

U. PORTO



**FACULDADE DE DESPORTO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória, e atividade física em adolescentes de 12 a 18 anos

César Aparecido Agostinis Sobrinho

2013

U. PORTO



**FACULDADE DE DESPORTO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória, e atividade física em adolescentes de 12 a 18 anos

Dissertação apresentada com vista à
obtenção de grau de Mestre em
Atividade Física e Saúde, ao abrigo
do Decreto-Lei n.º 74/2006 de 24 de
Março.

Orientadores:

Professora Doutora Rute Marina Roberto Santos

Professor Doutor Jorge Augusto Pinto da Silva Mota

César Aparecido Agostinis Sobrinho

Porto, Setembro de 2013

AGOSTINIS SOBRINHO C. A. (2013). *Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória e atividade física em adolescentes de 12 a 18 anos*. Porto: AGOSTINIS SOBRINHO C. A. Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

PALAVRAS-CHAVE: PROTEÍNA C-REATIVA, ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA, ADOLESCENTES.

Para minha filha
Maria Eduarda Vilan Agostinis

AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande como escrever esta tese, foi utilizar apenas poucas linhas para agradecer todos que fazem parte dessa vitória.

À Prof. Dra. Rute Santos, pela orientação, motivação e paciência ao longo dessa caminhada. Pessoa extraordinária, que me ajudou deste o primeiro momento com a escolha do tema até a conclusão final. Sem sua ajuda não seria possível finalizar este trabalho.

Ao Prof. Dr. Jorge Mota, pelo apoio e correções, me dando as primeiras direções dentro desse universo que é a Fadeup. Um exemplo de pessoa e professor a ser seguido.

À Prof. Dra. Carla Moreira, pela ajuda nas correções e desenvolvimento da tese.

Aos meus colegas do UP&DOWN, Sandra, André, Felipe, Joana, Carla, sempre dispostos e disponíveis.

Aos meus pais, Nilson Agostinis e Luzia Lemes Agostinis, pessoas de caráter exemplar com quem aprendi muito e sou o que sou devido aos valores que herdei de seus ensinamentos.

Aos meus irmãos, José Davi Agostinis e Janaina de Fátima Lemes Agostinis, grandes vencedores.

E como não falar de meus amigos do 18, e porque não dizer minha família Portenha, Toni, Renata, Morgana e Diana o meu muito obrigado pela força e todo companheirismo.

A minha namorada Milda, pessoa especial que me ajudou na formatação da tese e retoques finais..

A todos meus amigos, professores e funcionários da Fadeup. Companheiros do NEB, CIAFEL

E por último, porém não menos importante agradecer a Deus pela força e conforto espiritual em todos os momentos difíceis longe da família.

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|-----------|
| Dedicatória..... | V |
| Agradecimentos..... | VII |
| Índice Geral..... | IX |
| Índice de Tabelas..... | XI |
| Índice de Figuras..... | XII |
| Resumo..... | XIII |
| Abstract..... | XV |
| Lista de Abreviaturas e Símbolos..... | XVII |
| Capítulo 1 Introdução Geral e Estrutura da Dissertação..... | 1 |
| Introdução Geral..... | 3 |
| Estrutura da Dissertação..... | 6 |
| Referências Bibliográficas..... | 7 |
| Capítulo 2 Associação entre atividade física, aptidão cardiorrespiratória e proteína C-reativa em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática da literatura..... | 13 |
| Agostinis Sobrinho, C., Moreira, C., Oliveira, A.; Mota, J. & Santos, R., | |
| Capítulo 3 Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória e atividade física em adolescentes de 12 a 18 anos..... | 43 |
| Agostinis Sobrinho, C., Moreira, C., Oliveira, A.; Mota, J. & Santos, R., | |
| Capítulo 4 Síntese Final e Conclusões Gerais..... | 69 |

ÍNDICE DE TABELAS

Capítulo 1

Introdução Geral e Estrutura da Dissertação

| | |
|---|---|
| Tabela 1: Capítulos da dissertação e seus respectivos objetivos | 6 |
|---|---|

Capítulo 2

Artigo de Revisão

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Associações entre atividade física e PCR em crianças e adolescentes | 25 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| Tabela 2 - Associações entre Aptidão cardiorrespiratória e PCR em crianças e adolescentes | 26 |
|---|----|

Capítulo 3

Artigo de Original

| | |
|---|----|
| Tabela I – Características da população do estudo | 55 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| Tabela II - Correlações parciais de Spearman entre PCR e ACR, AF | 56 |
|--|----|

ÍNDICE DE FIGURAS

Capítulo 2

Artigo de Revisão

Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos na revisão

22

RESUMO

A atividade física na infância e adolescência desempenha um importante papel na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) na vida adulta. A associação entre atividade física e/ou aptidão cardiorrespiratória (ACR) com a proteína C-reativa (PCR), está relativamente bem reportada em adultos, no entanto, na infância e adolescência esse conhecimento é menor.

O presente estudo faz uso do modelo Escandinavo de tese, apresentando dois artigos; (1): *Associação entre atividade física, aptidão cardiorrespiratória e proteína C-reativa em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática da literatura*; com o objetivo de apresentar uma revisão referente ao conhecimento existente no que se refere às associações entre a AF, ACR e a PCR em crianças e adolescentes; (2): Proteína C-reativa, atividade física e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes de 12 aos 18 anos; com objetivo de caracterizar e verificar as associações entre AF e ACR com as concentrações de PCR em adolescentes portugueses.

Depois de buscas nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Ebsco*, 19 estudos foram considerados elegíveis para a revisão sistemática (artigo 1), segundo critérios pré-estabelecidos. No estudo transversal (artigo 2), fizeram parte da amostra 386 adolescentes de 12 a 18 anos de idade da região norte de Portugal. AF foi avaliada com acelerômetros e a ACR através do teste Vai-e-vem. A PCR foi obtida por análise sanguínea arterial, a atividade física foi aferida por acelerometria e a ACR através do teste de vai vem 20m da bateria de testes FITNESSGRAM.

Para o estudo de revisão, a PCR mostrou melhores resultados associativos para a variável ACR e menor para a AF. Existe, porém, uma elevada diversidade e limitações metodológicas entre os estudos analisados. Para o estudo transversal foram encontradas associações entre PCR e ACR no género feminino (-0,31, $p < 0.001$) e masculino (-0,16, $p < 0.05$), no entanto, independente de IMC somente no género feminino (-0.21, $p < 0,001$). Não foram encontradas associações significativas entre PCR e AF. Desta forma observamos que aparentemente a PCR se associa de forma negativa com a ACR, mas de forma diferenciada em função do género, sendo que no feminino parece menos dependente do IMC

PALAVRAS-CHAVE: PROTEÍNA C-REATIVA, ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA, ADOLESCENTES.

ABSTRACT

Physical activity (PA) in childhood and adolescence plays an important role in the prevention of cardiovascular disease (CVD) in adulthood. The association between physical activity and / or cardiorespiratory fitness (CRF) with C-reactive protein (CRP), is relatively well reported in adults, however, in childhood and adolescence that knowledge is still lower.

This study makes use of the Scandinavian model of thesis, presenting two papers, (1): Association between physical activity, cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in children and adolescents: A systematic literature review, with the aim of presenting a review covering existing knowledge regarding associations between PA, CRF and CRP in children and adolescents (2): C-Reactive Protein, physical activity and cardiorespiratory fitness in adolescents of 12 to 18 years old, which aimed to characterize and verify the associations between PA and CRF with CRP concentrations in Portuguese adolescents.

After searching in Pubmed, Scopus and Ebsco, 19 studies were eligible for the systematic review (Article 1), according to pre-established criteria. The cross-sectional study (Article 2), comprised 386 adolescents 12-18 years old from Northern Portugal. The Blood samples were taken after an overnight fast and measured for hsCRP, physical activity was measured by accelerometry and CRF was measured by the 20-m-shuttle-run-test from the Fitnessgram Battery Tests.

