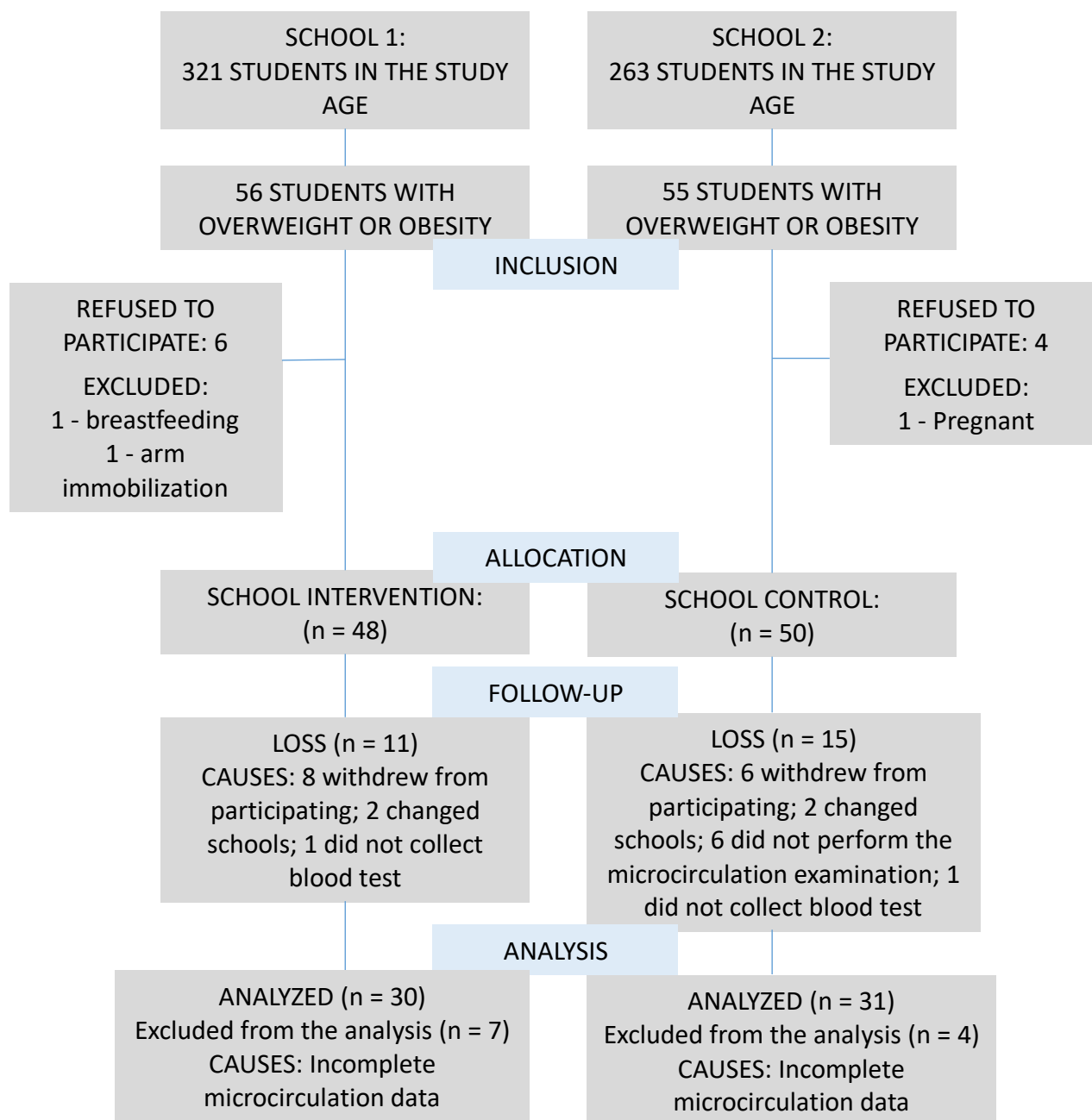
Data collection was carried out between February and June 2018. The criterion for choosing the schools was the number of students enrolled. The 20 city schools were divided into quartiles. At the largest quartile, between the five schools presenting a significant number of students, two were drawn, one goes to the control group, and another one to the clinical research intervention group.

The calculation of the sample size of each group was based on the expected behavior of the MBF variable: it was postulated that, at the end of the study, the odds in favor of the intervention would be 3:1, what means that in every four pairs (intervention, control), randomly selected, in three of these pairs, the participant in the intervention group would present a MBF value higher than the participant in the control group. In other words, at the end of the study, there would be a 75% chance that one (intervention, control) participant in the intervention group would have a higher MBF value than a participant in the control group. The sample calculation was performed using the program R 4.0.2 (2020-06-22) considering the following criteria: effect size of 0.75; alpha error of 0.05 and power of 90%. The sample size calculated for this purpose was at least 29 individuals in each group. To this minimum value, an increase of 10% was added for possible losses, resulting in minimum recruitment of 32 individuals in each group

All adolescents enrolled in the 5th to 9th grade of middle school diagnosed with excess weight (overweight or obesity), in the age group of the study, and who accepted to participate in the research were included. From this group, those with physical limitations such as permanent or temporary limb immobilization, which did not allow physical activity, pregnancy, breastfeeding, genetic or metabolic disorders associated with the use of medications that caused changes in glucose or lipid metabolism, were excluded. One hundred thirteen (113) teenagers were identified in both schools with overweight or obesity at the age of 10 or more and less than 17 years old, corresponding to 19.3% of the screened individuals. (Figure 1).



Figure 1 - Flowchart for capturing and monitoring teenagers (Consort, 2010).



Nutritional status was assessed using the body mass index (BMI). The measure of weight and height to compose the BMI was collected in duplicate and considered the average of the two measurements. The individual was evaluated without shoes, in a private room, with the school uniform (pants and shirt). A Tanita® digital scale with a capacity of 150 kg

and precision of 0.1 kg and a portable WCS® brand stadiometer with a precision of 0.1 cm was used. BMI was categorized using the Z-score, which considers the Z-score  $\geq +1$  to  $< +2$ , overweight, obesity,  $\geq$  Z-score  $+2$  to  $< +3$ , and severe obesity,  $\geq$  Z-score  $+3$  (17).

Systemic blood pressure was assessed using a semi-automatic device, brand, and model OMRON - HEM 742, following the procedures and criteria for the diagnosis and classification of hypertension in children and teenagers. Two measurements were made with an interval of one minute between them, being considered for analysis an average of the two measurements. Consistent with percentile's graph, it is considered high (for age, sex, and height percentile) when equal to or greater than the percentile 90; greater than or equal to 120 mmHg and/or 80 mmHg, regardless of the percentile (18).

Microcirculation was evaluated using the Laser Doppler flowmetry technique, with the VMS-LDF® device (Moor Instruments, UK) with a double-flow channel. When interfering with the movement of blood cells in the skin, the laser beam changes the Doppler, and the device records the reflected signal. The resulting photocurrent is given in arbitrary units (19).

The test was performed in an environment with a controlled temperature between 22-23 °C, calm and away from the noise, with the individual comfortably seated in a reclining chair, with their arms supported at the level of the heart, avoiding movement or talking during the exam. To perform the test, the teenager should not have used alcoholic drinks or caffeine until 2 hours before the test, also exemption from strenuous physical exercise in the last 24 hours. The skin probes were positioned on the anterior surface of the forearm, approximately 10 cm from the wrist, avoiding visible veins, and on the tip of the middle finger. The same researcher performed all tests.

After acclimatizing the room with the aid of air conditioning, the participant rested 20 minutes before the measurement. Initially, blood flow was recorded continuously for 5 minutes, for temperature and device adjustments. After this initial period of relaxation of the examinee, the measurement of the test started obtaining the resting blood flow (RBF) for another five minutes. Followed by an automated protocol of arterial occlusion through the insufflation of a specific cuff of the module used to control pressure (moorVMS-PRES®) at a pressure of 200 mmHg for three minutes, in which the flow area (OA) was measured, and with an inflation time of three seconds. After the period, there was an automatic release of the occlusion, with the probe measuring the blood flow of the skin during the period of deflation for another 5 minutes, allowing to capture the maximum level of blood flow (MBF), the hyperemia area (HA), and calculating post-occlusive reactive hyperemia (PORH). The ratios between blood flow (MBF/RBF) and the area of hyperemia (HA/OA) were also calculated by the device, and have the comparison value taking the individual himself at the beginning and the end of the test as a parameter.

The exams were recorded on the device itself, and the measurement data were obtained using the manufacturer's software (Moor Instruments, UK) and expressed in perfusion units (PU). The teenager's assessment was carried out before and after the intervention.

C-reactive protein was measured by the automated colorimetric method on the ADVIA XT 1800 Siemens® equipment. Laboratory tests were performed at the school itself, after collection guidelines by a third-party laboratory, before the beginning of the intervention, and at the end of it. The samples were conditioned in thermal devices specific to the laboratory and recommended by Anvisa and sent for analysis. For statistical analysis, normal and borderline values were grouped with the variables being divided into two

categories: normal and altered. Thus, a result of 3 mg/dL was considered as low risk (standard) and  $\geq 3$  mg/dL as high risk (altered), respectively. Individuals with CRP  $\geq 10$  mg/L were excluded from the analysis as they characterized acute inflammatory states unrelated to cardiovascular risk. The results were made available to teenagers and parents/guardians, who received appropriate guidance.

The intervention was carried out at the school itself, three days a week, with one day to be replaced in case the student needed to be absent. Attendance was recorded throughout the intervention. Students had the freedom to choose and form teams of 4 participants, according to the limit of players in the game. These teams accumulated points to create a weekly classification score and at the end of the intervention, to encourage the participation and overcoming of participants within the team and between the teams. This engagement mechanism is known as gamification.

The Xbox 360 platform was used with the Kinect accessory (Microsoft®) to allow the user to control and interact only with the command of body movements. Due to the characteristics of the research, which aimed to engage teenagers in the intervention group in the exercise, ensuring the moderate intensity of the activity, the *Just Dance™* game was chosen. In that game, a particular song provides a sequence of movements for the player to perform. All volunteers had the same degrees of difficulty and stages of the games, as well as the same songs pre-selected according to their ability to achieve moderate activity intensity. To observe the possible logistical risks and possibilities of the application of the games and to select the songs, a previous study by the research group evaluated 16 teenagers between 15 and 19 years old from a public school in the city of Campina Grande – PB, three days a week for 40 minutes during five weeks, using the *Just Dance™* 2015 dance game. It was found that 66.7% of teenagers achieved moderate or intense physical activity.

Physical exercise was assessed using the heart rate (HR) achieved during exercise. Values were verified at the beginning (to calculate the training frequency), during (to monitor the training intensity), and at the end of the exercise. The training frequency was calculated using the Karvonen's formula (1987), recommended by the American College of Sports Medicine:  $HR_{\text{training}} = HR_{\text{max}} \times \text{exercise intensity} (HR_{\text{max}} - HR_{\text{rest}})$ , with exercise intensity being 60-85% for the objective of cardiorespiratory gain.  $HR_{\text{max}}$  was obtained by equation  $208 - (0.7 \times \text{age})$  validated and recommended for the population of teenagers between 10 and 16 years old (20). This frequency is a widely used indicator for prescribing intensities in aerobic exercise programs, as it has a close relationship with maximum oxygen consumption, besides having a good correlation with the maximum heart rate measured by ergospirometric tests. (21).

The data were entered twice and submitted for validation in the Validate program of Epi Info 3.5.4, which was used together with SPSS<sup>®</sup> version 22.0 for the processing of statistical analyzes, considering a significance level of 5% and presented with an interval of 95% confidence.

Descriptive analysis of the variables was performed using the measures of absolute and relative frequency, as well as measures of central tendency and dispersion. For intergroup comparison, the unpaired t-student test (symmetrical) or Mann-Whitney test (asymmetric) was performed depending on the distribution of the studied variable (tested by Shapiro) for continuous variables.

The microcirculation variables showed non-parametric distribution, as well as C-reactive protein. In the first using nonparametric tests and the second, using Wilcoxon's test to assess the effects of the intervention on the dependent variables in the intervention group and the control group.

The study was approved by the Research Ethics Committee and registered on the Brazil Platform (CAAE: 88034318.4.0000.5175). The informed consent form was made available to parents and/or guardians and the teenagers' free and informed consent form for signature before the beginning of data collection.

## RESULTS

Among the students, 14 (45.2%) and 19 (63.3%) were girls, in the control and experimental groups, respectively. At the beginning of the study, there was no significant difference between the groups regarding age, sex, BMI, blood pressure, and CRP (Table 1).

Table 1. Distribution of characteristics of the scholar adolescents in the city of Campina Grande, Paraíba, Brazil, 2018.

		<b>Total n (%)</b>	<b>Intervention group</b>	<b>Control group</b>	<b><i>p</i></b>
Gender	<b>Female</b>	33 (54.1%)	19 (63.3%)	14 (45.2%)	0.154
	<b>Male</b>	28 (45.9%)	11 (36.7%)	17 (54.8%)	
Age range	<b>10-13 years old</b>	32 (52.5%)	19 (65.3%)	13 (41.9%)	0.094
	<b>13-16 years old</b>	29 (47.5%)	11 (36.7%)	18 (58.1%)	
z-BMI	<b>Overweight</b>	34 (55.7%)	18 (60%)	16 (51.6%)	0.510
	<b>Obesity</b>	27 (44.3%)	12 (40%)	15 (48.4%)	
SBP	<b>Normal</b>	40 (65.6%)	20 (66.7%)	20 (64.5%)	0.860
	<b>High</b>	21 (34.3%)	10 (33.3%)	11 (35.5%)	
DBP	<b>Normal</b>	42 (68.9%)	21 (70%)	21 (67.7%)	0.849
	<b>High</b>	19 (31.1%)	9 (30%)	10 (32.3%)	
CRP	<b>Normal &lt; 3</b>	52 (86.7%)	27 (93.1%)	25 (80.6%)	0.257*
	<b>High ≥ 3</b>	8 (13.3%)	2 (6.9%)	6 (19.4%)	

z-BMI – z-score of Body Mass Index; SBP – Systolic Blood Pressure; DBP – Diastolic Blood Pressure; CRP – C-reactive protein; \*Fisher's *p*-value.

A significant decrease in BMI was observed in both groups after the intervention, but more significant in the experimental ( $p = 0.002$ ) than in the control group ( $p = 0.031$ ). The intervention was associated with a significant decrease in SBP ( $p = 0.041$ ) in the experimental group, and with a lower CRP value compared to the control group ( $p = 0.012$ ). Moreover, a significant increase in CRP was observed in the control group ( $p = 0.004$ ), when comparing the value at the beginning and the end of the study (Table 2). The effect size

calculated for this variable, after the intervention, was adequate to the effect estimated in the sample calculation (Table 2).

Table 2. Estimate of the “effect size”.

Variable	“Effect size” (IC95%)	<i>p</i> *
MBF	66.9 (53.0 - 80.8)	0.024
RBF	65.4 (51.5 - 79.3)	0.038
OA	59.0 (44.5 - 73.6)	0.226
HA	54.0 (38.8 - 69.2)	0.593
PORH	63.1 (48.8 - 77.3)	0.080
SBP	53.3 (38.5 - 68.0)	0.660
DBP	48.1 (33.2 - 63.1)	0.801
BMI	60.8 (46.3 - 75.2)	0.149
zBMI	58.5 (43.9 - 73.2)	0.251
CRP	69.1 (55.4 - 82.8)	0.012

\* Wilcoxon-Mann-Whitney test.

The group submitted to physical activity through exergame showed a reduction in the body mass index (BMI) ( $p = 0.002$ ). Likewise, the control group also showed a significant reduction in BMI ( $p = 0.031$ ). The control group showed an increase in C-reactive protein, with statistical significance when compared within the control group before and after the intervention ( $p = 0.004$ ), as well as when compared to the experimental group after the intervention ( $p = 0.012$ ). There was no difference between diastolic blood pressure in the intergroup and intragroup analysis. (Table 3).



Table 3. Comparison of blood pressure, body mass index and C-reactive protein between the intervention and control groups in the initial and final stages of the study. Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.