In the review study, the PCR showed better association with CRF and lower with PA. There is, however, a high diversity and methodological limitations among the studies analyzed. In the cross-sectional study associations were found between CRP and CRF in females (-0.31, $p < 0.001$) and male (-0.16, $p < 0.05$), however, independent of BMI only in females (-0.21, $p < 0.001$). No significant associations were found between CRP and PA. Thus it was observed that apparently CRP is associated negatively with the CRF, but differently according to gender, and in the female seems less dependent on BMI.

Keywords: C-REACTIVE PROTEIN, PHYSICAL ACTIVITY, CARDIORRESPIRATORY FITNESS, ADOLESCENTS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACR – Aptidão Cardiorrespiratória.

AF – Atividade Física.

AFM – Atividade Física Moderada

AFV – Atividade Física Vigorosa

AFMVMV – Atividade Física Moderada, Vigorosa e Muito Vigorosa

BMI – Body Mass Index

CHASE – Child Heart and Health Study in England

CRF – Cardiorespiratory Fitness

CRP – C-reactive Protein

hs-CRP – High-sensitivity C-reactive Protein

CVD – Cardiovascular Disease

DCV – Doenças Cardiovasculares.

DP – Desvio Padrão.

EUA – Estados Unidos da América

HEI – Healthy Eating Index

HELENA – Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence

IL-6 – Interleucina 6

LOG – Logaritmo

IMC – Índice de Massa Corporal.

IPAQ-A – International Physical Activity Questionnaire for Adolescents

LDL-C – Low-Density-Lipoprotein Cholesterol

PA – physical activity

PCR – Proteína C-reativa

TNF- α – Tumor Necrosis Factor- alfa

3D PAR – 3-day physical activity recall

♀– indivíduos do sexo feminino

♂– indivíduos do sexo masculino

Capítulo 1

Introdução Geral e Estrutura da Dissertação

INTRODUÇÃO GERAL

Na primeira metade do século XX assistiu-se a uma epidemia crescente de doenças cardiovasculares (DCV). Com o advento do capitalismo e a revolução industrial, o sistema económico moderno passou a exigir uma menor mobilidade física do ser humano, proporcionando maior conforto e qualidade de vida. No entanto, estas alterações também acabaram por provocar modificações nos hábitos alimentares e comportamentais, contribuindo consequentemente com o desenvolvimento de doenças hipocinéticas, obesidade, e em especial o aumento de DCV (Gersh et al., 2010).

Em geral, as manifestações clínicas das DCV, como infarto do miocárdio, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral, não se manifestam em idades pediátricas. No entanto, evidências científicas indicam que o processo aterosclerótico começa a desenvolver-se na infância. Estrias de gordura, precursoras da placa de ateroma, aparecem na camada íntima da aorta já aos três anos de idade e nas artérias coronárias durante a adolescência (Daniels et al., 2009; Epstein & Ross, 1999; Santos et al., 2008).

A aterosclerose é uma doença oriunda da disfunção endotelial e de inflamação. Os mecanismos inflamatórios desempenham um papel central na mediação de todas as fases da aterosclerose, desde o recrutamento inicial de leucócitos circulantes para a parede arterial até a eventual ruptura da placa de ateroma (Blake & Ridker, 2001).

A inflamação tem sido entendida como um mecanismo patogénico chave na iniciação e progressão de DCV (Libby et al., 2009). Nos últimos anos grande atenção vem sendo dada aos marcadores inflamatórios, devido ao seu forte poder associativo com a predição de risco de DCV (Pearson et al., 2003)

Fatores de risco emergentes têm sido sugeridos como potenciais marcadores para melhorar a classificação de risco de DCV. Vários desses novos biomarcadores têm gerado grande interesse na comunidade científica, uma vez

que podem fornecer meios adicionais para melhorar avaliação de risco de DCV. Alguns desses biomarcadores mais amplamente investigados incluem a proteína C-reativa (PCR), adiponectina, homocisteína, inibidor de ativador de plasminogénio-1 (PAI-1), interleucina-6 (IL-6) e o fibrinogénio (Fg) (Buchan et al., 2012). Destes, a PCR tem tido um lugar de destaque no meio científico, deixando de ser apenas um marcador inespecífico de doenças reconhecidamente de natureza inflamatória, como infeções e doenças reumáticas (Gomes, 2002), e emergindo como um preditor independente de Risco de DCV (Bassuk et al., 2004; Collaboration, 2010; Ridker et al., 2001; Rifai & Ridker, 2001), maior até que o colesterol LDL (Ridker et al., 2002)

A PCR é a principal proteína de fase aguda, um marcador extremamente sensível de inflamação e infecção, é segregada pelo fígado e regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, o TNF- α e a IL-1. Atua induzindo a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, e desempenha um papel direto na promoção do componente inflamatório da aterosclerose (Pasceri et al., 2000). A PCR tem demonstrado ser útil não apenas como preditor de DVC em adultos, mas também na detecção de risco cardiovascular em crianças e adolescentes (Herder et al., 2007). Recentes investigações nesta faixa etária também demonstraram associações significativas entre a PCR e desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (Herder et al., 2007), alterações arteriais precoce em indivíduos saudáveis (Jarvisalo et al., 2002) e adiposidade corporal (Cook et al., 2000; Steene-Johannessen et al., 2013).

Desta forma, a investigação tem tentado perceber as inter-relações dos níveis de concentração de PCR, com outros indicadores do estilo de vida. Evidências científicas têm demonstrado que altos níveis de aptidão cardiorrespiratória (ACR) (Blair et al., 1996; Kodama et al., 2009) e de atividade física (AF) (Organization, 2010; Pate et al., 1995), estão associados com a redução de futuros eventos cardíacos. Outros estudos demonstram que a falta de AF na infância é um importante fator de risco para DCV na vida adulta. (Andersen et al., 2011; Blair & Brodney, 1999; Organization, 2010). Bem como uma baixa ACR, está independentemente associada com fatores de risco para

DVC e elevados níveis de adiposidade. (Lobelo & Ruiz, 2007; Ortega et al., 2007)

Recentes observações demonstram que a AF (Hamer et al., 2012; Pitsavos et al., 2003) e ACR (Albert et al., 2004) estão inversamente associadas com níveis de PCR em adultos. Fortes evidências suportam que AF e ACR têm propriedades anti-inflamatórias e reportam relações e influências nos níveis de PCR nesta faixa etária (Bergstrom et al., 2012; Majka et al., 2009; Plaisance & Grandjean, 2006; Rommel et al., 2013). No entanto, o conhecimento nesta área é menor no que diz respeito a estas inter-relações na infância e adolescência (Santos et al., 2008; Stolzman & Bement, 2012). Recentes investigações começaram a observar as associações entre AF, ACR e PCR, no entanto existem inconsistências nos resultados destes nesta faixa etária (Thomas & Williams, 2008).

Desta forma, sabendo que DVC podem ter sua gênese na infância e adolescência, parece plausível que seus fatores de riscos sejam amplamente investigados nesse período da vida. Assim, com a emergente necessidade de entender o papel dos marcadores inflamatórios e principalmente a magnitude do fator AF e ACR nos níveis de PCR em adolescentes, foram delineados os seguintes objetivos para o presente estudo:

- (1): Apresentar uma revisão sistemática da literatura no que concerne a associações do nível de AF e ACR com níveis de concentração de PCR em crianças e adolescentes.
- (2): Caracterizar a população do estudo no que concerne aos níveis de PCR, AF e ACR.
- (3): Verificar possíveis associações entre AF e ACR com as concentrações de PCR.

ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação foi desenvolvida no “Modelo Escandinavo”, de acordo com o caderno *normas e orientações para a redacção e apresentação de dissertações e relatórios* da Fadeup, JUNHO DE 2009 (3ª Edição).

A tese está dividida em quatro capítulos, cuja estrutura está representada na tabela 1. Os capítulos 2 e 3 compreendem os artigos que foram redigidos e serão submetidos em revistas científicas.

As referências bibliográficas são apresentadas no final de cada capítulo. Sendo no final da dissertação apresentadas todas as referências bibliográficas citadas na tese.

Tabela 2. Capítulos da dissertação e seus respectivos objetivos

| | |
|-------------------|--|
| Capítulo 1 | Apresenta a introdução geral, a pertinência e os objetivos do estudo. |
| Capítulo 2 | Associação entre atividade física, aptidão cardiorrespiratória e proteína C-reativa em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática da literatura. Apresentar uma revisão referente ao conhecimento existente no que se refere às associações entre a AF, ACR e a PCR em crianças e adolescentes. Agostinis Sobrinho, C., Moreira, C., Oliveira, A.; Mota, J. & Santos, R., |
| Capítulo 3 | Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória e atividade física em adolescentes de 12 a 18 anos Investigar os níveis de concentração de PCR e identificar possíveis associações entre PCR com AF medida objectivamente e ACR em adolescentes. Agostinis Sobrinho, C., Moreira, C., Oliveira, A.; Mota, J. & Santos, R., |
| Capítulo 4 | Apresenta a síntese final, conclusões gerais e Referencias Bibliograficas da dissertação. |

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert, M. A., Glynn, R. J., & Ridker, P. M. (2004). Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *The American journal of cardiology*, 93(2), 221-225.
- Andersen, L. B., Riddoch, C., Kriemler, S., & Hills, A. P. (2011). Physical activity and cardiovascular risk factors in children. In *Br J Sports Med* (Vol. 45, pp. 871-876). England.
- Bassuk, S. S., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2004). High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Current Problems in Cardiology*, 29(8), 439-493.
- Bergstrom, G., Behre, C. J., & Schmidt, C. (2012). Moderate intensities of leisure-time physical activity are associated with lower levels of high-sensitivity C-reactive protein in healthy middle-aged men. In *Angiology* (Vol. 63, pp. 412-415). United States.
- Blair, S. N., & Brodney, S. (1999). Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise*, 31, 646-662.
- Blair, S. N., Kampert, J. B., Kohl III, H. W., Barlow, C. E., Macera, C. A., Paffenbarger Jr, R. S., & Gibbons, L. W. (1996). Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 276(3), 205-210.
- Blake, G. J., & Ridker, P. M. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation research*, 89(9), 763-771.
- Brug, J. (2007). The European charter for counteracting obesity: A late but important step towards action. Observations on the WHO-Europe ministerial conference, Istanbul, November 15-17, 2006. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 4.

- Buchan, D. S., Thomas, N. E., & Baker, J. S. (2012). Novel risk factors of cardiovascular disease and their associations between obesity, physical activity and physical fitness. *Journal of Public Health Research, 1*(1), e11.
- Collaboration, T. E. R. F. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet, 375*(9709), 132-140.
- Cook, D. G., Mendall, M. A., Whincup, P. H., Carey, I. M., Ballam, L., Morris, J. E., Miller, G. J., & Strachan, D. P. (2000). C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. In *Atherosclerosis* (Vol. 149, pp. 139-150). Ireland.
- Daniels, S. R., Jacobson, M. S., McCrindle, B. W., Eckel, R. H., & Sanner, B. M. H. (2009). American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Executive Summary. *Circulation, 119*(15), 2114-2123.
- Epstein, F. H., & Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine, 340*(2), 115-126.
- Gersh, B. J., Sliwa, K., Mayosi, B. M., & Yusuf, S. (2010). Novel therapeutic concepts: The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: Global implications. *European Heart Journal, 31*(6), 642-648.
- Gomes, M. C. (2002). Proteína C Reactiva: Um Novo Marcador «Dourado» de Risco Cardiovascular [95]. *Rev Port Cardiol, 21*(11), 1329-1346.
- Hamer, M., Sabia, S., Batty, G. D., Shipley, M. J., Tabak, A. G., Singh-Manoux, A., & Kivimaki, M. (2012). Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study. In *Circulation* (Vol. 126, pp. 928-933). United States.
- Herder, C., Schneitler, S., Rathmann, W., Haastert, B., Schneitler, H., Winkler, H., Bredahl, R., Hahnloser, E., & Martin, S. (2007). Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. In *J Clin Endocrinol Metab* (Vol. 92, pp. 4569-4574). United States.

- Jarvisalo, M. J., Harmoinen, A., Hakanen, M., Paakkunainen, U., Viikari, J., Hartiala, J., Lehtimäki, T., Simell, O., & Raitakari, O. T. (2002). Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(8), 1323-1328.
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., & Ohashi, Y. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 301(19), 2024-2035.
- Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. In *J Am Coll Cardiol* (Vol. 54, pp. 2129-2138). United States.
- Lobelo, F., & Ruiz, J. R. (2007). Cardiorespiratory fitness as criterion validity for health-based metabolic syndrome definition in adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(5), 471.
- Majka, D. S., Chang, R. W., Vu, T. H., Palmas, W., Geffken, D. F., Ouyang, P., Ni, H., & Liu, K. (2009). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein: the multi-ethnic study of atherosclerosis. In *Am J Prev Med* (Vol. 36, pp. 56-62). Netherlands.
- Organization, W. H. (2008). 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. *Geneva: World Health Organization*, 42.
- Organization, W. H. (2010). Global recommendations on physical activity for health. *Geneva: World Health Organization*, 8-10.
- Ortega, F., Ruiz, J., Castillo, M., & Sjörström, M. (2007). Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *International Journal of Obesity*, 32(1), 1-11.
- Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102(18), 2165-2168.

- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., & King, A. C. (1995). Physical activity and public health. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 273(5), 402-407.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., & Myers, G. L. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 107(3), 499-511.
- Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Skoumas, J., Zeimbekis, A., Kokkinos, P., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. K. (2003). Association of leisure-time physical activity on inflammation markers (C-reactive protein, white cell blood count, serum amyloid A, and fibrinogen) in healthy subjects (from the ATTICA study). *American Journal of Cardiology*, 91(3), 368-370.
- Plaisance, E. P., & Grandjean, P. W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. In *Sports Med* (Vol. 36, pp. 443-458). New Zealand.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., & Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. In *N Engl J Med* (Vol. 347, pp. 1557-1565). United States.
- Ridker, P. M., Stampfer, M. J., & Rifai, N. (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. In *JAMA* (Vol. 285, pp. 2481-2485). United States.
- Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*, 47(3), 403-411.

- Rommel, J., Simpson, R., Mounsey, J. P., Chung, E., Schwartz, J., Pursell, I., & Gehi, A. (2013). Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *111*(2), 208-212.
- Santos, M. G., Pegoraro, M., Sandrini, F., & Macuco, E. C. (2008). Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. In *Arq Bras Cardiol* (Vol. 90, pp. 276-283). Brazil.
- Steene-Johannessen, J., Kolle, E., Andersen, L. B., & Anderssen, S. A. (2013). Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children. *Med Sci Sports Exerc*, *45*(4), 714-721.
- Stolzman, S., & Bement, M. H. (2012). Inflammatory Markers in Pediatric Obesity: Health and Physical Activity Implications. *Infant, Child, and Adolescent Nutrition*, *4*(5), 297-302.
- Thomas, N. E., & Williams, D. R. R. (2008). Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people: Review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, *18*(5), 543-556.
- Van Gaal, L. F., Mertens, I. L., & De Block, C. E. (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. In *Nature* (Vol. 444, pp. 875-880). England.

Capítulo 2

Artigo de Revisão

Associação entre atividade física, aptidão cardiorrespiratória e proteína C-reativa em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática da literatura.

Associação entre atividade física, aptidão cardiorrespiratória e proteína C-reativa em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática da literatura.

Agostinis Sobrinho, C.¹, Moreira, C.¹, Oliveira, A.¹, Mota, J.¹ & Santos, R.^{1,2}

1 - Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer, Faculdade de Desporto, Universidade do Porto. Portugal.