	Comparison within Groups at the Beginning and End					Comparison between Groups at Start and End		
	Intervention Group Beginning	Intervention Group End	Intervention Group Beginning v. End	Control Group Beginning	Control Group End	Control Group Beginning v. End	Intervention v. Control Group Beginning	Intervention v. Control Group End
			<i>p</i>			<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
<b>SBP</b>	110.4 ± 10.2	106.9 ± 9.8	0.041 <sup>a</sup>	110.8 ± 11.3	108.5 ± 9.2	0.089 <sup>a</sup>	0.883 <sup>b</sup>	0.514 <sup>b</sup>
<b>DBP</b>	66.0 ± 7.5	68.6 ± 8.4	0.099 <sup>a</sup>	65.8 ± 8.3	67.7 ± 6.2	0.133 <sup>a</sup>	0.944 <sup>b</sup>	0.605 <sup>b</sup>
<b>BMI</b>	24.5 ± 3.8	24.1 ± 4.0	0.002 <sup>a</sup>	25.2 ± 3.2	25.1 ± 3.3	0.031 <sup>a</sup>	0.352 <sup>b</sup>	0.294 <sup>b</sup>
<b>CRP</b>	0.6 (0.5-1.4)	0.8 (0.4-2.1)	0.722 <sup>c</sup>	1.0 (0.5-2.7)	1.8 (0.7-4.0)	0.004 <sup>c</sup>	0.101 <sup>d</sup>	0.012 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Paired Student t-Test; <sup>b</sup> Non-paired Student t-Test; <sup>c</sup> Wilcoxon test; <sup>d</sup> Mann-Whitney test  
 SBP – Systolic Blood Pressure; DBP – Diastolic Blood Pressure; CRP – C-reactive Protein

Regarding the microcirculation parameters, there were no changes in the flow areas: deflation area (OA), hyperemia area (HA), in the relationship between them (HA/OA), and the reactive hyperemia area (RHA). Such parameters had a smaller effect size than estimated, with insufficient power to infer associations with the intervention. However, at the end of the intervention, the resting blood flow and the maximum flow were significantly higher in the experimental group,  $p = 0.038$  and  $p = 0.024$ , respectively, when compared to the control (Table 4 and 5).

Table 4. Comparison of microcirculation parameters between the intervention and control groups in the initial and final stages of the study. Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.

Variable	Intervention Group Beginning Median (Q1 – Q3)	Control Group Beginning Median (Q1 – Q3)	<i>P</i>	Intervention Group End Median (Q1 – Q3)	Control Group End Median (Q1 – Q3)	<i>P</i> **
OA	1278.1 (861.7 - 2045.8)	1382.9 (795.8 - 1750.5)	0.812	1233.8 (948.8 - 2192.0)	1061.4 (749.1 - 1373.2)	0.225
HA	1379.2 (921.7 - 2535.2)	1272.9 (929.2 - 1720.9)	0.406	1506.8 (969.2 - 2296.7)	1322.0 (1056.0 - 1736.8)	0.601
PORH	2.5 (1.8 - 2.9)	2.6 (2.1 - 3.2)	0.422	2.5 (2.0 - 3.1)	3.0 (2.3 - 3.5)	0.076
RBF	13.4 (8.3 - 17.4)	11.3 (8.7 - 16.2)	0.495	12.2 (9.7 - 15.9)	10.0 (7.8 - 11.8)	0.034
MBF	99.7 (73.5 - 123.7)	73.3 (51.8 - 94.8)	0.065	100.8 (71.1 - 148.9)	66.6 (51.4 - 104.3)	0.019

Comparison of medians between groups at the beginning and at the end of the study. Null hypothesis: the variation in the scores has a median = 0. “*p*” values obtained by the “percentil bootstrap method” according to the methodology presented by Wilcox, RR in “Understanding and Applying Basic Statistical Methods Using R. John Wiley and Sons, 2017.

OA – Occlusion Area; HA – Hyperemia Area; PORH – Post-occlusive Reactive Hyperemia; RBF – Resting Blood Flow; MBF – Maximum Blood Flow.

Table 5. Comparison of microcirculation parameters in the intervention and control groups in the initial and final stages of the study. Campina Grande, Paraiba, Brazil, 2018.

Variable	Intervention Group Beginning Median (Q1 – Q3)	Intervention Group End Median (Q1 – Q3)	<i>P</i> *	Control Group Beginning Median (Q1 – Q3)	Control Group End Median (Q1 – Q3)	<i>P</i> *
OA	1278.1 (861.7 - 2045.8)	1233.8 (948.8 - 2192.0)	0.503	1382.9 (795.8 - 1750.5)	1061.4 (749.1 - 1373.2)	0.088
HA	1379.2 (921.7 - 2535.2)	1506.8 (969.2 - 2296.7)	0.887	1272.9 (929.2 - 1720.9)	1322.0 (1056.0 - 1736.8)	0.571
PORH	2.5 (1.8 - 2.9)	2.5 (2.0 - 3.1)	0.934	2.6 (2.1 - 3.2)	3.0 (2.3 - 3.5)	0.008
RBF	13.4 (8.3 - 17.4)	12.2 (9.7 - 15.9)	0.775	11.3 (8.7 - 16.2)	10.0 (7.8 - 11.8)	0.123
MBF	99.7 (73.5 - 123.7)	100.8 (71.1 - 148.9)	0.575	73.3 (51.8 - 94.8)	66.6 (51.4 - 104.3)	0.374

Intra-group comparison at the beginning and end of the study. Null hypothesis: the variation in the scores has a median = 0. “*p*” values obtained by the “percentil bootstrap method” according to the methodology presented by Wilcox, RR in “Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing. Fourth Edition, Academic Press, 2017.

OA – Occlusion Area; HA – Hyperemia Area; PORH – Post-occlusive Reactive Hyperemia; RBF – Resting Blood Flow; MBF – Maximum Blood Flow.

## DISCUSSION

The present study is the first in the literature that assessed the impact of exercise with exergame on the microcirculation of overweight and obese teenagers using LDF. Among the analyzed variables, there was an improvement in the resting blood flow of the microcirculation, when compared to the control group, as well as the maximum blood flow after the release of the occlusion. Data demonstrates that there was an improvement in the microvascular perfusion, essential to minimize endothelial dysfunction since it can be considered that endothelial dysfunction starts with inflammatory changes in the microvascular wall, reflecting on the hyperemic response, which in turn starts with reduced flow and subsequent alteration of the area of hyperemia described by blood flow (5).

Thus, it is suggested that the study sample did not show changes in the graphic areas of blood flow (OA, HA, HA/OA) and the post-occlusive reactive hyperemia (PORH), as it is (1) very young and does not yet present precise changes in the regulatory mechanisms of vasodilation and vascular vasoconstriction, capable of demonstrating changes in PORH, therefore, later changes in endothelial dysfunction must be considered; (2) the regulatory mechanisms would already show changes, but the time of physical activity did not allow evidence of changes in the complete hyperemic response, with increased blood flow being only an initial parameter of this probable global improvement of endothelial dysfunction that needs to be maintained to observe the real impact of physical activity on microvascular function or (3) the sample size was not sufficient to estimate the specific effect of these variables (Table 2).

In the literature, several studies have investigated early markers for cardiovascular diseases in young populations, which do not yet present clinical manifestations, but which may represent modifiable risk factors concerning the natural history of the disease. However,

microvascular analysis in young people is scarce, being preferably studied through flow-mediated arterial dilation of larger caliber arteries, such as the brachial artery (7)(23)(24)(25)(26)(27).

A study carried out by Fusco 2019 (3) with obese teenagers paired with normal-weight teenagers, aged 14 to 16 years, found the presence of altered microcirculation in obese people, through the analysis of the perfusion area and pre-occlusive blood flow (skin perfusion), with an inverse and significant correlation with BMI Z-score, cholesterol and triglycerides. In conclusion, obesity increases the risk of reducing the pre- and post-occlusive area by 5 to 9 times. In this essay, laboratory analysis was not the subject of this manuscript.

A study carried out with 17 severely obese teenagers, and 19 with normal weight, from 12 to 16 years old, submitted to an exercise program for four months, with a total of 90 minutes per week, and nutritional adjustment, showed that the obese had cutaneous blood flow reduced, assessed by the flow-mediated dilation test, concerning teenagers with normal weight. After the training program to which they were submitted, they showed an increase in peak blood flow, after weight loss, corroborating the comparative findings between the groups in this trial. However, the authors emphasize that the weight loss program may have been too short for showing more significant changes (24). This fact was also observed in the present essay.

An epidemiological study evaluated 896 children and adolescents, between four and 18 years old, apparently healthy. The authors suggest that the evaluated parameter of PORH, being the initial response of the first minute, is influenced by other mechanisms of control of microvascular function, such as the neuromuscular axonal reflex, in which the sudden increase in blood flow causes constriction against - the immediate regulator of arteriolar

smooth muscle cells. On the other hand, the late phase of peak flow, assessed by HA, is dependent on endothelial and metabolic factors, which seems to be less influenced by age and more influenced by the individual's metabolic parameters (12). Therefore, other mechanisms involved in the microvascular response need to be evaluated and elucidated, as well as the interference of associated interventions for positive changes in these vascular responses. However, it is evident that all studies result in increasing and cumulative contributions to the understanding of the effects of microcirculation of artery diseases in various groups of metabolic and age profiles.

Another finding was weight reduction, translated by a reduction in BMI in the group submitted to the intervention. It is noteworthy that the reduction in BMI in the control group, without association with physical activity, did not bring benefits related to the microvasculature, suggesting the importance of exercise in this condition.

However, in the percentage analysis by groups, the impact of weight loss was more significant in the intervention group, since 16.7% of those with overweight became eutrophic at the end of the intervention, and 41.7% of the obese at the beginning of the intervention to the condition of overweight. On the other hand, in the control group, despite the observation of weight loss, 18.8% of those overweight initially became eutrophic, and all obese individuals in the group maintained the same nutritional status at the end of the study (data not tabulated).

The finding of weight loss in the control group can be interpreted as a bias in the behavior of young people who, when participating in the study, even without intervention, were positively influenced in terms of food because they were part of a research, as well as for continuously participating in the federal government's school health program.

The decrease in SBP in the intervention group, associated with improved microvascular blood flow is associated with the control of peripheral vascular resistance. In microvascular physiology, changes in the flow pattern control blood pressure (1)(4). The authors report that 70 to 90% of systemic blood pressure is related to microcirculation (1). The test result corroborates with the expected physiological response: the increase in microvascular blood flow with increased hydrostatic pressure determined the drop in blood pressure (15)(28). The clinical response of the intervention in this variable was demonstrated with the improvement of the SBP in 50% of the individuals of the intervention group, who initially presented high and reached normal levels after the physical exercise with exergame (data not tabulated).

CRP affects endothelial function by direct or indirect mechanisms, such as reduced nitric oxide production, stimulating inflammatory - oxidative stress pathways (7). Although there was no change in the CRP of the intervention group, the lack of exercise resulted in a worsening of CRP in the control group, suggesting the persistent and increasing proinflammatory effect of physical inactivity despite weight loss, with the maintenance of cardiovascular risk in the group. Regarding the clinical and laboratory repercussions, initially, the control group had 13.8% of teenagers with high CRP ( $>3$  mg/dL), and, in the end, this percentage rose to 38% of the individuals in the group (data not tabulated).

In a study on cardiovascular risk in Finland among teenagers, high levels of CRP were determinant in youth for the incidence of adults with metabolic syndrome. In obese teenagers, aerobic exercise was shown to reduce CRP concentrations. (29). Another randomized controlled study was unable to reproduce the improvement in CRP levels and endothelial function, after an exercise program of 3 times a week for three months, of pre-pubertal obese children with a high prevalence of hypertension, despite reducing BMI (30).

The comparison of results between studies must be carefully evaluated, due to the objectives of each one, profiles of those evaluated, as well as the sample size.

When evaluating the training program itself, the eight-week period was able to impact on BMI and microcirculation parameters. A study with a similar population evaluated exercise in overweight non-diabetic teenagers was able to demonstrate that in 12 weeks of physical activity through resistance training, there was an improvement in endothelial function assessed by LDF, metabolic profile, and body composition (15). Another meta-analysis study that evaluated nine studies, in a total of 274 obese children and teenagers, between six and 17 years old, with a type of exercise called HIIT (High-Intensity Interval Training) corroborates the benefit of physical activity in vascular function in obese children. Intervention time in the nine meta-analysis studies ranged from four to 24 weeks (31).

Some considerations of the LDF exam need to be highlighted, which have been reported in other manuscripts: the standardization of the exam is still discussed. Researchers showed excellent reproducibility when the probe sites were marked in the same places, that is, in the same region of the forearm as was performed in this test, and bad when chosen at random. Also, as temperature plays a fundamental role in the flow, keeping the skin temperature at 33°C provides acceptable reproducibility. However, homogenization only partially compensates for spatial variability. Possible questions regarding the maintenance of the ambient temperature are elucidated by authors who demonstrate that increases of 3°C in the ambient temperature, increase the vascular conductance, where the peak of PORH and the cooling has opposite effect but only in the analysis of the finger, showing little influence for measurements on the forearm. Possibly, full-field techniques with Laser Doppler Image (LDI) could decrease this variability. However, they do not prove to be fast enough to

accurately assess the kinetics of PORH that lasts only a few seconds. So the advantage of the technique is limited for this evaluation (6).

Regarding occlusion pressure, there is no significant difference in PORH concerning the technique, when using ranges between 160 and 220 mmHg, as long as the cuff pressure exceeds blood pressure. There is no consensus on the ideal protocol, and special care must be taken to avoid methodological bias. The duration of the occlusion, basal skin temperature, and measurement site can influence the reproducibility of the technique (6). In this test, the temperature of the room was controlled, and the recording of the protocol was performed only after acclimatizing the patient. Another limitation related to the LDF test was that the windows of the oscillatory frequency bands were not separated, which can guide the specific endothelial response, and allowing less bias from other effects related to vasodilation, as previously mentioned, cardiorespiratory, myogenic and sympathetic, for example. However, this field of analysis is still under development, and most studies with LDF published have not used the technique (32).

In this research, the girls were evaluated taking into account the pubertal stage. Although, they were not asked about the phase of the menstrual cycle in those who had already had menarche, which may have masked some alteration of the microcirculation. Healthy women may have an influence of hormonal levels throughout the menstrual cycle on microvascular reactivity, which may represent a confounding factor, deserving further exploration in studies aimed at this perspective (6).

As positive and relevant points of the study, changes in critical aspects of microvascular function are highlighted, which is the vasodilator response, and the ability to exchange emphasized in this group. Both contribute to the inadequate delivery of metabolic substrates in the face of increased demand. Also, the sample calculation suggests that the



study was sufficiently developed to detect the effect size on the relative change of hyperemia in the exergame.

Another relevant point of the study was the innovation in presenting a fun exercise method, readily accepted in the age group, using the gamification component that increases adherence with a proposal for intergroup and competitive cooperative participation between groups. All of these tools contribute to the maintenance of the program by the teenagers for their regular practice. Although the cost of the device is significant for individual use in low-income populations, acquisition by public initiatives is feasible for distribution in schools. In this study, the school in the intervention group had access to four devices, with an activity program three times a week.

The presence of a control group is also a strong point in this trial, as it allowed us to demonstrate that, in the first trial, this important marker of cardiovascular risk could be improved even in young obese teenagers who have not yet developed structural damage in the muscular layer of the vessels. The result of the study shows that such changes would be related to those dependent on the endothelium, considering beneficial adaptations to vascular health in the short term with physical activity, in the context of early prevention of CVD (15).

In conclusion, the physical exercise promoted in a school program playfully through exergame can promote improvement in microcirculation parameters, with possible responses in clinical complications caused by overweight and/or obesity, such as blood pressure. Other clinical data can be evaluated in future studies, with more homogeneous age groups, and further studies are needed to determine whether more prolonged and/or more intense weight loss programs can improve microvascular function in this population.

The challenge in observing clear responses regarding microcirculation in young populations is relevant since they have beneficial cardiometabolic adaptations to stress. Thus, it is not possible to define the extent to which early changes in the microvasculature have a real impact on the severity and progression of CVD. Therefore, models of trials with eutrophic populations compared to those with excess weight, submitted to intervention with exercise, can elucidate questions raised in this manuscript.

This trial demonstrated the possibility, even in the short term, of reversing modifiable cardiovascular risk factors using the electronic games tool. The chosen school environment seems to allow better socialization, integration, and accessibility for low-income populations.

Finally, it is suggested to include in the clinical routine of the teenagers with cardiovascular risk factors, exams, and tests that make it possible to stratify stages of vascular dysfunction precursor to atherosclerotic diseases, such as Laser Doppler Flowmetry, as well as to monitor progress according to the treatment proposals. It is essential to consider that the costs for the acquisition of the equipment may be a limiting factor to the proposal above. However, the test proves to be reproducible of low risk in the population and can be included in risk score protocols for the analyzed age group.