2 – Instituto Superior da Maia (CIDAF)

Endereço do Autor:

César Aparecido Agostinis Sobrinho

Ciafel - Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer

Faculdade de Desporto

Universidade do Porto

Rua Dr. Plácido Costa, 91

4200 - 450 Porto

Tel. 00351 225 074 786 Fax: 00351 225500689

Email: cesaragostinis@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Proteína C-reativa (CRP), é uma proteína de fase aguda que está associada com a inflamação sistêmica. Muitos estudos têm demonstrado que os níveis de PCR estão relacionados com eventos cardiovasculares em adultos e que estes estão associados com a aptidão cardiorrespiratória (ACR) e a atividade física (AF). Isto está bem descrito em adultos, porém, em crianças e adolescentes esse conhecimento é escasso. Deste modo esta revisão procura descrever o conhecimento existente no que se refere às associações entre a AF, ACR e a PCR em crianças e adolescentes.

Métodos: Efetuou-se uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scopus e Ebsco com as seguintes palavras-chaves: “c-reactive protein”, “inflammatory markers” “physical activity”, “cardiorespiratory fitness”, “children”, “adolescents” e possíveis combinações. Esta seleção foi feita entre os meses de novembro de 2012 e fevereiro de 2013.

Resultados: No total foram encontrados 180 estudos, entre os quais 19 foram considerados elegíveis. A PCR mostrou melhores resultados associativos para a variável ACR e menor para a AF. Existe, porém, uma elevada diversidade metodológica entre os estudos analisados.

Considerações finais: Devido à emergente necessidade de entender o papel AF e ACR nos níveis de PCR em crianças e adolescentes, e a falta de consenso no que diz respeito à magnitude e o papel da AF e a ACR nos níveis de concentração da PCR, estudos de intervencionais e estudos epidemiológicos longitudinais de elevada qualidade são necessários, bem como entender níveis de volume e intensidade da AF diária para redução ou manutenção dos níveis adequados de PCR.

Palavras-chave: Proteína C-reativa, Atividade física, Aptidão cardiorrespiratória, crianças, adolescentes.

Introdução

Com a industrialização e o advento do capitalismo, o estilo de vida da sociedade moderna passou por uma grande mudança resultante de várias alterações na vida econômica, social, cultural e científica. Apesar de estas mudanças contribuírem para uma melhor qualidade de vida e longevidade, elas também têm contribuído, para o desenvolvimento de doenças crônico-degenerativas, em especial o aumento de doenças cardiovasculares (DCV) (Gersh et al., 2010).

Apesar dos notáveis avanços na promoção da saúde cardiovascular ao longo das últimas décadas, as DCV são as principais causas de morte no mundo (Ford et al., 2009). A Aterosclerose é a causa da maioria das DCV, e embora não se torne clinicamente aparente até a idade adulta, os estudos epidemiológicos e dados de autópsia têm demonstrado que o processo aterosclerótico é um processo inflamatório caracterizado por alterações funcionais e morfológicas no coração e vasos sanguíneos que começa na infância e progride silenciosamente durante décadas (Berenson et al., 2006; Daniels et al., 2009; Epstein & Ross, 1999; Rifai & Ridker, 2001). Assim, os mecanismos inflamatórios desempenham um papel central na mediação de todas as fases da aterosclerose, desde o recrutamento inicial de leucócitos circulantes para a parede arterial até à eventual ruptura da placa de ateroma. Desta forma, investigações mais recentes centram-se em saber se os níveis plasmáticos circulantes dos marcadores inflamatórios vasculares podem ajudar a identificar futuros eventos cardiovasculares. (Blake & Ridker, 2001; Libby & Simon, 2001)

São muitos os fatores de risco emergentes que têm sido sugeridos como potenciais marcadores para melhorar a classificação de risco de DCV. Vários desses novos biomarcadores têm gerado grande interesse na comunidade científica, uma vez que podem fornecer meios adicionais para melhorar avaliação de risco de DCV. Alguns desses biomarcadores mais amplamente investigados incluem proteína C-reativa (PCR), adiponectina, homocisteína,

inibidor de ativador de plasminogénio-1 (PAI-1), interleucina-6 (IL-6) e o fibrinogénio (Fg) (Duncan et al., 2012). No entanto dentro destes biomarcadores, a PCR vem emergindo nos últimos anos como um preditor independente de DCV (Bassuk et al., 2004; Ridker et al., 2001; Rifai & Ridker, 2001) e aparece como um potente marcador associado à doença coronária, acidente vascular cerebral isquémico, mortalidade por DCV e até mesmo à mortalidade não vascular, como vários tipos de cancro e doenças pulmonares (Collaboration, 2010; Kaptoge et al., 2010; Li & Fang, 2004).

A obesidade é um dos maiores fatores contribuintes para o desenvolvimento de DCV (Blair & Brodney, 1999; Popkin & Doak, 2009), e considerada uma epidemia mundial (James et al., 2001). Sabe-se também que existe uma tendência do sobrepeso e a obesidade infantil seguir até a idade adulta (Kelishadi, 2007). Nos últimos anos estudos demonstraram que a adiposidade corporal tem efeitos determinantes nas concentrações de PCR em crianças e adolescentes (Cook et al., 2000; Martinez-Gomez et al., 2010; Park et al., 2005),

Desta forma com a crescente mortalidade causada por DCV na última década, cada vez mais se tem dado atenção à importância da atividade física (AF) e aptidão cardiorrespiratória (ACR) como factores preventivos de doenças crónicas degenerativas, nomeadamente as DCV e conseqüentemente a redução da morbidade e mortalidade (Kodama et al., 2009; Lee et al., 2011). Claramente a AF e a ACR, são pilares para o desempenho escolar, produtividade no trabalho e para manutenção da saúde geral e da cardiovascular em particular (Franklin & McCullough, 2009), e a falta de AF na infância é um importante fator de risco para DCV na vida adulta (Blair & Brodney, 1999; Organization, 2010). Bem como uma baixa ACR, está independentemente associada com fatores de risco para DVC e alto índice de adiposidade corporal. (Lobelo & Ruiz, 2007; Ortega et al., 2007). Recentes estudos demonstram que AF (Hamer et al., 2012; Pitsavos et al., 2003) e ACR (Albert et al., 2004) estão inversamente associadas com níveis de PCR em adultos.

Vários são os estudos que suportam que AF e ACR têm propriedades anti-inflamatórias e reportam relações e influências nos níveis de PCR em adultos (Bergstrom et al., 2012; Majka et al., 2009; Plaisance & Grandjean, 2006; Rommel et al., 2013), porém o conhecimento nesta área é menor no que se diz respeito a estas inter-relações na infância e adolescência (Stolzman & Bement, 2012). Alguns artigos mais recentes começaram a analisar as associações entre AF, ACR e PCR, porém existem inconsistências nos resultados destes nesta faixa etária (Thomas & Williams, 2008).

Devido à emergente necessidade de entender o papel dos marcadores inflamatórios e principalmente a magnitude do fator AF e ACR nos níveis de PCR em crianças e adolescentes, o objetivo deste estudo é apresentar uma revisão sistemática da literatura, com os estudos que referenciam as associações entre a AF e a ACR com a PCR em crianças e adolescentes.

Métodos

Os artigos selecionados para esta revisão sistemática foram pesquisados através das bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Ebsco* (figura 1). Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: “c-reactive protein”, “inflammatory markers” “physical activity”, “cardiorespiratory fitness”, “children”, “adolescents” e possíveis combinações. Esta seleção foi feita em fevereiro de 2013. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) – artigos escritos em língua inglesa ou portuguesa, nacionais e internacionais que reportassem a associação entre AF, ACR com PCR, e 2)- artigos publicados entre janeiro de 2007 a janeiro de 2013.

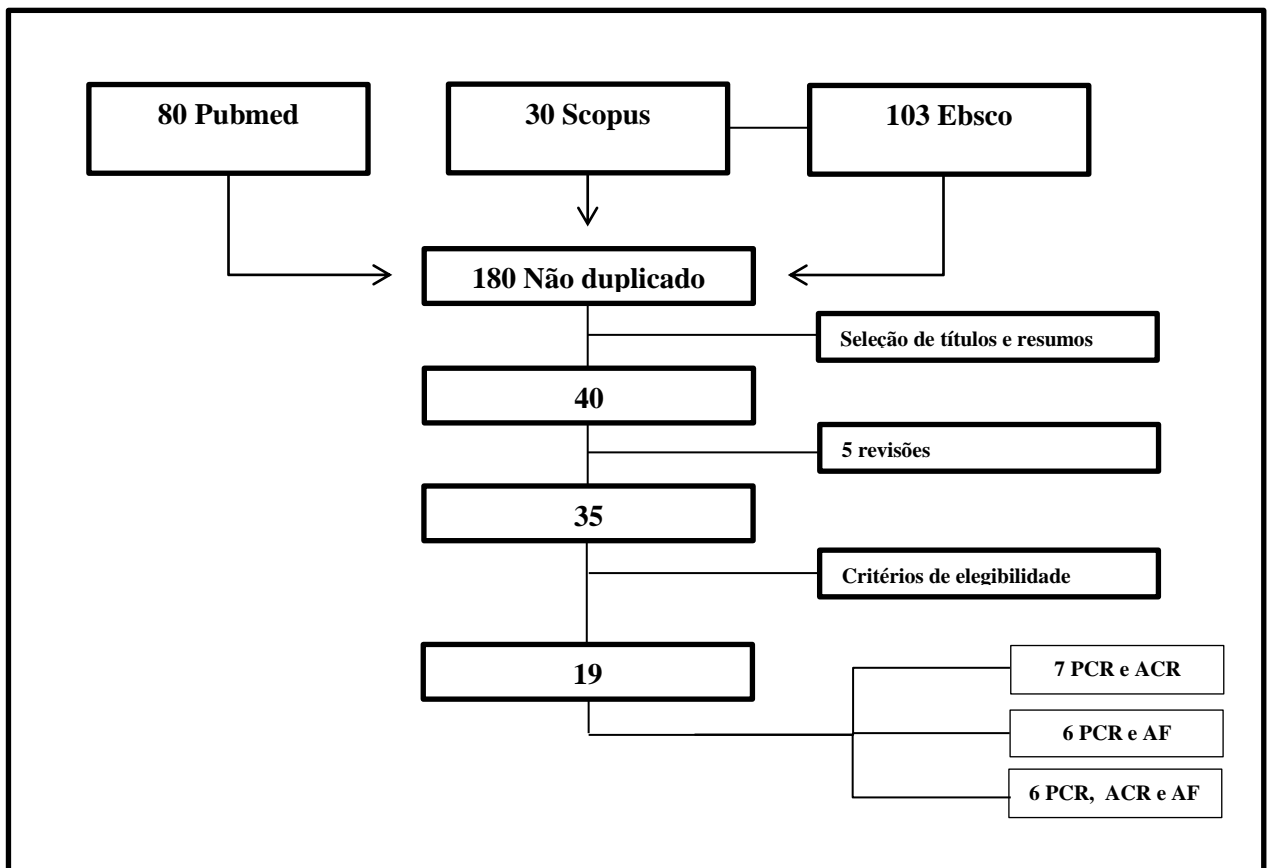


Figura 1: Fluxograma dos estudos incluídos na revisão

Foram identificadas, inicialmente, 180 publicações não duplicadas potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Após avaliação dos resumos, os artigos que cumpriam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra resultado num total de 19 estudos elegíveis.

Resultados

Dos dezanove estudos elegíveis na presente revisão sistemática sete analisaram a associação entre AF e a PCR, seis analisaram a associação entre ACR e a PCR, e outros seis tinham presente as três variáveis no mesmo estudo AF, ACR e PCR. A grande maioria dos artigos utilizaram modelos de

estudos transversais, e apenas dois estudos longitudinais.

Dos estudos que observaram associação entre AF e a PCR (tabela 1), encontramos quatro estudos de Inglaterra (Metcalf et al., 2007; Metcalf et al., 2009; Owen et al., 2010; Thomas et al., 2008), três dos Estados Unidos (Hayes et al., 2013; Ischander et al., 2007; Loprinzi et al., 2011), um da Suécia (Ruiz et al., 2007), um do Irão (Sadeghipour et al., 2010), um da África do Sul (Harmse & Kruger, 2010), um da Islândia (Parrett et al., 2010), um da Espanha (Martinez-Gomez et al., 2010), e um estudo envolvendo 10 países da Europa (Martinez-Gomez et al., 2012) (Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Grécia, Espanha, Suécia, Hungria e Itália).

No que se refere ao desenho do trabalho para as variáveis AF e PCR, 11 estudos são transversais e um longitudinal. A composição das amostras variou quanto ao género, 10 estudos são com crianças e adolescentes dos géneros feminino e masculino, um apenas com o género feminino e um com o género masculino, com dimensão compreendida entre 44 (Sadeghipour et al., 2010) e 2049 sujeitos (Owen et al., 2010) com idades entre 5 e 18 anos.

Para avaliação dos níveis de AF foram utilizados diversos instrumentos: questionários, acelerómetros e pedómetros. Cinco estudos utilizaram acelerómetros (Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012; Metcalf et al., 2007; Metcalf et al., 2009; Owen et al., 2010; Ruiz et al., 2007), um deles utilizou pedómetros (Parrett et al., 2010), cinco utilizaram questionários (Harmse & Kruger, 2010; Hayes et al., 2013; Ischander et al., 2007; Sadeghipour et al., 2010; Thomas et al., 2008), e um estudo utilizou simultaneamente questionários e acelerómetros (Martinez-Gomez et al., 2012).

Relativamente às associações entre AF e PCR, observamos na tabela 1, que em oito estudos não houve qualquer tipo de associação significativa (Hayes et al., 2013; Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012; Metcalf et al., 2007; Metcalf et al., 2009; Ruiz et al., 2007; Sadeghipour et al., 2010; Thomas et al., 2008), um estudo os autores relatam os resultados como inconclusivos (Ischander et al., 2007) e três estudos demonstram associações

estatisticamente significativas (Harmse & Kruger, 2010; Owen et al., 2010; Parrett et al., 2010).

Os estudos que avaliaram a relação entre ACR e PCR (tabela 2), três deles são oriundos da Espanha (Llorente-Cantarero et al., 2012; Martinez-Gomez et al., 2010; Ruiz et al., 2008), um da Suécia (Ruiz et al., 2007), um de Inglaterra (Thomas et al., 2008), um da Islândia (Parrett et al., 2010), um da África do Sul (Harmse & Kruger, 2010), um do Irão (Sadeghipour et al., 2010), um da Dinamarca (Andersen et al., 2010), um dos Estados Unidos (Kwon et al., 2010), um da Suíça (Puder et al., 2011), um da Grécia (Christodoulos et al., 2012) e um grande estudo englobando amostras de oito países Europeus (Martinez-Gomez et al., 2012).

A dimensão amostral variou entre 44 (Sadeghipour et al., 2010) e 3202 (Kwon et al., 2010) sujeitos, com crianças e adolescentes dos géneros masculino e feminino, e um estudo somente com jovens do género masculino (Sadeghipour et al., 2010). Relativamente à faixa etária dos sujeitos, houve uma variação entre os 5 e os 19 anos de idade.

Como instrumento de avaliação da ACR, nove artigos utilizaram o teste de vai e vem (*shuttle-run test 20m*) (Christodoulos et al., 2012; Harmse & Kruger, 2010; Llorente-Cantarero et al., 2012; Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012; Puder et al., 2011; Ruiz et al., 2008; Sadeghipour et al., 2010; Thomas et al., 2008), um estudo utilizou um teste máximo em ciclo ergómetro com formula de Hansen para cálculo do Vo_{2max} (Ruiz et al., 2007), dois estudos, teste máximo em tapete rolante (Andersen et al., 2010; Parrett et al., 2010) e um estudo utilizou teste submáximo em tapete rolante (Kwon et al., 2010). No que se refere às associações significativas entre ACR e PCR, em onze estudos foram encontradas associações, e apenas em dois estudos não se encontraram qualquer tipo de associação (Ruiz et al., 2008; Thomas et al., 2008).