## **CONFLICT OF INTEREST STATEMENT**

The authors declare no conflict of interest.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

TDAR conceived, performed the experiments and analyzed the data.

TMEG conceived and carried out the experiments.

CCMM, DFC, and JGBA designed the experiments and analyzed the data.

All authors participated in the writing process of the article and had final approval of the submitted and published versions.

Financial and material support was provided by CNPq, through the Edital Universal 2016, lane A, and the State University of Paraiba - UEPB, Graduate and Research Program and FACEPE - Science and Technology Support Fund for the State of Pernambuco.

**REFERENCES**

1. Clough GF. Developmental conditioning of the vasculature. *Compr Physiol*. 2015; 5(1): 397–438. Doi: 10.1002/cphy.c140037.
2. Joshi R, Jan S, Wu Y, MacMahon S. Global Inequalities in Access to Cardiovascular Health Care. Our Greatest Challenge. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1817–1825. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.049.
3. Fusco E, Pesce M, Bianchi V, Randazzo E, Del S, Peroni D, et al. Nutrition , Metabolism & Cardiovascular Diseases Preclinical vascular alterations in obese adolescents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019. Doi: s, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.007>.
4. Clough GF, Norman M. The Microcirculation: A Target for Developmental Priming. *Microcirculation*. 2011; 18(4): 286–297. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00087.x.
5. Clough GF, L'Esperance V, Turzyniecka M, Walter L, Chipperfield AJ, Gamble J, et al. Functional Dilator Capacity is Independently Associated with Insulin Sensitivity and Age in Central Obesity and is not Improved by High Dose Statin Treatment. *Microcirculation*. 2011; 18(1): 74–84. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00070.x.
6. Roustit M, Cracowski J. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation*. 2011; 19(1): 47–64. Doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
7. Montero D, Walther G, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction , inflammation , and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev*. 2012; 13(5): 441–455. Doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00956.x.

8. Clough G, Chipperfield A, Byrne C, de Mul F, Gush R. Evaluation of a new high power, wide separation laser Doppler probe: Potential measurement of deeper tissue blood flow. *Microvasc Res.* 2009; 78(2): 155–161.
9. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non - invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1): 11. Doi: 10.1186/s12933-016-0487-1.
10. Octavian S, Ferrari M, Maria G, Martini R, Bagno A. Wavelet analysis of skin perfusion to assess the effects of FREMS therapy before and after occlusive reactive hyperemia. *Med Eng Phys.* 2015; 37(11): 1111–1115. Doi: 10.1016/j.medengphy.2015.08.016.
11. Mrowietz C, Franke RP, Pindur G, Sternitzky R, Jung F, Wolf U. Evaluation of Laser-Doppler-Fluxmetry for the diagnosis of microcirculatory disorders. *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* 2018; 20. Doi: 10.3233/CH-189402.
12. Schlager O, Giurgea A, Hammer A, Charwat-resl S, Margeta C, Mueller M, et al. Impact of age and gender on microvascular function. *Eur Journ of Clin Investigation.* 2014; 766–774. Doi: 10.1111/eci.12293.
13. Schlager O, Willfort-Ehringer A, Hammer A, Steiner S, Fritsch M, Giurgea A, et al. Microvascular function is impaired in children with morbid obesity. *Vasc Med.* 2011; 16(2): 97-102. Doi: 10.1177/1358863X11400780.
14. Kuliga KZ, Mcdonald EF, Gush R, Michel C, Chipperfield AJ, Clough GF. Dynamics of Microvascular Blood Flow and Oxygenation Measured Simultaneously in Human Skin. *Microcirculation.* 2014; 21(6): 562–573. Doi: 10.1111/micc.12136.
15. Dias I, Farinatti P, Das M, Coelho G, Manhanini DP, Balthazar E, et al. Effects of

- Resistance Training on Obese Adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; (23): 2636–2644. Doi: 10.1249/MSS.0000000000000705.
16. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull.* 1992; 112(1):155–159. Doi: 10.1037//0033-2909.112.1.155.
  17. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekman J. Development of a WHO growth reference for school-aged children. *Bulletin of the World Health Organization.* 2007; 85(9): 660–667. Doi: 10.2471/BLT.07.043497.
  18. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. *7a diretriz brasileira de hipertensão arterial.* Rio de Janeiro: Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2016; 107(3).
  19. Moor Instruments. Basic Theory and Operating Principles of Laser Doppler Blood Flow Monitoring and Imaging (LDF & LDI), Issue 1. Moor Instruments Ltda. 2018; 1-4.
  20. Machado FA, Denadai BS. Validade das equações preditivas da frequência cardíaca máxima para crianças e adolescentes. *Arq. Bras. Cardiol.* 2011; 97(2): 136–140. Doi: 10.1590/S0066-782X2011005000078.
  21. Camarda SRA, Tebexreni AS, Páfaro CN, Sasai FB, Tambeiro VL, Juliano Y, et al. Comparison of maximal heart rate using the prediction equations proposed by Karvonen and Tanaka. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(5): 311–4. Doi: 10.1590/S0066-782X2008001700005.
  22. Avery MR, Voegeli D, Byrne CD, Simpson DM, Clough GF. Age and Cigarette Smoking are Independently Associated with the Cutaneous Vascular Response to Local Warming. *Microcirculation.* 2009; 16(8): 725–34. Doi: 10.3109/10739680903199194.

23. Zócalo Y, Marotta M, García-Espinosa V, Curcio S, Chiesa P, Giachetto G, et al. Children and Adolescents Macrovascular Reactivity Level and Dynamics, But Not the Microvascular Response, is Associated with Body Mass Index and Arterial Stiffness Levels. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2017; 24(4): 371-386. Doi: 10.1007/s40292-017-0207-2.
24. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Mercier CS, Gayraud S, Vicente-Salar N, et al. Effects of a Lifestyle Program on Vascular Reactivity in Macro- and Microcirculation in Severely Obese Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3): 1019–1026. Doi: 10.1210/jc.2013-3394.
25. Bellamkonda K, Williams M, Handa A, Lee R. Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24(8): 779–787. Doi: 10.5551/jat.40964.
26. Greyling A, Mil ACCM, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis*. 2016; 248: 196–202. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.011.
27. Harbin MM, Ostrem JD, Evanoff NG, Kelly AS, Dengel DR. Intra-and inter-day reproducibility of low-flow mediated constriction response in young adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018; 38(3): 502-507. Doi: 10.1111/cpf.12448.
28. Monostori P, Baráth A, Fazekas I, Hódi E, Máté A, Farkas I, et al. Microvascular reactivity in lean, overweight, and obese hypertensive adolescents. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(11): 1369–1374. Doi: 10.1007/s00431-010-1234-3.
29. Siegrist M, Hanssen H, Lammel C, Haller B, Halle M. A cluster randomised school-based lifestyle intervention programme for the prevention of childhood obesity and

- related early cardiovascular disease (JuvenTUM 3). *BMC Public Health*. 2011; 11: 258. Doi: 10.1186/1471-2458-11-258.
30. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical Activity Reduces Systemic Blood Pressure and Improves Early Markers of Atherosclerosis in Pre-Pubertal Obese Children. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(25): 2396–2406. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.030.
31. García-Hermoso A, Cerrillo-Urbina AJ, Herrera-Valenzuela T, Cristi-Montero C, Saavedra JM, Martínez-Vizcaíno V. Is high-intensity interval training more effective on improving cardiometabolic risk and aerobic capacity than other forms of exercise in overweight and obese youth? A meta-analysis. *Obes Rev*. 2016; 17(6): 531–540. Doi: 10.1111/obr.12395.
32. Martini R, Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018; 70(2): 213–229. Doi: 10.3233/CH-189903.



## 6.2 Artigo 2

### **TITLE:**

Impact of body mass index on carotid thickening in adolescents with overweight and obesity.

### **AUTHORS:**

- 1 - Thacira Dantas Almeida Ramos
- 2 – Carla Campos Muniz Medeiros
- 3 – Danielle Franklin de Carvalho
- 4 – Tatianne Moura Estrela Gusmão
- 5 – Júlia Torres de Holanda
- 6 – Giovanna Vieira Santiago
- 7 – Robson Barbosa de Miranda
- 8 – João Guilherme Bezerra Alves

### **INSTITUTIONS:**

7. UniFacisa, Departamento de Medicina, Campina Grande, PB, Brasil. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, Departamento de saúde materno- infantil, Recife, PE, Brasil.
8. Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Pós-graduação em Saúde Pública, Campina Grande, PB, Brasil.
9. Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Pós-graduação em Saúde Pública, Campina Grande, PB, Brasil.
10. UniFacisa, Departamento de Fisioterapia, Campina Grande, PB, Brasil. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, Departamento de saúde materno- infantil, Recife, PE, Brasil.

11. UniFacisa, Curso de Graduação em Medicina, Campina Grande, PB, Brasil.
12. UniFacisa, Curso de Graduação em Medicina, Campina Grande, PB, Brasil.
13. Clínica Fluxo, São Bernardo do Campo, SP, Brasil.
14. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, Departamento de saúde materno- infantil, Recife, PE, Brasil.

Institution where the work was developed - the project was conceived in the *Universidade Estadual da Paraíba – UEPB*, Campina Grande – PB, and the *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP*, Recife – PE, and carried out in schools in the municipality of Campina Grande – PB, Brazil.

**CURRENT TITLE**

Body mass index on carotid thickening in adolescents.

**KEYWORDS:** Adolescents, overweight, obesity, cardiovascular diseases, intima media thickness.

**Corresponding author:**

Thacira Dantas Almeida Ramos

Rua Sandra Borborema, 61 Centro.

Centro Médico Prosangue, 2º. Andar

CEP: 58400-122, Campina Grande - PB Fone: +55(83)2102-5560

E-mail: [thaciradantas@gmail.com](mailto:thaciradantas@gmail.com)

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** the measurement of the carotid intima thickness by ultrasonography is a subclinical atherosclerosis sign and is related to cardiovascular risk factors in young people. **OBJECTIVE:** to evaluate the association between carotid wall thickness in adolescents with overweight and cardiovascular risk factors. **METHODS:** cross-sectional study involving 88 overweight individuals between 10 and 17 years old. Body mass index, blood pressure, lipid profile and fasting glycemia were evaluated, in addition to measuring the carotid intima thickness obtained using ultrasound imaging. Carotid thickening was considered when this value was above the 90<sup>th</sup> percentile. The association between carotid intima thickness and cardiovascular risk factors was analyzed using the Chi-squared test, the Pearson's correlation or Spearman's correlation, and the multivariate linear regression. Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 with a 5% significance level. **RESULTS:** thirty-two (32) of the 88 adolescents evaluated were obese and 56 were overweight. Carotid intima thickness was present in 9% of the evaluated population and showed a positive correlation with the BMI Z-score ( $r = 0.256, p = 0.016$ ) and fasting glucose ( $r = 0.236, p = 0.027$ ). However, only BMI Z-score was shown to be a predictor for carotid thickening. **CONCLUSION:** adolescents with overweight or obesity show signs of subclinical atherosclerosis when measured by ultrasound imaging.

## INTRODUCTION

Data from the World Health Organization (WHO) show that cardiovascular disease (CVD) is the main cause of death in the world, and most of it can be prevented by approaching behavioral risk factors, including obesity<sup>1</sup>. This condition already shows a predisposition to CVD<sup>2,3</sup> when present in earlier life stages such as adolescence which is considered by the World Health Organization (WHO) and the National Priorities Agency<sup>4</sup> as a priority group in researches on developing primary CVD prevention social policies<sup>3</sup>.

CVD pathophysiology starts in atherosclerosis, initially with the arterial endothelium dysfunction which precedes plaque formation and results in arterial wall thickening at the expense of the intima and middle layers<sup>5</sup>. B-mode ultrasonography is a direct and non-invasive approach for quantifying the carotid intima media thickness (IMT).

The close relationship between IMT thickening and cardiovascular risk factors such as age, gender, obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, smoking and diabetes are found in observational and epidemiological studies carried out in patients with cardiovascular risk and in general population, as well as in adolescents<sup>6,7,8,9</sup>. Likewise, IMT was significantly associated with an increased risk for myocardial infarction, stroke and coronary disease<sup>10</sup>. Therefore, the IMT measurement has been used as a sign of early atherosclerosis in young populations<sup>7,11</sup>, allowing monitoring and measuring the interventions effectiveness.

In view of the above, this study aimed to assess the prevalence of carotid thickening and its association with cardiometabolic risk factors in adolescents with overweight, contributing to demonstrate that it is already possible to detect undesirable but adjustable subclinical metabolic alterations in young populations presenting overweight.

## METHOD

Cross-sectional study as part of a clinical trial research with schoolchildren aged from 10 to 17 years old, with the primary objective to assess the impact of physical exercise using an exergame on cardiorespiratory function in adolescents with overweight or obesity (Clinical trials: NTC03532659).

The study was developed in the second half of 2018 in two public municipal elementary schools in the city of Campina Grande, PB, Brazil. The criteria for choosing the schools was based on the number of registered students. Twenty schools from the school system were divided into quarters. Of the five schools with the greatest number of students, two were selected; one to compose the control group and the other for the intervention group. The research team which conducted the study was subjected to prior training and calibration.

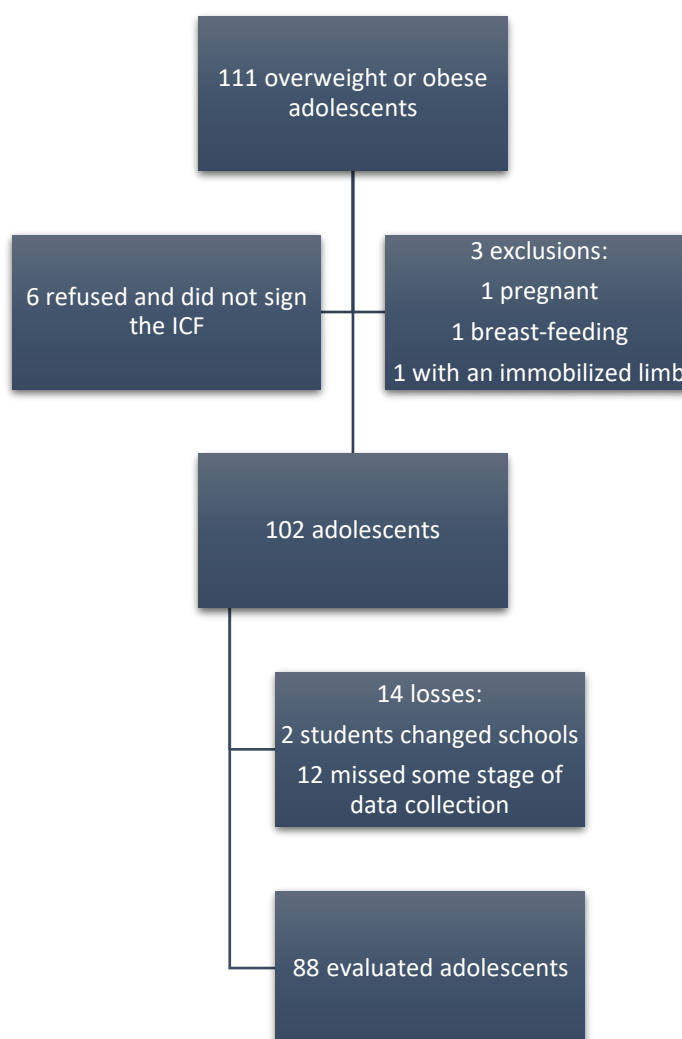
The sample calculation for the intervention study considered the following criteria: average effect size of 0.65, alpha error of 0.05, power of 80% and a 10% increase for possible losses, totaling a minimum of 43 adolescents in each group. However, for the purposes of this study, the statistical power of the sample was calculated *a posteriori* in order to estimate the prediction of the thickness of the carotid intima-media complex based on the nutritional status and the cardiometabolic profile of the adolescents evaluated. In this regard, the program \* GPower 3.1.9.4 was used considering the following parameters: effect size of each variable in the multivariate model, alpha error of 0.05, sample size of 88 and number of predictors equal to 10. The power of the sample for the finding of z-BMI as a predictor for the measurement of the thickness of the carotid intima-media complex (effect size = 0.078) was 83% and for the other variables was less than 80%.

All adolescents enrolled in the 5<sup>th</sup> to 9<sup>th</sup> grade of elementary school diagnosed with excess weight (overweight or obesity) in the study age group, who did not present

ineligibility criteria and accepted to participate in the research were included. The presence of physical limitations such as permanent or temporary limb immobilization, pregnancy and breastfeeding were adopted as exclusion criteria.