Tabela 1. Associações entre atividade física e PCR em crianças e adolescentes

| Autores/País/Desenho | Amostra | Medida/instrumentos | Variáveis de ajuste | Resultados |
|--|--|---|--|---|
| (Ruiz et al., 2007) Transversal Suécia | 142 crianças, (74 ♂ 68 ♀) com 9-10 anos de idade | Acelerômetros 4 dias Actigraph | Gênero, idade, estágio maturacional | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Ischander et al., 2007) Transversal EUA | 74 ♀ adolescentes, 15,5 anos | Questionários (3D PAR) | Adiposidade | Resultados inconclusivos Para Log ₁₀ PCR (p=0.03). PCR usando o teste de Wilcoxon Rank-sum (p=0.08) |
| (Thomas et al., 2008) Transversal Inglaterra | 164 crianças, (75 ♂ e 89 ♀); com 12.9 anos de idade | Questionários (Northern Ireland Health and Fitness Survey) | Não reporta ajustes | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Metcalf et al., 2009) Longitudinal Inglaterra | 213 crianças (170 ♂ e 137 ♀) Seguidos dos 5 até 8 anos de idade | Acelerômetros 7 dias Actigraph | Modelo 1: idade, sazonalidade, variação entre Actigraph. Modelo 2: Dieta, Adiposidade, gênero, AF | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Owen et al., 2010) Transversal Inglaterra | 2,049 crianças (979 ♂ e 1,070 ♀) com 9-10 anos de idade | Acelerômetros 7 dias ActiGraph | Gênero, idade em quartis, etnia soma de dobras cutâneas | Forte associação entre AF total e PCR |
| (Sadeghipour et al., 2010) Transversal Irão | 44 ♂ com 10 anos de idade | Questionários (7 days recall questionnaire) | Não reporta ajustes | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Harmse & Kruger, 2010) Transversal África do Sul | 176 Adolescentes (106 ♀ e 70 ♂) de 13 a 18 anos | Questionários (PDPAR) | Não reporta ajustes | Associação significativa entre PCR e AF em jovens do gênero feminino |
| (Parrett et al., 2010) Transversal Islândia | 45 crianças, (26 ♂, 19 ♀) com 9.4 anos | Pedômetros 4 dias Accusplit AE120XL | Gênero e estágio maturacional | AF inversamente associada a PCR (r = - 0.49 p>0.05) |
| (Martinez-Gomez et al., 2010) Transversal Espanha | 192 Adolescentes 13-17 anos | Acelerômetros 7 dias ActiGraph | Gênero, idade e estágio maturacional | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Loprinzi et al., 2011) Transversal EUA | 1643 jovens 6-17 anos (♂52.81%, ♀47.19%) | Acelerômetros 7 dias ActiGraph | Gênero, idade, Etnia, IMC categórico (Acima do peso, não acima do peso) | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Martinez-Gomez et al., 2012) Transversal Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Espanha e Suíça | 1045 Adolescentes, (476 ♂ e 549 ♀) entre 12.5 e 17.5 anos | Acelerômetros 7 dias ActiGraph Questionários (IPAQ-A) | Gênero, idade, cidade, IMC | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Hayes et al., 2013) Transversal EUA | 174 crianças (71 ♂, 103 ♀) entre 9 e 12 anos | Questionários (Behavior Survey) | Gênero, idade, índice de alimentação saudável, (HEI), Altura | Sem associação estatisticamente significativa |

Abreviaturas: AF: atividade física; ♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino; IMC: índice de massa corporal; PCR: Proteína C-reativa; 3D PAR: 3-d physical activity recall; PDPAR: Previous day physical activity recall; IPAQ-A: International Physical Activity Questionnaire for Adolescents

Tabela 2. Associações entre Aptidão cardiorrespiratória e PCR em crianças e adolescentes

| Estudo | Amostra | Medida/instrumentos | Variáveis de ajuste | Resultados |
|--|---|---|---|--|
| (Ruiz et al., 2007) Transversal Suécia | 142 crianças, (74 ♂ e 68 ♀) de 9 – 10 anos de idade | Teste máximo em ciclo ergómetro | Gênero, idade, estágio maturacional | PCR Associação negativa com ACR $\beta = -0.254$ $P < 0,05$ |
| (Thomas et al., 2008) Transversal Inglaterra | 164 crianças, (75 ♂ e 89 ♀); com 12.9 anos de idade | Vai e vem (20 mts) | Não reporta ajustes | ACR não esta relacionada com PCR (♂ $r = -0.21$ $p = 0.108$, ♀ $r = 0.06$ $p = 0.642$) |
| (Ruiz et al., 2008) Transversal Espanha | 416 adolescentes (230 ♂ e 186 ♀) com idade de 13-18,5 anos. | Vai e vem (20 mts) | Gênero, estágio maturacional IMC, adiposidade, estatus socioeconômico | Sem associação estatisticamente significativa |
| (Parrett et al., 2010) Transversal Islândia | 45 crianças, (26 ♂ e 19 ♀) com media de idade de 9.4 anos. | Teste máximo em Tapete rolante (True One 2400 metabolic cart) | estágio Maturacional | ACR inversamente associada com PCR ($r = -0.37$ $p < 0.05$) |
| (Martinez-Gomez et al., 2010) Transversal Espanha | 192 jovens (98♂ e 94♀) de 13-17 anos | Vai e vem (20 mts) | Gênero, idade e estágio maturacional | ACR inversamente e positivamente associado com PCR (0.148 $p < 0.05$) |
| (Sadeghipour et al., 2010) Transversal Irão | 44 ♂ com 10 anos de idade | Vai e vem (20 mts) | Não reporta ajustes | ($r = -0.045$, $p = 0.00.1$) associação negativa entre ACR e PCR |
| (Harmse & Kruger, 2010) Transversal África do Sul | 176 jovens (106 ♀ e 70 ♂) de 13 a 18 anos | Vai e Vem (20 mts) | Não reporta ajustes | Inversa correlação entre PCR e ACR em jovens do gênero masculino |
| (Andersen et al., 2010) Transversal Dinamarca | 210 crianças (113 ♂ e 97 ♀) de 9-10 anos de idade | Teste máximo em tapete rolante com AMIS 2001 metabolic system | Gênero | Associação negativa entre PCR e ACR ($r = -0.49$) ($p < 0.001$) |
| (Kwon et al., 2010) Transversal EUA | 3202 jovens (1629 ♂, 1573 ♀) de 12-19 anos de idade. | Teste submáximo em tapete rolante | Gênero, idade, Adiposidade, etnia, | Níveis de PCR significante elevados nos grupos com baixa ACR ($p < 0.05$) |
| (Llorente-Cantarero et al., 2012) Transversal Espanha | 141 crianças (88 ♂ e 53 ♀) de 7–12 anos de idade | Vai e vem (20 mts) | Gênero, idade e IMC | Níveis de PCR significativamente elevados no grupo com baixa ACR que no com boa/alta ACR ($p = 0.020$), após ajustamento para IMC, idade e Gênero, não se encontraram associações significativas |
| (Puder et al., 2011) Longitudinal e Transversal Suíça | 83 crianças (38 ♂ 45♀) de 6-13 anos, seguidos 9 meses | Vai e vem (20 mts) | Gênero, idade e estágio maturacional ,adiposidade | Estudo transversal: ACR negativamente associada com PCR ($p < 0.02$). Estudo longitudinal: sem associações estatisticamente significativas para PCR e ACR |
| (Martinez-Gomez et al., 2012) Transversal Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Espanha e Suíça | 1045 jovens, (476 ♂ e 549 ♀) de 12.5 -17.5 anos | Vai e vem (20 mts) | Gênero, idade, cidade, IMC | APC inversamente associada com PCR |
| (Christodoulos et al., 2012) Transversal Grecia | 112 crianças (54♀ e 58♂) 11.4 +0.4 anos | Vai e vem (20 mts) | IMC, circunferência de quadril | PCR inversamente associada com ACR ($r = -0.394$, $p < 0.001$), com e sem ajustes os resultados permaneceram similares. |

Abreviaturas: ACR: Aptidão Cardiorrespiratória; ♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino; IMC: índice de massa corporal; PCR: Proteína C-reativa; mts: metros

Discussão

Nesta revisão sistemática da literatura, focou-se a pesquisa nas associações entre AF e ACR com níveis de PCR em crianças e adolescentes. Para os artigos que reportaram associações significativas entre AF e PCR, encontramos resultados inconsistentes e diferentes metodologias de avaliação, em diferentes faixas etárias, no entanto, a maioria dos estudos não reportou associações significativas entre as duas variáveis. Thomas et al. (Thomas et al., 2008; Thomas & Williams, 2008) e Loprinzi et al. (Loprinzi et al., 2011) referem que talvez essa ausência de relação entre AF e PCR em crianças e adolescentes possa ser devido ao fato de que quando não existem elevados níveis de concentrações de PCR no sangue, a AF pode ter pouca influência. Andersen e colaboradores (Andersen et al., 2011) mencionam que talvez somente exercício aeróbio de alta intensidade possa ter algum efeito sobre os níveis de PCR, ou que a AF poderia estar a ser mensurada com altos índices de erros.

De fato, as informações em relação à influência ou associação da AF sobre níveis de concentração de PCR em crianças e adolescentes, não estão tão bem descritas como em adultos. Num estudo conduzido por Ruiz et al. (Ruiz et al., 2007), com uma amostra de 142 crianças de 9 a 10 anos de idade de ambos os géneros, utilizando como instrumento de medidas acelerómetros por quatro dias, não encontraram associações entre AF total e PCR. Porém noutros dois estudos (Owen et al., 2010; Parrett et al., 2010) com crianças da mesma faixa etária, encontraram resultados diferentes.

Parret et al. (Parrett et al., 2010) numa amostra de 45 crianças, utilizando pedómetros durante 4 dias, encontrou uma associação inversa entre AF e a PCR ($r = -0.49$ $p < 0.05$) e Owen (Owen et al., 2010) no *the Child Heart And health Study in England* (CHASE) num estudo com uma amostra significativamente maior que os outros dois estudos anteriores, de 2049 crianças com uso de acelerómetros durante 7 dias, também encontrou uma associação inversa entre as duas variáveis. Ischander e colaboradores

(Ischander et al., 2007) com 70 jovens do género feminino, média de idade de 15,5 anos, utilizando questionários para avaliação da AF, comparando um grupo fisicamente ativo com um grupo sedentário, encontraram resultados inconclusivos relatando associações entre as variáveis para \log_{10} ($p=0.03$), e não associação usando o teste de Wilcoxon Rank-sum ($P=0.08$).

Harmse e Kruger (Harmse & Kruger, 2010) na África do Sul ao contrário do estudo de Ischander (Ischander et al., 2007) encontrou uma associação significativa entre PCR em jovens do género feminino, onde meninas fisicamente mais ativas tinham melhores níveis de PCR que meninas fisicamente menos ativas. O estudo foi desenvolvido com ambos os géneros com idades entre 13 e 18 anos, porém para amostra masculina não se encontraram associações significativas. Talvez os distintos resultados possam resultar da metodologia aplicada para avaliação da AF, onde ambos os estudos utilizaram questionários para determinar o nível de AF, ou pelo perfil populacional, por se tratarem de diferentes países com etnias distintas.

Loprinzi et al. (Loprinzi et al., 2011), com uma amostra de 1643 jovens de ambos os géneros com idades entre 6 e 17 anos, após ajuste, por idade, género, etnia, peso, e HDL-C, não encontraram associações. De acordo com os autores, talvez as baixas concentrações de PCR da amostra possam justificar a ausência de associação.

No único estudo longitudinal encontrado para esta revisão no que diz respeito às variáveis AF e PCR, Metcalf et al. (Metcalf et al., 2009) acompanhou 202 crianças dos 5 aos 8 anos, selecionadas aleatoriamente de 54 escolas de Plymouth-UK. A avaliação do nível de AF foi feito através de acelerometria, de acordo com os resultados os autores não encontraram correlações entre AF e PCR ($r=+0.01$ $p= 0.91$). Em dois diferentes estudos conduzidos Martinez-Gomez et al. (Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012), também não se encontraram associações entre AF e PCR. O primeiro estudo englobou 192 jovens espanhóis, avaliados com acelerómetros durante 7 dias, já o segundo estudo (*HELENA Study*) teve uma amostra expressivamente maior, sendo constituído por 1045 jovens de ambos

os géneros entre 12.5 e 17.5 anos de dez países da Europa. Esse estudo em particular fez uso de dois diferentes instrumentos para avaliação da AF, questionários e acelerómetros.

Hayes et al. (Hayes et al., 2013) comparou os níveis de PCR por categorias de AF recomendadas (60 min de AFMV), os resultados indicam que os níveis de concentração PCR não foram significativamente diferente entre aqueles que reuniram ou não o cumprimento das recomendações de AF diária. Contudo o estudo torna-se limitado por uso de questionários para avaliação da AF e tamanho da amostra.

Os estudos que verificaram associações entre ACR e PCR, observamos que a maioria apresentou uma associação negativa entre as duas variáveis, mas, no entanto dois estudos não encontraram associações significativas (Ruiz et al., 2008; Thomas et al., 2008), estes usaram o mesmo instrumento para avaliação da ACR (teste de vai e vem), porém com idades distintas. Thomas et al. (Thomas et al., 2008), numa amostra de 164 jovens ingleses de ambos os géneros, com média de idade de 12.9 anos, sugerem que talvez uma avaliação direta do Vo₂max em laboratório poderia ter resultado em valores mais precisos da ACR e que isso poderia ter levado a uma relação diferente com as concentrações de PCR. No entanto o teste Vai e Vem, utilizado neste estudo é um teste valido e fiável para avaliação da ACR em crianças e adolescentes (Leger et al., 1988). Os autores ainda relatam que talvez seja possível que, quando os níveis de PCR estão na faixa normal, a AF possa ter pouco efeito, mas para níveis mais extremos, o exercício pode ser benéfico, além disso, pode ser muito cedo no desenvolvimento para se observar uma relação direta independente de ACR com PCR. No entanto, alguns estudos de intervenção já reportaram influência do exercício ou AF nos níveis de PCR em jovens em idade escolar (Balagopal et al., 2005; Garanty-Bogacka et al., 2011; Rosenbaum et al., 2007; Tsang et al., 2009).

Também no estudo de Ruiz et al. (Ruiz et al., 2008), (*AVENA study*) com 416 jovens espanhóis de 13 a 18 anos de ambos os géneros, não encontram associações entre ACR e PCR, contudo noutra estudo similar

conduzido pelo mesmo autor, (Ruiz et al., 2007) o *European Youth Heart Study* (EYHS), com 142 crianças Suecas, de 9 a 10 anos de ambos os géneros, encontrou-se associação negativa entre as duas variáveis ($\beta = - 0.254$ $p < 0.05$), no entanto usando um teste maximal em ciclo ergómetro para avaliação da ACR.

Em outros dois estudos conduzidos por Martinez-Gomez e colaboradores (Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012) com jovens entre 12 a 18 anos utilizando (teste vai e vem) encontraram associações significativas entre as variáveis de ACR e PCR em ambos os géneros. Harmse e Kruger (Harmse & Kruger, 2010) numa amostra de 176 jovens africanos de ambos os géneros, com idade entre 13 e 18 anos, encontraram somente associações para o género masculino. Já Llorente-Cantero e colaboradores. (Llorente-Cantarero et al., 2012) dividiram sua amostra de 141 jovens espanhóis de 7 a 12 anos de idades de ambos os géneros em grupos com baixa ACR e boa /alta ACR, e concluíram que os níveis de PCR eram maiores no grupo com baixa ACR ($p=0,020$), porém depois da amostra ajustada por IMC, idade e género, não se encontraram resultados estatisticamente significativos.