There were 111 adolescents with overweight or obesity identified, aged between 10 and 17 years old. The flowchart below shows how the study group was obtained (Figure 1).

**Figure 1.** Flowchart for prospecting adolescents to be monitored.



Nutritional status was assessed using the body mass index (BMI). Height and weight were measured to compose the BMI (average of the two measurements), being collected

twice. The individual was evaluated without shoes in a private room wearing their school uniform (pants and shirt). A Tanita® 150 kg capacity and 0.1 kg precision digital scale and a portable WCS® 0.1 cm precision stadiometer were used. BMI was categorized using the Z-score, which considers overweight as the Z-score  $\geq +1$  and Z-score  $< +2$ ; obesity as Z-score  $\geq +2$  and Z-score  $< +3$ , and severe obesity as Z-score  $\geq +3$ <sup>12</sup>.

Blood pressure was assessed using a semi-automatic OMRON-HEM 742 device, following the procedures and criteria for diagnosis and classification of hypertension in children and adolescents. Two measurements were carried out with an interval of one minute between them and its average being considered for analysis. The percentile graph for age, gender and height percentile was considered high when equal to or greater than the 90<sup>th</sup> percentile, or greater than or equal to 120 mmHg and/or 80 mmHg, regardless of the percentile<sup>13</sup>.

Ultrasound examination was performed with a portable device (Logic E, GE®), with a 7-12 MHz high-definition linear transducer in B-mode, according to the Mannheim Consensus recommendations<sup>10,14</sup>, by a qualified professional not familiar with the data already obtained up to the moment of the exam. The examinee remained in supine position with contralateral neck rotation. Longitudinal images of the posterior wall of the common carotid artery were obtained, where the measurements were taken in a 1cm interval, and the image in which the double-line pattern was best defined<sup>15</sup> was selected. The image was captured from the right and left sides of the neck and evaluated remotely. Five manual measurements were taken approximately 1 cm from the bifurcation, and the average of the maximum right and left measurement was considered for the study<sup>16,17,18</sup>, with the measurement greater than or equal to the 90<sup>th</sup> percentile<sup>19</sup> considered high. The images captured by the device were archived in Digital Imaging and Communications format in

Medicine (*DICOM*), a normalized image standard which enables exams reviewing with the possibility of remote readings. An intra-class correlation coefficient was performed in 10% of the sample, obtaining 0,86 (0,45-0,97),  $p=0,003$ .

Laboratory tests were carried out at the school by an outsourced laboratory after establishing collection guidelines. The samples were conditioned in laboratory thermal devices recommended by National Health Surveillance Agency (*Anvisa*) and sent for analysis. The cut-off points of the V Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence<sup>20</sup> were considered, which establishes the following altered values: TC  $\geq$  170mg/dL, LDL-c  $\geq$  130mg/dL, TG  $\geq$  130mg/dL and HDL-c  $<$  45mg/dL. Fasting blood glucose was considered altered when greater than 100 mg/dL<sup>21</sup>. The tests described above were obtained using the ADVIA XT 1800 Siemens<sup>®</sup> automation method. Glycated hemoglobin (HbA1c) was obtained by high performance liquid chromatography (HPLC) using the G7 TOSOH MEDICS<sup>®</sup> apparatus, gold standard method, certified by the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), and was considered altered when greater than or equal to 5.7%.

The Chi-squared test was performed to describe the risk factors and their distribution according to gender and the presence of carotid thickening. The relationship between the measurement of the carotid intima-media complex and risk factors (BMI z-score, lipid profile, fasting glucose, systolic and diastolic blood pressure) was assessed using either the Pearson's correlation test or the Spearman's correlation test based on the distribution of the variable assessed using the Shapiro-Wilk test. Moreover, to assess the predictive factor of the thickness of the carotid intimal medial complex, multiple linear regression was performed with the following variables: sex, age, LDL cholesterol, HDL, fasting glucose, glycated hemoglobin A1c, BMI z-score, and systolic and diastolic blood pressure, since



studies show the biological importance of these variables in determining CIM<sup>6,7,8</sup>. Total cholesterol was not introduced in the model due to its collinearity with LDL cholesterol ( $r = 0.964$ ). Statistical analysis was performed using SPSS version 22.0 at a 5% significance level.

The study was approved by the Research Ethics Committee and registered on *Plataforma Brasil* (CAAE: 88034318.4.0000.5175). An informed consent form (ICF) was made available to parents and/or guardians as well as an adolescents' consent form to be signed.

## RESULTS

The mean age was 12.8 years old, and 48 individuals (54.5%) were girls. The most prevalent laboratory alterations were high total cholesterol, present in 33 (37.5%), and low HDL cholesterol, also in 33 (37.5%). Systolic blood pressure was high in 32 (36.4%) and diastolic blood pressure in 28 (31.8%) of the evaluated adolescents. Only nutritional status from the variables evaluated was associated with gender. Boys were 4.64 times (1.82-11.92) more likely to have obesity ( $p = 0.001$ ) (Table 1).

**Table 1.** Distribution of age, triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glycemia, HbA1c, blood pressure, z-score of body mass index and carotid intimal-media complex thickening according to gender variables in overweight school adolescents. Campina Grande, 2018.

Variables		Number (%)		<i>p</i>
		Male	Female	
<b>Age</b>	10 – 13.9 years	33 (82.5%)	38 (79.2%)	0.693
	14 – 16 years	7 (17.5%)	10 (20.8%)	
<b>Triglycerides</b>	< 130mg/dL	32 (80%)	40 (83.3%)	0.686
	≥ 130mg/dL	8 (20%)	8 (16.7%)	
<b>Total Cholesterol</b>	<170mg/dL	26 (65%)	29 (60.4%)	0.658
	≥ 170mg/dL	14 (35%)	19 (39.6%)	
<b>LDL Cholesterol</b>	< 130mg/dL	37 (92.5%)	41 (85.4%)	0.336 <sup>  </sup>
	≥ 130mg/dL	3 (7.5%)	7 (14.6%)	
<b>HDL Cholesterol</b>	≥ 45mg/dL	27 (67.5%)	30 (62.5%)	0.625
	< 45mg/dL	13 (32.5%)	18 (37.5%)	
<b>Fasting Glycemia</b>	<100mg/dL	40 (100%)	48 (100%)	-
	≥100mg/dL	0	0	
<b>HbA1c</b>	< 5.7%	34 (85%)	46 (95.8%)	0.134
	≥ 5.7%	6 (15%)	2 (4.2%)	
<b>SBP</b>	Normal	27 (67.5%)	29 (60.4%)	0.492
	High	13 (32.5%)	19 (39.6%)	
<b>DBP</b>	Normal	30 (75%)	30 (62.5%)	0.210
	High	10 (25%)	18 (37.5%)	
<b>zBMI</b>	Overweight	18 (45%)	38 (79.2%)	0.001
	Obese	22 (55%)	10 (20.8%)	
<b>Carotid IMC</b>	< 90 <sup>th</sup> percentile	35 (87.5%)	45 (93.8%)	0.460*
	≥ 90 <sup>th</sup> percentile	5 (12.5%)	3 (6.2%)	

SBP - Systolic Blood Pressure; DBP - Diastolic blood pressure; zBMI - z-score of Body Mass Index; IMC – Carotid Intimal-Media Complex.

\* Fisher's p-value.

The prevalence of overweight was higher in the sample, representing 56 (63.6%) of adolescents, with 32 (36.3%) obese individuals. The 90<sup>th</sup> percentile calculated for the sample in the carotid artery intima-media complex analysis was 0.535mm, with no significant difference between genders. The carotid intima-media complex was found above the 90<sup>th</sup> percentile in 8 (9.0%) adolescents. There was also no significant difference between the mean age of students and IMT ( $p = 0,426$ ). The mean age for the 90<sup>th</sup> percentile of the carotid intima media complex, was 12.4 years ( $\pm 1.1$ ), and the rest 12.8 years ( $\pm 1.5$ ) ( $p = 0.426$ ).

There was no association between the studied variables and the presence or absence of IMT when they were categorized by their respective cut-off points between normal or altered (Table 2). However, a correlation was observed between the maximum IMT measurement, sex and the values of BMI z-score and fasting glucose when performing a more detailed analysis of the continuous values found (Table 3). After a multiple linear regression model, the BMI z-score remained as a predictive factor for IMT (Table 4). This means the higher the verified BMI, the greater the carotid thickening.

**Table 2.** Distribution of triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glycemia, HbA1c, blood pressure, z-score of body mass index according to the presence of carotid intimal-media complex thickening in overweight school adolescents. Campina Grande, 2018.

Variables		Carotid IMC thickening (%)		<i>p</i>	Odds Ratio	95% CI
		Normal	High			
Triglycerides	< 130mg/dL	65 (90.3%)	7 (9.7%)	1.000*	0.62	0.07 – 5.42
	≥ 130mg/dL	15 (93.8%)	1 (6.2%)			
Total Cholesterol	<170mg/dL	48 (87.3%)	7 (12.7%)	0.249*	0.21	0.03 – 1.83
	≥ 170mg/dL	32 (97%)	1 (3%)			
LDL Cholesterol	< 130mg/dL	70 (89.7%)	8 (10.3%)	0.589*	1.11	1.03 – 1.20
	≥ 130mg/dL	10 (100%)	0 (0%)			
HDL Cholesterol	≥ 45mg/dL	50 (87.7%)	7 (12.3%)	0.251*	0.24	0.03 – 2.03
	< 45mg/dL	30 (96.8%)	1 (3.2%)			
Fasting Glycemia	<100mg/dL	80 (100%)	8 (100%)	-	-	-
	≥100mg/dL	-	-			
HbA1c	< 5.7%	73 (91.3%)	7 (87.5%)	0.549*	1.49	0.16 – 13.91
	≥ 5.7%	7 (8.8%)	1 (12.5%)			
SPB	Normal	50 (89.3%)	6 (10.7%)	0.705*	0.56	0.11 – 2.93
	High	30 (93.8%)	2 (6.2%)			
DPB	Normal	54 (90%)	6 (10%)	1.000*	0.69	0.13 – 3.67
	High	26 (92.9%)	2 (7.1%)			
zBMI	Overweight	52 (92.9%)	4 (7.1%)	0.455*	1.86	0.43 – 7.99
	Obese	28 (87.5%)	4 (12.5%)			

SBP - Systolic Blood Pressure; DBP - Diastolic blood pressure; zBMI - z-Score of Body Mass Index; IMC - Intimal-Media Complex.

\*Fisher's p-value

**Table 3.** Correlation between the carotid intimal-media complex maximum measurement and sex, age, triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL, fasting glycemia, HbA1c, blood pressure, z-score of body mass index in school adolescents with overweight or obesity. Campina Grande, 2018.

	Carotid IMC	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Sex	-0,237	0,026**
Age	0,093	0,389
Triglycerides	0.019	0.861**
Total Cholesterol	-0.007	0.950
HDL Cholesterol	0.036	0.840
LDL Cholesterol	0.002	0.986
Fasting Glycemia	0.236	0.027
HbA1c	-0.052	0.630
SPB	0.090	0.405
DBP	-0.062	0.566
zBMI	0.256	0.016**

HbA1c – Glycated hemoglobin; SBP - Systolic Blood Pressure; DBP - Diastolic blood pressure; zBMI - z-Score of Body Mass Index; IMC – Intimal-Media Complex.

Used test - Pearson's correlation because the variables had a normal distribution.

\*\* Spearman test

**Table 4.** Multivariate analysis between the carotid intimal-media complex maximum measurement and sex, age, z-score of body mass index, fasting glycemia, HbA1c, cholesterol LDL, HDL, triglycerides, blood pressure systolic and diastolic in school adolescents with overweight or obesity. Campina Grande, 2018.

	Carotid IMC						
	B	Standard Error	t	r <sup>2</sup>	Adjusted r	IC95%	p
Sex	0,012	0,011	1,501	0,196		-0,011-0,034	0,297
Age	-0,03	0,004	-,654	0,091		-0,010-0,005	0,515
zBMI	0,023	0,010	2,446			0,004-0,043	<b>0,017</b>
Fasting Glycemia	0,001	0,001	1,872			-7,844E-5-0,003	0,065
HbA1c	-0,026	0,020	-1,307			0,065-0,013	0,195
LDL Cholesterol	5,956E-5	0,000	0,270			0,000-0,000	0,788
HDL Cholesterol	0,000	0,001	-,482			-0,002-0,001	0,631
Triglycerides	0,000	0,000	-0,735			0,000-0,000	0,465
SPB	0,000	0,001	0,557			-0,001-0,002	0,579
DBP	-0,001	0,001	-1,395			-0,003-0,001	0,167

zBMI - z-Score of Body Mass Index; HbA1c – Glycated hemoglobin; SBP - Systolic Blood Pressure; DBP – Diastolic blood pressure; IMC – Intimal-Media Complex.

## DISCUSSION

A correlation between z-Score of BMI and IMT was observed in the present study, with the sample being predominantly composed by individuals with overweight. Several studies with large populations have reported a IMT increase in young obese people when compared to eutrophic young people, however most of these studies considered adolescents with severe obesity<sup>22,23,24,25</sup>. On the other hand, other studies have shown no difference in the IMT despite changes in vascular function or arterial stiffness<sup>26,27</sup>. It is believed that the reason for the divergent findings is that the cumulative effect of obesity and/or an interaction with other factors, as well as puberty and aging, are necessary for there to be changes in the arterial wall structure<sup>25</sup>.

A cross-sectional Brazilian study involving 512 normal and overweight schoolchildren with a slightly older age group (15 to 19 years old) evaluated the presence of carotid thickening with several cardiovascular risk factors stratified in the PDAY score, used to assess the risk of developing atherosclerosis in this age group<sup>17,28</sup>. The authors found an association between those stratified at high risk PDAY and increased vascular thickness. Regardless, an association was also observed between high systolic blood pressure with IMT. Excess weight was also associated with carotid thickening when it was categorized into percentiles<sup>17</sup>. This finding differed from the present study, which can be justified by the small number of individuals evaluated and also by the sample composition, which was more homogeneous in the present study since it is composed of overweight/obese children.

Another study evaluated 10 + years old children and adolescents over an one year period and correlating them with cardiovascular risk factors. This study observed that metabolic abnormalities such as arterial hypertension and dyslipidemia were diagnosed in these overweight youths at most one year after the onset of excess weight<sup>18</sup>. However, carotid artery thickness did not correlate with the degree of obesity or metabolic alteration. Such findings suggest that the associations between arterial thickness and metabolic abnormalities manifest later in childhood and adolescence, and may be considered weak at the beginning and difficult to recognize, requiring the use of different techniques, in addition to measuring the thickness of the arterial wall, as combined techniques of arterial wall stiffness and circulating biomarkers<sup>18</sup>.

Another multicenter cross-sectional study published in January 2019 evaluated 3,497 out children and adolescents eutrophics and with overweight, aged from 6 to 17 years old relating to cardiometabolic risk factors and the carotid intima-media complex thickness. The study involved countries like Brazil, China, Greece, Italy and Spain. The results showed an

increase in IMT measurements according to the increase in weight and metabolic status, maintaining similarity when stratifying by gender<sup>19</sup>. The thickening in this study, was categorized into percentile, being considered altered above the 90<sup>th</sup> percentile. The prevalence of IMT was 6.2% among participants with normal weight (stratified into metabolically healthy and unhealthy), and 19.0 % among overweight participants. Although there were no participants with normal weight in the present study, a prevalence was found in 7.1% of overweight individuals and 12.5% in obese individuals. In addition, excess weight was also associated with elevated IMT in the multicenter study, regardless of the metabolic alteration categories. This result corroborates the present study, since a positive correlation was also found between these variables.

Cross-sectional studies with children and adolescents with normal weight versus excess weight<sup>18,29</sup> have demonstrated that altered glucose metabolism was one of the most important factors for increasing vascular wall thickness<sup>18,30</sup>. Although there were no individuals with impaired fasting blood glucose in this series, a correlation was observed between the highest blood glucose levels and IMT. However, in the multiple linear regression model, this association was not observed. Fasting glycemia was not shown to be a predictor of IMT in the studied sample. This fact may be correlated with the power of the sample of 67%, which was assessed a posteriori. Therefore, a beta error, which happens when there may be an association despite not being proven due to the sample size, may have occurred.

As this is a cross-sectional study, there is a limitation in inferring the causality reported in this association. However, the findings corroborate the hypothesis that cardiometabolic changes start early, despite that future outcome variables are dependent on the synergism of several factors. Such observation alone implies the need to implement



measures to fight obesity and/or overweight in the population under study. Longitudinal and intervention studies can better elucidate the cause and consequence of the correlation herein exposed.

### **DECLARATION OF CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no conflicts of interest.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

TDAR and TMEG conceived and performed experiments.

RBM analyzed data.

CCMM, DFC and JGBA designed experiments and analyzed data.

JTH and GVS carried out experiments.

All authors participated in writing the article and had final approval of the submitted and published versions.

Financial and material support was provided by *CNPq*, through the Edital Universal 2016, track A, and the State University of Paraíba - *UEPB*, Graduate Program and Research.

## REFERENCES

1. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation*. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2014; 6736(14): 1–16. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. Bloch KV, Cardoso MA, Sichieri R. Study of Cardiovascular Risk Factors in Adolescents (ERICA): results and potentiality. *Revista de Saúde Pública*. 2016; 50(suppl 1): 16–18. Doi: 10.1590/S01518-8787.201605000SUPL1AP.
4. Brasil. *Agenda Nacional de Prioridades em Pesquisa de Saúde*. 2<sup>rd</sup> ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
5. Pizzi J, Silva LR, Moser D, Leite N. Relationship between subclinical atherosclerosis, blood pressure, and lipid profile in obese children and adolescents: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(1):1-6. Doi: 10.1590/S0004-27302013000100001.
6. Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Bereson GS. Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2011; 216(2): 359-364. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.023.
7. Berni A, Giuliani A, Tartaglia F, et al. Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis*. 2011; 216(1): 109-114. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.034.
8. Rivera JA, Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(4): 321–332. Doi: 10.1016/S2213-8587(13)70173-6.
9. Kabłak-Ziembicka A, Przewłocki T, Stepien E, et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-yearcardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. *Kardiol Pol*. 2011; 69(10): 1024-1031.
10. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(2): 93-111. Doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
11. Onis M. Preventing childhood overweight and obesity. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2015; 91(2):105–107. Doi: 10.1016/j.jpmed.2014.10.002.
12. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a who growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85(9): 660-667. Doi: 10.2471/BLT.07.043497.
13. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, et al. 7<sup>a</sup> diretriz brasileira de hipertensão arterial. Rio de Janeiro: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016; 107(3).
14. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011): An Update on Behalf of the

- Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(4): 290-296. Doi: 10.1159/000343145.
15. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6): 1399-1406. Doi: 10.1161/01.cir.74.6.1399.
  16. Morrison KM, Dyal L, Conner W, et al. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 501-505. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.034.
  17. Ramos TDA, Dantas TME, Simões MOS, Carvalho DF, Medeiros CCM. Assessment of the Carotid Artery Intima-Media Complex Through Ultrasonography and the Relationship With Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Cardiol Young.* 2016; 26(7): 1333-1342. Doi: 10.1017/S1047951115002541.
  18. Manco M, Nobili V, Alisi A, Panera N, Handberg A. Arterial Stiffness, Thickness and Association to Suitable Novel Markers of Risk at the Origin of Cardiovascular Disease in Obese Children. *Int J Med Sci.* 2017; 14(8): 711-720. Doi: 10.7150/ijms.20126.
  19. Zhao M, López-Bermejo A, Caserta CA, et al. International Childhood Vascular Structure Evaluation Consortium. Metabolically Healthy Obesity and High Carotid Intima-Media Thickness in Children and Adolescents: International Childhood Vascular Structure Evaluation Consortium. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): 119-125. Doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1536>.
  20. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. *V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4 Suppl 1):1-20.
  21. Lyra R, Oliveira M, Lins D, et al. *Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Diabetes. 2019.
  22. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors. *Pediatrics.* 2006; 117:1560-1567. Doi: 10.1542/peds.2005-2140.
  23. Yilmazer MM, Tavli V, Carti O, et al. Cardiovascular risk factors and noninvasive assessment of arterial structure and function in obese Turkish children. *Eur J Pediatr.* 2010; 169(10): 1241-1248. Doi: 10.1007/s00431-010-1216-5.
  24. Dangardt F, Chen Y, Berggren K, Osika W, Friberg P. Increased Rate of Arterial Stiffening With Obesity in Adolescents: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One.* 2013; 8(2): e57454. Doi: 10.1371/journal.pone.0057454.
  25. Ayer J, Charakida M, Deanfield JE, Celermajer DS. Lifetime risk: Childhood Obesity and Cardiovascular Risk. *Eur Heart J.* 2015; 36(22): 1371-1376. Doi: 10.1093/eurheartj/ehv089.
  26. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of Increased Stiffness of the Common Carotid Artery and Endothelial Dysfunction in Severely Obese Children: A Prospective Study. *Lancet.* 2001; 358(9291): 1400-1404. Doi: 10.1016/S0140-6736(01)06525-4.
  27. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio ABR, Beghetti M. Impaired Endothelial and Smooth Muscle Functions and Arterial Stiffness Appear Before Puberty in Obese Children and are Associated with Elevated

- Ambulatory Blood Pressure. *Eur Heart J.* 2008; 29(6): 792–799. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm633.
28. Gidding SS, Rana JS, Prendergast C, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age: The CARDIA Study. *Circulation.* 2016; 133(2): 139-146. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018042.
29. Reinehr T, Wunsch R, Sousa G, Toschke AM. Relationship Between Metabolic Syndrome Definitions for Children and Adolescents and Intima-Media Thickness. *Atherosclerosis.* 2008; 199(1): 193-200. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.041.
30. Shah AS, Gao Z, Urbina EM, Kimball TR, Dolan LM. Prediabetes: The Effects on Arterial Thickness and Stiffness in Obese Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(3): 1037-1043. Doi: 10.1210/jc.2013-3519.

## VII. CONCLUSÕES

Oferecer meios lúdicos de engajamento de adolescentes na prevenção de doenças cardiovasculares é válido, dado o exposto de aumento de fatores de risco neste grupo etário. Utilizar como meio de promoção de atividade física a ferramenta do *exergame*, na qual os jovens já possuem afinidade e empatia, parece ser um criativo caminho para tais objetivos. Este ensaio demonstrou a possibilidade, mesmo em curto prazo, de reversão de fatores de risco cardiovascular modificáveis com uso da ferramenta de jogos eletrônicos. O ambiente escolar escolhido, parece permitir melhor socialização, integração e acessibilidade a populações de baixa renda. Além disso, o estudo foi capaz de demonstrar que, alguns fatores de risco cardiovascular presentes em indivíduos jovens, denotam em alterações detectáveis de aterosclerose subclínica, corroborando com a urgência de medidas preventivas.

A pesquisa clínica no Brasil é desafiadora. Fatores relacionados ao fomento, à logística, à acessibilidade de grupos de pesquisa e até mesmo à segurança das equipes de pesquisa em ambientes públicos escolares permeiam a trajetória do pesquisador. De magnitude semelhante, a compreensão e engajamento do indivíduo avaliado e/ou do responsável legal, em relação à contribuição científica, é bastante rudimentar por questões culturais próprias da região.

Portanto, os frutos colhidos por este ensaio clínico, que tem aqui um braço de avaliação, não pode ser minimizado, desprezado ou pouco considerado. Pelo contrário, merece ser conhecido e submetido à comunidade científica, pelas importantes contribuições no temário das doenças cardiovasculares. O estudo trouxe novos dados, não antes pesquisados, com resultados que necessitam de consideração e aprofundamento de pesquisas a partir dele, apesar do reconhecimento de possíveis falhas e possíveis vieses de aferição e interpretação dos resultados expostos nesta pesquisa.

## **VIII. SUGESTÕES E RECOMENDAÇÕES**

### **a. Recomendações para prática clínica**

Os estudos em adolescentes têm revelado consistentes relações entre os fatores de risco cardiometabólicos e os sinais precoces de aterosclerose. Diante do observado, sugere-se incluir na rotina clínica de adolescentes com fatores de risco cardiovasculares, exames e testes que permitam estratificar estágios de doença aterosclerótica subclínica, como a medida da espessura da parede arterial da carótida e a Laser Doppler Fluxometria, bem como acompanhar evolução de acordo com as propostas de tratamento.

Os testes se revelam reprodutíveis, de baixo risco na população e podem ser incluídos em protocolos de escore de risco na referida faixa etária. Convém considerar que os custos para aquisição dos equipamentos podem constituir um fator limitante à proposta acima.

### **b. Recomendações para a pesquisa**

Faz-se necessário estabelecer medidas de padronização na população de crianças e adolescentes das faixas de normalidade para a espessura da carótida, bem como de padrões de comportamento da função microvascular, na população brasileira. Dados de referência para o espessamento da carótida são baseados em estudos com população de outros países, e podem não representar com fidelidade, a diversidade étnica do Brasil. Da mesma forma, ainda não se encontram dados de estudos de microcirculação na população considerada saudável, nesta faixa etária. Diante do exposto, demonstra-se a necessidade de explorar, em estudos de grandes populações, as variações de medidas e apresentações do comportamento macro e microvascular em crianças e adolescentes, como meio de conhecimento para a prevenção das doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

1. Siegrist M, Hanssen H, Lammel C, Haller B, Halle M. A cluster randomised school-based lifestyle intervention programme for the prevention of childhood obesity and related early cardiovascular disease ( JuvenTUM 3 ). *BMC Public Health*. 2011; 11: 58.
2. Ministério da Saúde [homepage na internet]. DATASUS: Informações de Saúde [acesso em: 31 mai 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. Rio de Janeiro: Arq Bras Cardiol; 2016.
4. Clough GF, Norman M. The Microcirculation: A Target for Developmental Priming. *Microcirculation*. 2011; 18(4): 286–97.
5. Boillot A, Zoungas S, Mitchell P, Klein R, Klein B, Ikram MK, et al. Obesity and the Microvasculature : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013; 8(2): e52708.
6. Clough GF. Developmental conditioning of the vasculature. *Compr Physiol*. 2015; 5(1): 397–438.
7. Joshi R, Jan S, Wu Y, MacMahon S. Global Inequalities in Access to Cardiovascular Health Care. Our Greatest Challenge. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(23): 1817–25.
8. Kumar V, Abbas A, Aster JC. *Patologia — Bases Patológicas das Doenças*. Elsevier Health Sciences Brazil; 2015.
9. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test. *J Vis Exp*. 2016; (110): 1-10.
10. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens*. 2020; 33(4): 291-6.
11. Munoz CJ, Lucas A, Williams AT, Cabrales P. A Review on Microvascular Hemodynamics The Control of Blood Flow Distribution and Tissue Oxygenation. *Crit Care Clin*. 2020; 36(2): 293-305.
12. Fuchs D, Dupon PP, Schaap LA, Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non - invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16(1): 1–12.
13. Pizzi J, Silva LR, Moser D, Leite N. Relação entre aterosclerose subclínica, pressão arterial e perfil lipídico em crianças e adolescentes obesos: Uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013; 57(1): 1–6.
14. Jekell A, Kalani M, Kahan T. The interrelation of endothelial function and microvascular reactivity in different vascular beds, and risk assessment in hypertension: results from the Doxazosin–ramipril study. *Heart Vessels*. 2018; 34(3): 484-95.
15. Rupprecht S, Finn S, Hoyer D, Guenther A, Witte OW, Schultze T, et al. Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and Autonomic Dysfunction. *Transl Stroke Res*. 2020;11(1):50–9.
16. Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Berenson GS. Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2011; 216(2): 359–64.

17. Clough GF, Church MK. Vascular Responses in the Skin: An Accessible Model of Inflammation. *News Physiol Sci*. 2002; 17:170–4.
18. Xu H, Liu J, Zhou D, Jin Y. Influence of microcirculation load on FFR in coronary artery stenosis model. 2020; 20(1): 1–7.
19. Clough GF, L'Esperance V, Turzyniecka M, Walter L, Chipperfield AJ, Gamble J, et al. Functional Dilator Capacity is Independently Associated with Insulin Sensitivity and Age in Central Obesity and is not Improved by High Dose Statin Treatment. *Microcirculation*. 2011; 18(1): 74–84.
20. Roustit M, Cracowski J. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation*. 2012; 19(1): 47–64.
21. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular Disease Increases Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020; 40(3): 534–40.
22. Saldanha C. Hemorheology, microcirculation and macrocirculation. *Rev Port Cardiol*. 2020;1-2.
23. Rodford JL, Torrens C, Siow RCM, Mann GE, Hanson MA, Clough GF. Endothelial dysfunction and reduced antioxidant protection in an animal model of the developmental origins of cardiovascular disease. *J Physiol*. 2008; 586(19): 4709–20.
24. Siow RCM, Clough GF. Spotlight Issue: MicroRNAs in the Microcirculation-From Cellular Mechanisms to Clinical Markers. *Microcirculation*. 2012; 19(3): 193–5.
25. Kuliga KZ, McDonald EF, Gush R, Michel C, Chipperfield AJ, Clough GF. Dynamics of Microvascular Blood Flow and Oxygenation Measured Simultaneously in Human Skin. *Microcirculation*. 2014; 21(6): 562–73.
26. Dias I, Farinatti P, Souza MGC, Manhanini DP, Balthazar E, Dantas, DLS, et al. Effects of Resistance Training on Obese Adolescents. 2015; 47(12): 2636–44.
27. Piotrowski J, Anisimowicz L, Hellmann M. Laser Doppler Flowmetry to Assess Myocardial Microcirculation. 2020; 27(2): 197-9.
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015. Rio de Janeiro: IBGE, 2016.
29. World Health Organization. Growing Up Unequal: Gender and Socioeconomic Differences in Young People's Health and Well-Being. Europe: Health Policy for Children and Adolescents, 2014.
30. Tenório LHS, Santos AC, Oliveira AS, Lima AMJ, Brasileiro-Santos MS. Obesidade e testes de função pulmonar em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2012; 30(3): 423–30.
31. Onis M. Preventing childhood overweight and obesity. *J Pediatr*. 2015; 91(2): 105–7.
32. Zócalo Y, Marotta M, García-Espinoza V, Curcio S, Chiesa P, Giachello G, et al. Children and Adolescents Macrovascular Reactivity Level and Dynamics, But Not the Microvascular Response, is Associated with Body Mass Index and Arterial Stiffness Levels. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017; 24(4): 371-86.
33. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obes Rev*. 2012; 13(5): 441–55.
34. Morrissey C, Montero D, Raverdy C, Masson D, Amiot M, Vinet A. Effects of Exercise Intensity on Microvascular Function in Obese Adolescents. *Int J Sports Med*. 2018; 39(6): 450-5.



34. Fusco E, Pesce M, Bianchi V, Randazzo E, Ry SD, Peroni D, et al. Preclinical vascular alterations in obese adolescents detected by Laser-Doppler Flowmetry technique. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019; 30(2): 306-12.
36. Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Mercier CS, Gayrard S, Vicente-Salar N, et al. Effects of a Lifestyle Program on Vascular Reactivity in Macro-and Microcirculation in Severely Obese Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3): 1019-26.
37. Avery MR, Voegeli D, Byrne CD, Simpson DM, Clough GF. Age and Cigarette Smoking are Independently Associated with the Cutaneous Vascular Response to Local Warming. *Microcirculation*. 2009; 16(8): 725-34.
38. Schlager O, Giurgea A, Hammer A, Charwat-Resl S, Margeta C, Mueller M, et al. Impact of age and gender on microvascular function. *Eur J Clin Invest*. 2014; 44(8): 766-74.
39. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, Regional, and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults During 1980-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(9945): 766-81.
40. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U. Global physical activity levels: Surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012; 380(9838): 247-57.
41. Dias PJP, Domingos IP, Ferreira MG, Muraro AP, Sichieri R, Gonçalves-Silva RMV. Prevalence and factors associated with sedentary behavior in adolescents. *Rev Saude Publica*. 2014; 48(2): 266-74.
42. Friedrich RR, Polet JP, Schuch I, Wagner MB. Effect of intervention programs in schools to reduce screen time: A meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2014; 90(3): 232-41.
43. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery: A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2): 257-65.
44. Bellamkonda K, Williams M, Handa A, Lee R. Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research. *J Atheroscler Thromb*. 2017; 24(8): 779-87.
45. Koskinen J, Juonala M, Dwyer T, Venn A, Thomson R, Bazzano L, et al. Impact of Lipid Measurements in Youth in Addition to Conventional Clinic-Based Risk Factors on Predicting Preclinical Atherosclerosis in Adulthood: International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *Circulation*. 2018; 137(12): 1246-55.
46. Clough G, Chipperfield A, Byrne C, Mul F, Gush R. Evaluation of a New High Power, Wide Separation Laser Doppler Probe: Potential Measurement of Deeper Tissue Blood Flow. *Microvasc Res*. 2009; 78(2): 155-61.
47. Bagno A, Martini R. Wavelet analysis of the Laser Doppler Signal to Assess Skin Perfusion. *IEEE*. 2015; 7374-7.
48. Popa SO, Ferrari M, Androzzzi GM, Martini R, Bagno A. Wavelet Analysis of Skin Perfusion to Assess the Effects of FREMS Therapy Before and After Occlusive Reactive Hyperemia. *Med Eng Phys*. 2015; 37(11): 1111-5.
49. Mrowietz C, Franke RP, Pindur G, Sternitzky R, Jung F, Wolf U. Evaluation of Laser-Doppler-Fluxmetry for the Diagnosis of Microcirculatory Disorders. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019; 71(2): 129-35.

50. Mrowietz C, Franke RP, Pindur G, Wolf U, Jung F. Reference range and variability of Laser-Doppler-Fluxmetry. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017; 67(3-4):347–53.
51. He D, Nguyen HC, Hayes-Gill BR, Zhu Y, Crowe JA, Gill C, et al. Laser Doppler Blood Flow Imaging Using a CMOS Imaging Sensor with On-Chip Signal Processing. *Sensors (Basel).* 2013; 13(9): 12632–47.
52. Martini R, Bagno A. The wavelet analysis for the assessment of microvascular function with the laser Doppler fluxmetry over the last 20 years. Looking for hidden informations. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018; 70(2): 213–29.
53. Kang YJ. Blood Viscoelasticity Measurement Using Interface Variations in Coflowing Streams under Pulsatile Blood Flows. *Micromachines (Basel).* 2020; 11(3): 245.
54. Moor instruments. Basic Theory and Operating Principles of Laser Doppler Blood Flow Monitoring and Imaging ( LDF & LDI ), Issue 1 . User Guid. 2015; (1):1-4.
55. Fronck A, Allison M. Noninvasive Evaluation of Endothelial Activity in Healthy and Diseased Individuals. *Vasc Endovascular Surg.* 2014; 48(2):134–8.
56. Chuensiri N, Suksom D, Tanaka H. Effects of High-Intensity Intermittent Training on Vascular Function in Obese Preadolescent Boys. *Childhood Obesity.* 2018; 14(1): 41-49.
57. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6): 1399–406.
58. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014; 129(25 suppl 2): s49-s73.
59. Peters SAE, Ruijter HM, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR, O’Leary DH, et al. Manual or Semi-Automated Edge Detection of the Maximal Far Wall Common Carotid Intima-Media Thickness: A Direct Comparison. *J Intern Med.* 2012; 271(3): 247–56.
60. Lenasi H, Strucl M. Regular Physical Activity Alters the Postocclusive Reactive Hyperemia of the Cutaneous Microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010; 45(2-4): 365–74.
61. Fidelix YL, Farias Júnior JC, Lofrano-Prado MC, Guerra RLF, Cardel M, Prado WL. Multidisciplinary intervention in obese adolescents: predictors of dropout. *Einstein (Sao Paulo).* 2015; 13(3): 388–94.
62. Staiano AE, Abraham AA, Calvert SL. Motivating Effects of Cooperative Exergame Play for Overweight and Obese Adolescents. *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6(4): 812–9.
63. Staiano AE, Marker AM, Beyl RA, Hsia DS, Katzmarzyk PT, Newton RL. A randomized controlled trial of dance exergaming for exercise training in overweight and obese adolescent girls. *Pediatr Obes.* 2017;12(2):120–8.
64. Barkman J, Pfeiffer K, Diltz A, Peng W. Examining energy expenditure in youth using XBOX kinect: Differences by player mode. *J Phys Act Heal.* 2016;13(6):S41–3.
65. Lu AS, Kharrazi H, Gharghabi F, Thompson D. A Systematic Review of Health Videogames on Childhood Obesity Prevention and Intervention. *Games Health J.* 2013; 2(3): 131–41.
66. Zeng N, Gao Z. Exergaming and obesity in youth: Current perspectives. *Int J Gen Med.* 2016;9:275–84.

67. Marker AM, Staiano AE. Better Together: Outcomes of Cooperation Versus Competition in Social Exergaming. *Games Health J.* 2015;4(1):25–30.
68. Garde A, Umedaly A, Abulnaga SM, Junker A, Chanoine JP, Johnson M, et al. Evaluation of a Novel Mobile Exergame in a School-Based Environment. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw.* 2016;19(3):186–92.
69. Staiano AE, Abraham AA, Calvert SL. Adolescent Exergame Play for Weight Loss and Psychosocial Improvement: A Controlled Physical Activity Intervention. *Obesity* [Internet]. 2013 Jun 14;21(3):598–601. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2012.143>
70. Andrade A, Correia CK, Coimbra DR. The Psychological Effects of Exergames for Children and Adolescents with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cyberpsychology, Behav Soc Netw.* 2019;22(11):724–35.
71. Sardi L, Idri A, Fernández-Alemán JL. A systematic review of gamification in e-Health. *J Biomed Inform* [Internet]. 2017;71:31–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2017.05.011>
72. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. 2019;3. Available from: <https://www.r-project.org/>
73. Ministério da Educação [homepage internet]. Programa Saúde nas Escolas [acesso em 31 de maio de 2020]. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/expansao-da-rede-federal/194-secretarias-112877938/secad-educacao-continuada-223369541/14578-programa-saude-nas-escolas>
74. Consort [homepage internet]. Flow Diagram. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>
75. Ramos TDA, Dantas TME, Simões MOS, Carvalho DF, Medeiros CCM. Assessment of the carotid artery intima-media complex through ultrasonography and the relationship with Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Cardiol Young.* 2016; 26(07): 1333–42.
76. Manco M, Nobili V, Alisi A, Panera N, Handberg A. Arterial Stiffness, Thickness and Association to Suitable Novel Markers of Risk at the Origin of Cardiovascular Disease in Obese Children. *Int. J. Med. Sci.* 2017; 14(8): 711–20.
77. Zhao M, López-Bermejo A, Caserta CA, Medeiros CCM, Kollias A, Bassols J, et al. Metabolically healthy obesity and high carotid intima-media thickness in children and adolescents: International childhood vascular structure evaluation Consortium. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): 119–25.
78. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. 2007; 85: 660–7.
79. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad Editora Científica; 2019.
80. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Rio de Janeiro: Arq Bras Cardiol; 2013.
81. Land MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger P, Fernandez ID. Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity and C-reactive Protein Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2008; 122(6): 1252–7.
82. Machado FA, Denadai BS. Validade das Equações Preditivas da Frequência Cardíaca Máxima para Crianças e Adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(2): 136–40.

83. Camarda SRA, Tebexreni AS, Páfaro CN, Sasai FB, Tambeiro VL, Juliano Y, et al. Comparison of Maximal Heart Rate Using the Prediction Equations Proposed by Karvonen and Tanaka. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(5): 311–4.
84. Patricio DS, Aires YR, Medeiros CM. Gamification : A Tool to Increase the Frequency of. *J Exerc Physiol.* 2020;23(3):13–24.
85. Toubol PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(4): 290–6.
86. Wilcox, R. (2017). *Understanding and Applying Basic Statistical Methods Using R.* New York: Wiley.
87. Wilcox, R. (2017). *Introduction to Robust Estimation and Hypothesis Testing*, 4<sup>th</sup> Ed. Academic Press.
88. Conroy, RM. What hypotheses do "non parametric"two-group tests actually test? *Stata J.* 2012; 12(2): 182-90.

## APÊNDICES

### Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido menores de 18 anos (TCLE)

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu, \_\_\_\_\_, em pleno exercício dos meus direitos autorizo a participação do \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_anos na Pesquisa **“ENSAIO CLÍNICO DO IMPACTO DO *EXERGAME* NA MICROCIRCULAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE GRANDES VASOS EM ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE”**.

Declaro ser esclarecido e estar de acordo com os seguintes pontos:

1. O trabalho **“ENSAIO CLÍNICO DO IMPACTO DO *EXERGAME* NA MICROCIRCULAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE GRANDES VASOS EM ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE”**. Terá como objetivo geral **verificar a relação do exercício físico nos fatores de risco para doenças cardiovasculares**.
2. Ao responsável legal pelo (a) menor de idade só caberá a autorização para que realize medidas antropométricas e a coleta sanguínea para exames laboratoriais (bioquímicos), realização de exame ultrassonográfico, e participação nas atividades promovidas por meio de vídeo game ativo, e haverá desconforto que pode ser: dor na realização da coleta de sangue, hematoma no local da punção da coleta.
3. Ao pesquisador caberá o desenvolvimento da pesquisa de forma confidencial; entretanto, quando necessário for, poderá revelar os resultados ao médico, indivíduo e/ou familiares, cumprindo as exigências da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.
4. O Responsável legal do menor participante da pesquisa poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o mesmo.
5. Será garantido o sigilo dos resultados obtidos neste trabalho, assegurando assim a privacidade dos

participantes em manter tais resultados em caráter confidencial.

6. Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes voluntários deste projeto científico e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer em danos físicos ou financeiros ao voluntário e, portanto, não haveria necessidade de indenização por parte da equipe científica e/ou da Instituição responsável.
7. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica no número (83) 3315-3415 ou (83) 3315-3312 com **Dra. Carla Campos Muniz Medeiros e Dra. Danielle Franklin de Carvalho.**
8. Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados, com o pesquisador, vale salientar que este documento será impresso em duas vias e uma delas ficará em minha posse.

Desta forma, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos e, por estar de pleno acordo com o teor do mesmo, dato e assino este termo de consentimento livre e esclarecido.



Profa. Dra. Carla Campos Muniz Medeiros



Profa. Dra. Danielle Franklin de Carvalho

---

Assinatura do responsável pelo menor



Assinatura datiloscópica

do responsável

## Apêndice 2 – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa **“ENSAIO CLÍNICO DO IMPACTO DO *EXERGAME* NA MICROCIRCULAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL DE GRANDES VASOS EM ADOLESCENTES COM SOBREPESO E OBESIDADE”**. Neste estudo pretendemos: **verificar como o exercício físico pode contribuir com a diminuição dos fatores de risco cardiovasculares.**

O motivo que nos leva a estudar esse assunto é a preocupação com o grande número de casos e morte de adultos relacionados às doenças cardiovasculares, e a proporção cada vez maior de jovens com sobrepeso e obesidade.

Para este estudo adotaremos o(s) seguinte(s) procedimento(s): responder um formulário com informações de contato e estilo de vida; medida de peso, altura e circunferência abdominal; medida da pressão arterial; exame de ultrassonografia no pescoço; exame de fluxometria (exame semelhante a um eletrocardiograma) e coleta de sangue para exames laboratoriais.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento.

Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a) pelo pesquisador que irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Você não será identificado em nenhuma publicação. Este estudo apresenta risco maior que o mínimo, por realizar o exame de ultrassom. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização, no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada, sendo que seu nome ou o material que indique sua participação será mantido em sigilo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida a você. Este termo foi elaborado em conformidade com o Art. 228 da Constituição Federal de 1988; Arts. 2º e 104 do Estatuto da Criança e do Adolescente; e Art. 27 do Código Penal Brasileiro; sem prejuízo dos Arts. 3º, 4º e 5º do Código Civil Brasileiro.

Eu, \_\_\_\_\_, portador(a) do documento de Identidade \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações junto ao pesquisador responsável listado abaixo ou com a doutoranda Thacira Dantas Almeida Ramos, telefone: 3315-3312 ou ainda, com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual da Paraíba, telefone (83) 3315-3373. Estou ciente que o meu responsável poderá modificar a decisão da minha participação na pesquisa, se assim desejar. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo assentimento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_ .

---

Assinatura do(a) menor

---

Assinatura do(a) pesquisador(a) responsável



### Apêndice 3 – Ficha de Acompanhamento Mensal

#### FICHA DE ACOMPANHAMENTO MENSAL DO GRUPO CONTROLE

<b>ESCOLA</b>				
<b>TURMA</b>		<b>TURNO</b>		<b>Nº QUEST</b>
<b>DENTREV</b>		<b>ENTREVISTADOR</b>		

#### 1. DADOS PESSOAIS DO ADOLESCENTE

1.1 Nome ( <b>NOME</b> ):	
Houve mudança de endereço? ( ) SIM ( ) NÃO	
Rua:	Nº:
Bairro:	CEP:
Cidade / UF:	
Ponto de referência:	
Telefone residencial:	Celular:

## Apêndice 4 – Formulário de Coleta de Dados

### Formulário de coleta de dados

#### FORMULÁRIO DE ENTREVISTA E COLETA DE DADOS

ESCOLA				
TURMA		TURNO		Nº QUEST
DENTREV		ENTREVISTADOR		

#### 1. DADOS PESSOAIS DO ADOLESCENTE

1.1 Nome ( <b>NOME</b> ):		
1.2 Data de Nascimento ( <b>DN</b> ):	1.3 Idade (anos e meses) ( <b>IDCRI</b> ):	1.4 Sexo ( <b>SEXO</b> ): (1) ( ) M (2) ( ) F
Rua:		Nº:
Bairro:	CEP:	
Cidade / UF:		
Ponto de referência:		
Telefone residencial:	Celular:	
1.5 Cor da pele ( <b>CORCRI</b> ): 1. ( ) Branca 2. ( ) Preta 3. ( ) Amarela 4. ( ) Parda 5. ( ) Indígena 9. ( ) NS/NR		
Nome do pai ( <b>PAI</b> ):		
Nome da mãe ( <b>MAE</b> ):		
<p>OBS.: Caso o adolescente NÃO TENHA MÃE, esta pergunta irá se aplicar ao responsável pelo mesmo.  <i>Identifique nos quadrinhos ao lado a quem pertence esta informação. Se “responsável”, identificar o grau de parentesco.</i></p>		
1. MÃE <input type="checkbox"/>	2. RESPONSÁVEL <input type="checkbox"/>	Se responsável, quem? ( <b>QRESPONS</b> ) _____

1.6 Escolaridade da mãe (**ESCMAER**): Qual foi o último ano que sua mãe/responsável cursou na escola, com aprovação? \_\_\_\_\_

### 2.(A) PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA PRÉ-INTERVENÇÃO

(PAS1):	(PAD1):	(PAS2):	(PAD2):	(PAS3):	(PAD3):
<b>2.1 Média PAS: (MEDPASPRE)</b>			<b>2.2 Média PAD: (MEDPADPRE)</b>		
<b>2.3 Percentil PAS: (PERCPASPRE)</b>			<b>2.4 Percentil PAD: (PERCPADPRE)</b>		
<b>2.5 CLASSIFICAÇÃO DA PA (PAPRE):</b> <i>(Não preencher na hora da entrevista)</i>					
0. ( ) Elevada 1. ( ) Normal					
Membro aferido: ( ) Direito ( ) Esquerdo					

### 3. (A) ANTROPOMETRIA PRÉ-INTERVENÇÃO

(PESO1):	(PESO2):	(ALTURA1):	(ALTURA2):
<b>3.1 Média PESO: (MEDPESOPRE)</b>		<b>3.2 Média ALTURA: (MEDALTPRE)</b>	
<b>3.3 IMC (IMCPRE):</b>			
<b>3.4 ESCORE Z (SCOREZPRE):</b>			
<b>3.5 CLASSIFICAÇÃO ESCORE Z (ESTADONUTRICIONAL) (ESTNUTRIPRE):</b>			
0. ( ) Obesidade acentuada			
1. ( ) Obesidade			
2. ( ) Sobrepeso			
3. ( ) Eutrofia			
4. ( ) Baixo peso			

#### 4. (A) MEDIDA DO COMPLEXO ÍNTIMA MÉDIA DA CARÓTIDA PRÉ-INTERVENÇÃO

Lado Direito:	Lado Esquerdo:
MEDIDA 1:	MEDIDA 1:
MEDIDA 2:	MEDIDA 2:
MEDIDA 3:	MEDIDA 3:
MEDIDA 4:	MEDIDA 4:
MEDIDA 5:	MEDIDA 5:
<b>4.1 Média DIREITA (CIMMEDDIRPRE):</b>	<b>4.2 Média ESQUERDA (CIMMEDESQPRE):</b>
<b>4.3 MÉDIA DAS MEDIDAS DIREITA E ESQUERDA (CIMMEDPRE):</b>	
<b>4.4 MEDIDA MÁXIMA (CIMMAXPRE):</b>	

#### 5.(A) EXAMES LABORATORIAIS PRÉ-INTERVENÇÃO

Glicemia de jejum: _____	<b>5.1 (GLICJPRE):</b> 0. ( ) Alterada 1. ( ) Normal
Hemoglobina Glicada: _____	<b>5.2 (HBAICPRE):</b> 0. ( ) Alterada 1. ( ) Normal
Colesterol HDL: _____	<b>5.3 (HDLPRE):</b> 0. ( ) Alterado 1. ( ) Normal
Colesterol não-HDL: _____	<b>5.4 (NHDLPRE):</b> 0. ( ) Alterado 1. ( ) Normal
Triglicerídeos: _____	<b>5.5 (TRIGPRE):</b> 0. ( ) Alterado 1. ( ) Normal
PCR ultrasensível: _____	<b>5.6 (PCRPRE):</b> 0. ( ) Alterada 1. ( ) Normal

**Observações** \_\_\_\_\_

**Crítica e codificação - Nome:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_/\_\_/\_\_

**Digitação 1 - Nome:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_/\_\_/\_\_

**Digitação 2 - Nome:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_/\_\_/\_\_

## APÓS INTERVENÇÃO

<b>2.(B) PRESSÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA PÓS-INTERVENÇÃO</b>					
(PAS1):	(PAD1):	(PAS2):	(PAD2):	(PAS3):	(PAD3):
<b>2.1 Média PAS: (MEDPASPOS)</b>			<b>2.2 Média PAD: (MEDPADPOS)</b>		
<b>2.3 Percentil PAS: (PERCPASPOS)</b>			<b>2.4 Percentil PAD: (PERCPADPOS)</b>		
<b>2.5 CLASSIFICAÇÃO DA PA (PAPOS):</b> <i>(Não preencher na hora da entrevista)</i>					
0. ( ) Elevada 1. ( ) Normal					
Membro aferido: ( ) Direito ( ) Esquerdo					

<b>3. (B) ANTROPOMETRIA PÓS-INTERVENÇÃO</b>			
(PESO1):	(PESO2):	(ALTURA1):	(ALTURA2):
<b>3.1 Média PESO: (MEDPESOPÓS)</b>		<b>3.2 Média ALTURA: (MEDALTPOS)</b>	
<b>3.3 IMC (IMCPOS):</b>			
<b>3.4 ESCORE Z (SCOREZPOS):</b>			
<b>3.5 CLASSIFICAÇÃO ESCORE Z (ESTADONUTRICIONAL) (ESTNUTRIPOS):</b>			
0. ( ) Obesidade acentuada			
1. ( ) Obesidade			
2. ( ) Sobrepeso			
3. ( ) Eutrofia			
4. ( ) Baixo peso			

**4.(B) MEDIDA DO COMPLEXO ÍNTIMA MÉDIA DA CARÓTIDA PÓS-INTERVENÇÃO**

Lado Direito:	Lado Esquerdo:
MEDIDA 1:	MEDIDA 1:
MEDIDA 2:	MEDIDA 2:
MEDIDA 3:	MEDIDA 3:
MEDIDA 4:	MEDIDA 4:
MEDIDA 5:	MEDIDA 5:
<b>4.1 Média DIREITA (CIMMEDDIRPOS):</b>	<b>4.2 Média ESQUERDA (CIMMEDESQPOS):</b>
<b>4.3 MÉDIA DAS MEDIDAS DIREITA E ESQUERDA (CIMMEDPOS):</b>	
<b>4.4 MEDIDA MÁXIMA (CIMMAXPOS):</b>	

**5.(B) EXAMES LABORATORIAIS PÓS-INTERVENÇÃO**

Glicemia de jejum: _____	<b>5.1 (GLICJPOS):</b> <b>0. ( ) Alterada 1. ( ) Normal</b>
Hemoglobina Glicada: _____	<b>5.2 (HBAICPOS):</b> <b>0. ( ) Alterada 1. ( ) Normal</b>
Colesterol HDL: _____	<b>5.3 (HDLPOS):</b> <b>0. ( ) Alterado 1. ( ) Normal</b>
Colesterol não-HDL: _____	<b>5.4 (NHDLPOS):</b> <b>0. ( ) Alterado 1. ( ) Normal</b>
Triglicérides: _____	<b>5.5 (TRIGPOS):</b> <b>0. ( ) Alterado 1. ( ) Normal</b>
PCR ultrasensível: _____	<b>5.6 (PCRPOS):</b> <b>0. ( ) Alterada 1. ( ) Normal</b>

**Observações** \_\_\_\_\_

**Crítica e codificação - Nome:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_/ \_\_/ \_\_

**Digitação 1 - Nome:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_/ \_\_/ \_\_

**Digitação 2 - Nome:** \_\_\_\_\_ **Data:** \_\_/ \_\_/ \_\_



## ANEXOS

### Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Impacto do uso de vídeo game ativo, dentro de um protocolo de gamificação, no risco cardiovascular em adolescentes escolares com sobrepeso ou obesidade: um estudo de intervenção randomizado.

**Pesquisador:** Carla Campos Muniz Medeiros

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 56118616.1.0000.5187

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

**Patrocinador Principal:** Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

##### DADOS DA NOTIFICAÇÃO

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** Adendo

**Justificativa:** Após êxito da pesquisa nas escolas estaduais, solicito a expansão da intervenção

**Data do Envio:** 01/11/2017

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.385.662

##### Apresentação da Notificação:

Projeto intitulado “IMPACTO DO USO DE VÍDEO GAME ATIVO, DENTRO DE UM PROTOCOLO DE GAMIFICAÇÃO, NO RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES ESCOLARES COM SOBREPESO OU OBESIDADE: UM ESTUDO DE INTERVENÇÃO RANDOMIZADO.”, encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual da Paraíba, para análise e parecer com fins de elaboração e desenvolvimento de pesquisa, em atendimento as exigências para elaboração e desenvolvimento do trabalho de Conclusão de Curso, nível Mestrado em Saúde Pública, da UEPB. Conforme Notificação realizada pela pesquisadora responsável junto a Plataforma Brasil: “Tipo de Notificação: Outros. Detalhe: Adendo. Justificativa: Após êxito da pesquisa nas escolas estaduais, solicito a expansão da intervenção para as escolas municipais. Data do Envio: 01/11/2017”

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

**Objetivo da Notificação:**

Comparar o impacto de duas tecnologias, o uso do videogame ativo com o protocolo de gamificação e o videogame ativo, no risco cardiovascular de adolescentes escolares.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme a RESOLUÇÃO 466/12, do CNS/MS, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos com graus variados. Segundo o pesquisador responsável, no protocolo enviado para a Plataforma Brasil, Riscos e Benefícios: “Tendo por base que toda pesquisa científica apresenta algum tipo de risco aos seus participantes, torna-se ético o devido informe e esclarecimento dos mesmos para esta pesquisa e consequentemente as medidas que serão tomadas para a máxima minimização destes. A pesquisa contará, dentre todo o universo desta pesquisa, com coleta sanguínea e a intervenção sugerida pela pesquisa. Vale ressaltar que diante toda a pesquisa, estes itens citados poderão oferecer algum risco aos participantes. A coleta de sangue ou apenas punção venosa periférica é uma atividade realizada com frequência por profissionais de saúde como: médicos, enfermeiros e técnicos em enfermagem. A realização deste procedimento envolve conhecimento prévio e específico em anatomia, fisiologia, farmacologia dentre outros. Por se tratar de uma técnica invasiva visto que, rompe a proteção natural realizando uma comunicação do sistema venoso com o meio externo, o mesmo pode gerar algumas complicações como: Hematomas ou Punções de Artéria. Para diminuir os riscos envolvidos nesta fase de coleta sanguínea será necessário, por parte da equipe que realizará tal procedimento, alguns cuidados como: Correto manuseio dos materiais e equipamentos utilizados para o procedimento; Conhecimento e treinamento dos profissionais que participarão da coleta com as técnicas, armazenamento e análise do material coletado; Uso de equipamentos de proteção individual; Assepsia correta (Lavagem das mãos, assepsia antes da punção); Descarte correto dos materiais perfurocortantes; Limpeza e assepsia das salas de coleta. Com uma equipe devidamente treinada pelos profissionais do Laboratório de Bioquímica - Prédio das três Marias - UEPB, eventuais erros que possam ocorrer serão devidamente controlado e todos os recursos possíveis para resolução serão empregados, deixando assim todos os participantes assistidos: antes, durante e após a pesquisa. Quanto a intervenção junto aos dois grupos sorteados para a prática de exercício físico com vídeo game ativo será supervisionada e monitorizada por uma equipe formada por alunos bolsistas do Núcleo de Estudos em Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) e alunos de extensão da Universidade Estadual da Paraíba. Os jogos previamente selecionados poderão levar a intensidade moderada de atividade física. Essa atividade será realizada em grupos de quatro adolescentes, com uma frequência de três vezes na semana durante 50 minutos cada, por um período de 3 (três) meses. O grupo

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

experimental, além de realizar a atividade física através desse instrumento, terá um desafio a cada sessão através da gamificação para aumentar a motivação para realização do exercício. O risco na realização de atividade física pelos adolescentes com sobrepeso/obesidade praticamente são inexistente uma vez que os adolescentes apresentam uma rápida adaptação cardiorrespiratória. Para amenizar tais riscos alguns procedimentos serão adotados: Avaliação de Pressão Arterial antes e após a intervenção; Monitoramento cardíaco constante e pausas avaliativas a cada 4 minutos de atividade entre os intervalos das músicas; Treinamento da equipe que acompanhará os adolescentes durante a intervenção; Mínimo de 2 acompanhantes para cada grupo de 4 participantes da intervenção; Acompanhamento da frequência do exercício com algumas escalas adicionais como Borg. A implementação de atividade física na adolescência deve ser considerada como prioridade em nossa sociedade. A pesquisa será de grande valia para estudar aspectos relacionados a atividade física em um grupo de risco específico. Suas contribuições, certamente, valem os riscos visto que os mesmos podem ser amenizados e controlados. Todos os passos e complicações encontradas ao longo da pesquisa serão devidamente informados ao comitê de ética em pesquisa onde a mesma orientará a continuação ou não da pesquisa segundo normas da Resolução 466/2012. O estudo traz como inovação a saúde, a gamificação dos vídeo games ativos, com a finalidade de aumentar o desafio e com isso a motivação do adolescente para aderirem ao tratamento proposto, e com isso a realização do exercício físico, com provável impacto no risco cardiovascular e demais fatores cardiometabólicos dos adolescentes, sendo o resultado dessa pesquisa de grande valia e inédita quanto ao tipo de intervenção proposta. A proposta da atividade física com gamificação contribuirá para o “estado da prática”, aplicando princípios de gamificação para ajudar a resolver um problema grave de saúde pública no Brasil e no mundo que é a falta de engajamento de participantes em uma intervenção de combate à obesidade infantil. Será uma “contribuição da Tecnologia da Informação (TI)” aos esforços de outras áreas no combate à obesidade infantil. Uma vez comprovada essa hipótese, esses achados poderão servir de base para o desenvolvimento de outras pesquisas envolvendo a gamificação com o objetivo de maximizar o aumento da atividade física ou até mesmo um estímulo a uma alimentação saudável com consequente diminuição da prevalência da obesidade e dos fatores de risco cardiovascular nessa faixa etária. A intervenção levará os adolescentes a perpetuarem um estilo de vida mais saudável que viabilize a maior perpetuação dos possíveis ganhos com a participação dos mesmos, uma vez que mudanças comportamentais são melhores aceitas nessa faixa etária. Ademais, considera-se ainda que haverá um importante incremento técnico-científico acerca da gamificação, assunto pouco abordado no universo da saúde pública. Essa ferramenta

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

possibilitará a resolução de importantes problemas enfrentados pelo sistema público de saúde, mediante fato, espera-se a resolatividade consonante da utilização desta ferramenta acerca da obesidade na faixa etária escolhida".

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

Diante da relevância do referido estudo, este CEP acata a Notificação e mantém a referida aprovação do protocolo de Pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

encontramos a Folha de Rosto, Questionário para Coleta de Dados, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento, Questionário Internacional de Atividade Física - Versão Curta, o Termo de Autorização Institucional, a Declaração de Concordância com o projeto de Pesquisa, o Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável em cumprir os Termos da Resolução 466/12/CNS/MS. Estando tais documentos em harmonia com as exigências preconizadas pela Resolução 466/12/CNS/MS.

**Recomendações:**

Recomendamos que seja apresentado a Plataforma Brasil os relatórios de andamento e conclusão da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto atende a todas as exigências protocolares. Diante do exposto, somos pela aprovação. Salvo melhor juízo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Título da Pesquisa: IMPACTO DO USO DE VÍDEO GAME ATIVO, DENTRO DE UM PROTOCOLO DE GAMIFICAÇÃO, NO RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES ESCOLARES COM SOBREPESO OU OBESIDADE: UM ESTUDO DE INTERVENÇÃO RANDOMIZADO.

Pesquisador Responsável: Carla Campos Muniz Medeiros

Orientandos: Diego Silva Patricio, Yggo Ramos de Farias Aires

CAAE: 56118616.1.0000.5187

SITUAÇÃO DO PROJETO: APROVADO.

Data da 1ª relatoria: 30/05/2016

Adendo apresentado pelo Pesquisador: 01/11/2017

Data da 2ª relatoria após adendo: 08/11/2017

Apresentação do Projeto: Projeto intitulado "IMPACTO DO USO DE VÍDEO GAME ATIVO, DENTRO DE UM PROTOCOLO DE GAMIFICAÇÃO, NO RISCO CARDIOVASCULAR EM ADOLESCENTES ESCOLARES

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

COM SOBREPESO OU OBESIDADE: UM ESTUDO DE INTERVENÇÃO RANDOMIZADO.”, encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual da Paraíba, para análise e parecer com fins de elaboração e desenvolvimento de pesquisa, em atendimento as exigências para elaboração e desenvolvimento do trabalho de Conclusão de Curso, nível Mestrado em Saúde Pública, da UEPB. Conforme Notificação realizada pela pesquisadora responsável junto a Plataforma Brasil: “Tipo de Notificação: Outros, Detalhe: Adendo. Justificativa: Após êxito da pesquisa nas escolas estaduais, solicito a expansão da intervenção para as escolas municipais. Data do Envio: 01/11/2017”

Objetivo Geral da Pesquisa: Comparar o impacto de duas tecnologias, o uso do videogame ativo com o protocolo de gamificação e o videogame ativo, no risco cardiovascular de adolescentes escolares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Conforme a RESOLUÇÃO 466/12, do CNS/MS, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos com graus variados. Segundo o pesquisador responsável, no protocolo enviado para a Plataforma Brasil, Riscos e Benefícios: “Tendo por base que toda pesquisa científica apresenta algum tipo de risco aos seus participantes, torna-se ético o devido informe e esclarecimento dos mesmos para esta pesquisa e conseqüentemente as medidas que serão tomadas para a máxima minimização destes. A pesquisa contará, dentre todo o universo desta pesquisa, com coleta sanguínea e a intervenção sugerida pela pesquisa. Vale ressaltar que diante toda a pesquisa, estes itens citados poderão oferecer algum risco aos participantes. A coleta de sangue ou apenas punção venosa periférica é uma atividade realizada com frequência por profissionais de saúde como: médicos, enfermeiros e técnicos em enfermagem. A realização deste procedimento envolve conhecimento prévio e específico em anatomia, fisiologia, farmacologia dentre outros. Por se tratar de uma técnica invasiva visto que, rompe a proteção natural realizando uma comunicação do sistema venoso com o meio externo, o mesmo pode gerar algumas complicações como: Hematomas ou Punções de Artéria. Para diminuir os riscos envolvidos nesta fase de coleta sanguínea será necessário, por parte da equipe que realizará tal procedimento, alguns cuidados como: Correto manuseio dos materiais e equipamentos utilizados para o procedimento; Conhecimento e treinamento dos profissionais que participarão da coleta

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

com as técnicas, armazenamento e análise do material coletado; Uso de equipamentos de proteção individual; Assepsia correta (Lavagem das mãos, assepsia antes da punção); Descarte correto dos materiais perfurocortantes; Limpeza e assepsia das salas de coleta. Com uma equipe devidamente treinada pelos profissionais do Laboratório de Bioquímica - Prédio das três Marias - UEPB, eventuais erros que possam ocorrer serão devidamente controlado e todos os recursos possíveis para resolução serão empregados, deixando assim todos os participantes assistidos: antes, durante e após a pesquisa. Quanto a intervenção junto aos dois grupos sorteados para a prática de exercício físico com vídeo game ativo será supervisionada e monitorizada por uma equipe formada por alunos bolsistas do Núcleo de Estudos em Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) e alunos de extensão da Universidade Estadual da Paraíba. Os jogos previamente selecionados poderão levar a intensidade moderada de atividade física. Essa atividade será realizada em grupos de quatro adolescentes, com uma frequência de três vezes na semana durante 50 minutos cada, por um período de 3 (três) meses. O grupo experimental, além de realizar a atividade física através desse instrumento, terá um desafio a cada sessão através da gamificação para aumentar a motivação para realização do exercício. O risco na realização de atividade física pelos adolescentes com sobrepeso/obesidade praticamente são inexistente uma vez que os adolescentes apresentam uma rápida adaptação cardiorrespiratória. Para amenizar tais riscos alguns procedimentos serão adotados: Avaliação de Pressão Arterial antes e após a intervenção; Monitoramento cardíaco constante e pausas avaliativas a cada 4 minutos de atividade entre os intervalos das músicas; Treinamento da equipe que acompanhará os adolescentes durante a intervenção; Mínimo de 2 acompanhantes para cada grupo de 4 participantes da intervenção; Acompanhamento da frequência do exercício com algumas escalas adicionais como Borg. A implementação de atividade física na adolescência deve ser considerada como prioridade em nossa sociedade. A pesquisa será de grande valia para estudar aspectos relacionados a atividade física em um grupo de risco específico. Suas contribuições, certamente, valem os riscos visto que os mesmos podem ser amenizados e controlados. Todos os passos e complicações encontradas ao longo da pesquisa serão devidamente informados ao comitê de ética em pesquisa onde a mesma orientará a continuação ou não da pesquisa segundo normas da Resolução 466/2012. O estudo traz como inovação a saúde, a gamificação dos vídeo games ativos, com a finalidade de aumentar o desafio e com isso a motivação do adolescente para aderirem ao tratamento proposto, e com isso a realização do exercício físico, com provável impacto no risco cardiovascular e demais fatores cardiometabólicos dos adolescentes, sendo o resultado dessa pesquisa de grande valia e inédita quanto ao tipo de intervenção proposta. A proposta da atividade física com gamificação

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

contribuirá para o “estado da prática”, aplicando princípios de gamificação para ajudar a resolver um problema grave de saúde pública no Brasil e no mundo que é a falta de engajamento de participantes em uma intervenção de combate à obesidade infantil. Será uma “contribuição da Tecnologia da Informação (TI)” aos esforços de outras áreas no combate à obesidade infantil. Uma vez comprovada essa hipótese, esses achados poderão servir de base para o desenvolvimento de outras pesquisas envolvendo a gamificação com o objetivo de maximizar o aumento da atividade física ou até mesmo um estímulo a uma alimentação saudável com consequente diminuição da prevalência da obesidade e dos fatores de risco cardiovascular nessa faixa etária. A intervenção levará os adolescentes a perpetuarem um estilo de vida mais saudável que viabilize a maior perpetuação dos possíveis ganhos com a participação dos mesmos, uma vez que mudanças comportamentais são melhores aceitas nessa faixa etária. Ademais, considera-se ainda que haverá um importante incremento técnico-científico acerca da gamificação, assunto pouco abordado no universo da saúde pública. Essa ferramenta possibilitará a resolução de importantes problemas enfrentados pelo sistema público de saúde, mediante fato, espera-se a resolutividade consonante da utilização desta ferramenta acerca da obesidade na faixa etária escolhida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Farão parte os adolescentes de 16 a 18 anos, com sobrepeso ou obesos matriculados, das escolas públicas de Campina Grande- Paraíba.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Ao analisar os documentos necessários para a integração do protocolo científico, encontramos a Folha de Rosto, Questionário para Coleta de Dados, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento, Questionário Internacional de Atividade Física - Versão Curta, o Termo de Autorização Institucional, a Declaração de Concordância com o projeto de Pesquisa, o Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável em cumprir os Termos da Resolução 466/12/CNS/MS. Estando tais documentos em harmonia com as exigências preconizadas pela Resolução 466/12/CNS/MS.

Recomendações: Recomendamos que seja apresentado a Plataforma Brasil os relatórios de andamento e conclusão da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O projeto atende a todas as exigências protocolares. Diante do exposto, somos pela aprovação. Salvo melhor juízo

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.385.662

Outros	adendo.pdf	01/11/2017 12:20:04	Carla Campos Muniz Medeiros	Postado
--------	------------	------------------------	--------------------------------	---------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINA GRANDE, 17 de Novembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Marconi do Ó Catão**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
**Bairro:** Bodocongó **CEP:** 58.109-753  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br



## Anexo 2 – Protocolo de Registro no *Clinical Trials*

**ClinicalTrials.gov PRS**  
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**  
Last Update: 02/13/2019 07:57

ClinicalTrials.gov ID: NCT03532659

### Study Identification

Unique Protocol ID: Active video game-1  
 Brief Title: Impact of Active Video Game on Cardiorespiratory, Macro and Microcirculation Function of Adolescents With Overweight  
 Official Title: Impact of Active Video Game Cardiorespiratory, Macro and Microcirculation Function of Adolescents With Overweight: Randomized Intervention Study  
 Secondary IDs:

### Study Status

Record Verification: February 2019  
 Overall Status: Completed  
 Study Start: July 2, 2018 [Actual]  
 Primary Completion: September 21, 2018 [Actual]  
 Study Completion: October 19, 2018 [Actual]

### Sponsor/Collaborators

Sponsor: Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute  
 Responsible Party: Principal Investigator  
 Investigator: Thacira Dantas Almeida Ramos [tdamos]  
 Official Title: Doctorate  
 Affiliation: Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute  
 Collaborators: Universidade Estadual da Paraiba  
 NOTE : "Universidade Estadual da Paraiba" has been asserted to be a valid organization name by FernandoFigueiraIML.

### Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No  
 U.S. FDA-regulated Device: No  
 U.S. FDA IND/IDE: No  
 Human Subjects Review: Board Status: Approved  
 Approval Number: 84019518.3.0000.5187  
 Board Name: Ethics Committee  
 Board Affiliation: State University of Paraiba Pro-Rectorry of Graduate Studies and Research  
 Phone: 3315-3373

Email: cep@uepb.edu.br  
Address:

Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário  
Campina Grande -Paraíba- Brasil

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

## Study Description

**Brief Summary:** This study evaluates the effects of physical exercise through active videogame in the microcirculation, macrocirculation, cardiorespiratory function and physical fitness in overweight adolescents. For that, they will be randomized into two groups, one being a control group and the other intervention group. The randomization will be made by school. The intervention group will perform the physical exercise through the active video game, three times a week, for 50 minutes, during 8 weeks. Reassessments will be performed before and after the intervention to evaluate the outcome variables.

**Detailed Description:** [NOTE : Detailed Description has not been entered.](#)

## Conditions

**Conditions:** Overweight and Obesity  
Cardiovascular Risk Factor  
Physical Activity

**Keywords:** adolescents  
obesity  
lung function  
microcirculation  
intima media thickness

## Study Design

**Study Type:** Interventional

**Primary Purpose:** Other

**Study Phase:** N/A

**Interventional Study Model:** Parallel Assignment  
Intervention with two comparison groups. The control or experimental group will be randomly defined by school

- "Experimental" group: will perform physical activity through the use of the active videogame associated with a gamification strategy three times a week for 50 minutes for a period of 8 weeks.
- Control group: there will be no intervention proposal, only used for data comparison.

**Number of Arms:** 2

**Masking:** None (Open Label)

**Allocation:** Randomized

**Enrollment:** 90 [Actual]

### Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
<p><b>Experimental: Active video game</b> The adolescents will be submitted to physical activity with active video game for 50 minutes, 3 times a week, for a period of eight weeks. The XBOX360® platform will be used with the Kinect accessory (Microsoft®) and Just Dance will be the selected game. The music used for intervention will be previously selected, including those that can lead to moderate intensity, and assembled in blocks of 10. For each week, a new block and challenges must be elaborated to increase the motivation to carry out the physical activity.</p>	<p><b>Active video game</b> Among the 20 municipal schools, two will be selected between those with 298 or more students (corresponding to the third quartile of the number of students per school). Next will be selected the school in which the adolescents will be submitted to intervention, and the students from the other school will be control. The intervention will aim to promote physical exercise through active video game XBOX 360 with Kinect. The game selected will be Just Dance, to allow the participation of up to four students at the same time. In addition, a gamification protocol will be performed to increase the adolescents engagement in the exercise.</p>
<p><b>No Intervention: control</b> A follow-up will be done for eight weeks to compare the variables. The adolescents in this group will be interviewed monthly to detect changes in eating habits and lifestyle.</p>	

### Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

- 1. Microcirculatory blood flow during rest (RF)**  
Variable measured in perfusion units (PU), obtained during the first five minutes of the microcirculation evaluation protocol by Cutaneous Laser Doppler Flowmetry (LDF).  
[Time Frame: 10 minutes]
- 2. Maximum blood flow (MF)**  
Peak blood flow during post-occlusive reactive hyperemia (PORH), expressed in perfusion units (PU).  
[Time Frame: 10 minutes]
- 3. Area of hyperemia**  
Scalar numerical variable corresponding to the geometric area related to the process of reflex hyperemia after the mechanism of arterial occlusion, expressed in perfusion units (PU).  
[Time Frame: 10 minutes]
- 4. Relationship between peak flow during PORH and resting blood flow.**  
Continuous variable, MF / RF ratio expressed in perfusion units (PU).  
[Time Frame: 10 minutes]
- 5. PORH index**  
Scalar numerical variable related to reactive hyperemia after the arterial occlusion. mechanism, expressed in perfusion units (PU)  
[Time Frame: 10 minutes]
- 6. Occlusion area**  
Scalar numerical variable corresponding to the geometric area related to the region without reflex hyperemia after the arterial occlusion mechanism, expressed in perfusion units (PU).  
[Time Frame: 10 minutes]
- 7. Carotid Intima Media Thickness**

Variable measured in millimeters, obtained by the maximum value of 3 measurements performed in the right common carotid artery and 3 measurements in the left common carotid artery. Performed with a portable device (General Eletric®, LogicE® model), with a high definition linear transducer.

[Time Frame: 30 minutes]

8. Femoral Intima Media Thickness

Variable measured in millimeters, obtained by the maximum value of 3 measurements made in the right femoral artery and 3 measurements in the left femoral artery. Performed with a portable device (General Eletric®, LogicE® model), with a high definition linear transducer.

[Time Frame: 30 minutes]

9. Cardiorespiratory Fitness - Maximum oxygen consumption

Numerical, continuous, expressed in liters per minute per kilogram (l/mim/kg), obtained indirectly through the 20-meter run test.

[Time Frame: 10 minutes]

10. Flexibility

variable numeric, continuous, expressed in centimeters, obtained through the sit-and-reach test.

[Time Frame: 5 minutes]

11. Abdominal resistance

numerical, continuous variable, expressed in absolute number of abdominal performed in one minute, obtained through the sit-up test.

[Time Frame: 2 minutes]

Secondary Outcome Measure:

12. nutritional status

measured weight (kilogram) and height (centimeters) for calculating body mass index, expressed in Kg/m<sup>2</sup>.

[Time Frame: 10 minutes]

13. abdominal adiposity

measurement of abdominal circumference with inelastic tape, in centimeters.

[Time Frame: 5 minutes]

14. Blood Pressure

measurement blood pressure (mmHg) through digital tensiometer OMRON.

[Time Frame: 15 minutes]

15. Lung Function - Forced Expiratory Volume in the first second

Evaluated by spirometry, with a computerized ultrasonic portable spirometer, with flow sensor, Easy One® brand, with internal Winspiro Software upgrade version 1.04 for connection to computer. The course will provide the values of Forced Expiratory Volume in the first second expressed in liters (l) and in percentage of the predicted value individually (%pred).

[Time Frame: 20 minutes]

16. Lung Function - Total Lung Capacity

Evaluated by spirometry, with a computerized ultrasonic portable spirometer, with flow sensor, Easy One® brand, with internal Winspiro Software upgrade version 1.04 for connection to computer. The course will provide the values of Total Lung Capacity expressed in liters (l) and in percentage of the predicted value individually (%pred).

[Time Frame: 20 minutes]

17. Strength of the inspiratory and expiratory muscles

Evaluated by digital manovacuometry, through a digital manovacuometer MVD300, will be obtained the measurement of respiratory maximum static pressures, maximum inspiratory pressure regarding inspiratory muscle strength and maximum expiratory pressure regarding the expiratory muscles. Both will be expressed in cmH<sub>2</sub>O.

[Time Frame: 20 minutes]

18. Fasting blood glucose

Continuous numeric variable expressed in mg/dL.

[Time Frame: 5 minutes]

19. C-reactive protein

Continuous numeric variable expressed in mg/dL.

[Time Frame: 5 minutes]

20. Total cholesterol

Continuous numeric variable expressed in mg/dL.

[Time Frame: 5 minutes]

21. High density lipoprotein (HDL) cholesterol High density lipoprotein (HDL) cholesterol

Continuous numeric variable expressed in mg/dL.

[Time Frame: 5 minutes]

22. Triglycerides

Continuous numeric variable expressed in mg/dL.

[Time Frame: 5 minutes]

23. Glycated hemoglobin A1c

Continuous numeric variable expressed in percentage (%).

[Time Frame: 5 minutes]

24. Low density lipoprotein (LDL) cholesterol

Continuous numeric variable obtained by the Friedewald formula= Cholesterol Total - (High Density Lipoprotein + Triglycerides/5), expressed in mg/dL.

[Time Frame: 5 minutes]

25. Quality of life assessment

application of validated questionnaire

[Time Frame: 20 minutes]

26. Food consumption

application of validated questionnaire

[Time Frame: 20 minutes]

## Eligibility

Minimum Age: 10 Years

Maximum Age: 16 Years

Sex: All

Gender Based:

Accepts Healthy Volunteers: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- Overweight or obese adolescent
- Students enrolled in public schools

Exclusion Criteria:

- Motor, cognitive or pulmonary limitation
- Genetic syndrome
- Pregnancy
- Use of medication that changes the lipid or glucose profile
- Not being treated for overweight

**Contacts/Locations**

Central Contact Person: Thacira DA Ramos, PhD student  
Telephone: +55(83)988405101  
Email: thaciradantas@gmail.com

Central Contact Backup: Tatianne ME Gusmão, PhD student  
Telephone: +55(83)991628472  
Email: tati\_estrela@hotmail.com

Study Officials: Carla CM Medeiros, PhD  
Study Principal Investigator  
Universidade Estadual da Paraíba

João Guilherme B Alves, PhD  
Study Director  
Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute

**Locations: Brazil**

Escola Municipal de Ensino Fundamental Governador Antônio Mariz  
Campina Grande, PB, Brazil, 58415483  
Contact: Thacira Dantas A Ramos, Doctorade 83988405101  
thaciradantas@gmail.com

Escola Municipal de Ensino Fundamental Tiradentes  
Campina Grande, PB, Brazil, 58416336  
Contact: Thacira Dantas A Ramos, Doctorade 83988405101  
thaciradantas@gmail.com

**IPDSharing**

Plan to Share IPD:

**References**

Citations:

Links:

Available IPD/Information:

## Anexo 3 – Comprovante de submissão *Microcirculation*

ScholarOne Manuscripts

03/08/20 22:14

ScholarOne Manuscripts™

Thacira Dantas Ramos

Instructions &amp; Forms

Help

# Microcirculation

[! Home](#)
[\\* Author](#)
[# Review](#)
[Corresponding Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

## Submission Confirmation

Thank you for your submission

**Submitted to** Microcirculation

**Manuscript ID** UMIC-2020-0109


**Title** Effect of physical exercise with exergame on the microcirculation of adolescents with overweight or obesity.

**Authors** Ramos, Thacira Dantas  
Medeiros, Carla  
Figueiroa, Jose  
Gusmão, Tatianne  
Carvalho, Danielle  
Guilherme, Joao

**Date Submitted** 03-Aug-2020

[Author De](#)

## Anexo 4 – Comprovante de submissão *Pediatric Cardiology*

**Pediatric Cardiology** Editorial Manager 

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW  
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY

Role: Author Username: Thacira

**Submissions Being Processed for Author Thacira Dantas Almeida Ramos, M.D.**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>	PEDC-D-20-00672	Impact of body mass index on carotid thickening in adolescents with overweight and obesity.	03 Aug 2020	03 Aug 2020	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.