Puder et al. (Puder et al., 2011) num modelo de estudo transversal e longitudinal, com 83 crianças de 6 anos e 13 anos de ambos os géneros, seguidos durante 9 meses, apresentaram resultados distintos para os dois modelos. No estudo de corte transversal, a ACR foi negativamente associada com PCR, em contrapartida no estudo longitudinal as alterações nas concentrações de PCR não estiveram relacionadas com a ACR, no entanto o estudo apresenta limitações quanto ao tamanho da amostra e também no tempo de acompanhamento das crianças.

Outra limitação metodológica existente que não nos permite confirmar o grau de fiabilidade e confiabilidade dos resultados de alguns estudos é o fato de não existirem parâmetros ou pontos de corte internacionalmente aceites para as concentrações de PCR em crianças e adolescentes. Chenillot et al. (Chenillot et al., 2000) refere que não há uma grande variabilidade nos níveis

de CRP em idades pediátricas como existe nos adultos, e esta falta de variabilidade pode levar a resultados não significativos, especialmente em amostras com baixa prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesidade. Isso pode continuar a ser uma problemática até que pontos de corte específicos para crianças e adolescentes, associados com o aumento do risco para DCV derivados da PCR sejam estabelecidos (Hayes et al., 2013). Estudos como de Loprinzi et al. (Loprinzi et al., 2011), e Harmse e Kruger (Harmse & Kruger, 2010), usaram quartis para associações, outros como de Kwon et al., (Kwon et al., 2010) e Ruiz et al. (Ruiz et al., 2008) e Christodoulos et al. (Christodoulos et al., 2012) observaram a diferenças e associações entre grupos com maior ou menor nível de AF e/ou ACR.

Alguns estudos (Harmse & Kruger, 2010; Kwon et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012; Ruiz et al., 2007) avaliaram populações entre 12 e 18 anos, porém nem todos os estudos ajustaram suas amostras por género, idade ou estágio maturacional. Harmse e Kruger (Harmse & Kruger, 2010), por exemplo, não relata nenhum tipo de ajuste. Ford et al. (Ford et al., 2003) observou a distribuição de concentração de PCR em crianças e jovens de 3 a 19 anos e verificou diferenças significativas de concentração de PCR, por idade, género e etnia; a PCR aumentou com a idade, de forma gradual entre os participantes de até 15 anos, e significativamente mais acentuado de 15-19 anos; as concentrações de PCR foram semelhantes entre meninas e meninos, exceto para os participantes 16-19 anos de idade, entre os quais o género feminino teve as maiores concentrações de PCR do que o género masculino. Isso mostra que talvez a observação interquartis pudesse ser melhor expressada se considerar o género, etnia, faixa etária ou estado maturacional. Alguns estudos apresentados nesta revisão, além dos ajustes por idade, género e estado maturacional, também usaram como variável de controle, adiposidade corporal (Ischander et al., 2007; Kwon et al., 2010; Metcalf et al., 2009; Owen et al., 2010; Ruiz et al., 2008), etnia (Kwon et al., 2010; Loprinzi et al., 2011; Owen et al., 2010), dieta (Hayes et al., 2013; Metcalf et al., 2009), e perfil socioeconómico (Ruiz et al., 2008).

A grande maioria dos artigos desta revisão estudaram também associações com outros marcadores inflamatórios. Os diferentes resultados encontrados nos estudos que reportam associações nas variáveis pesquisadas nessa revisão podem estar relacionados com os diferentes métodos utilizados para recolha da informação, bem como, tamanho e características amostrais. Observa-se ainda uma falta de consenso no que diz respeito à associação de AF, ACR com PCR em crianças e adolescentes. Existe evidência de associações inversas, porém também existe evidências que dizem o contrário, entretanto na maioria dos estudos estas relações não estão sempre independentes do IMC e adiposidade corporal.

Considerações Finais

Nesta revisão da literatura demonstra-se que mais pesquisas sobre a relação entre os níveis de PCR com AF e ACR são necessárias. A PCR é fortemente associada com o desenvolvimento de doenças crónico-degenerativas, níveis de AF e ACR, isto está bem observado em adultos, no entanto existe ainda uma falta de consenso no que diz respeito à população mais jovem.

Estudos de intervenção e estudos epidemiológicos longitudinais de elevada qualidade são necessários para se compreender melhor o papel da AF, e ACR nas concentrações de PCR, bem como entender qual intensidade e volume devem ser os níveis da AF diária para redução ou manutenção dos níveis adequados de PCR.

Referencias

- Albert, M. A., Glynn, R. J., & Ridker, P. M. (2004). Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *The American journal of cardiology*, *93*(2), 221-225.
- Andersen, L. B., Müller, K., Eiberg, S., Froberg, K., Andersen, J. F. B., Bugge, A., Hermansen, B. E.-N., & McMurray, R. G. (2010). Cytokines and clustered cardiovascular risk factors in children. *Metabolism*, *59*(4), 561-566.
- Andersen, L. B., Riddoch, C., Kriemler, S., & Hills, A. P. (2011). Physical activity and cardiovascular risk factors in children. In *Br J Sports Med* (Vol. 45, pp. 871-876). England.
- Balagopal, P., George, D., Patton, N., Yarandi, H., Roberts, W. L., Bayne, E., & Gidding, S. (2005). Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. In *J Pediatr* (Vol. 146, pp. 342-348). United States.
- Bassuk, S. S., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2004). High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Current Problems in Cardiology*, *29*(8), 439-493.
- Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., & Bao, W. (2006). Precursors of cardiovascular risk in young adults from a biracial (black–white) population: the Bogalusa Heart Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *817*(1), 189-198.
- Bergstrom, G., Behre, C. J., & Schmidt, C. (2012). Moderate intensities of leisure-time physical activity are associated with lower levels of high-sensitivity C-reactive protein in healthy middle-aged men. In *Angiology* (Vol. 63, pp. 412-415). United States.
- Blair, S. N., & Brodney, S. (1999). Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise*, *31*, 646-662.

- Blake, G. J., & Ridker, P. M. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation research*, 89(9), 763-771.
- Collaboration, T. E. R. F. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*, 375(9709), 132-140.
- Cook, D. G., Mendall, M. A., Whincup, P. H., Carey, I. M., Ballam, L., Morris, J. E., Miller, G. J., & Strachan, D. P. (2000). C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. In *Atherosclerosis* (Vol. 149, pp. 139-150). Ireland.
- Chenillot, O., Henny, J., Steinmetz, J., Herbeth, B., Wagner, C., & Siest, G. (2000). High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med*, 38(10), 1003-1011.
- Christodoulos, A. D., Douda, H. T., & Tokmakidis, S. P. (2012). Cardiorespiratory fitness, metabolic risk, and inflammation in children. *Int J Pediatr*, 2012, 270515.
- Daniels, S. R., Jacobson, M. S., McCrindle, B. W., Eckel, R. H., & Sanner, B. M. H. (2009). American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Executive Summary. *Circulation*, 119(15), 2114-2123.
- Duncan, M. J., Vale, S., Santos, M. P., Ribeiro, J. C., & Mota, J. (2012). The association between cardiovascular disease risk and parental educational level in Portuguese children. *Int J Environ Res Public Health*, 9(12), 4311-4320.
- Epstein, F. H., & Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*, 340(2), 115-126.
- Ford, E. S., Giles, W. H., Myers, G. L., Rifai, N., Ridker, P. M., & Mannino, D. M. (2003). C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*, 49(8), 1353-1357.

- Ford, E. S., Li, C., Zhao, G., Pearson, W. S., & Capewell, S. (2009). Trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease among United States adults. *Circulation*, *120*(13), 1181-1188.
- Franklin, B. A., & McCullough, P. A. (2009). *Cardiorespiratory fitness: an independent and additive marker of risk stratification and health outcomes*. Comunicação apresentada em Mayo Clinic Proceedings.
- Garanty-Bogacka, B., Syrenicz, M., Goral, J., Krupa, B., Syrenicz, J., Walczak, M., & Syrenicz, A. (2011). Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*, *62*(6), 499-505.
- Gersh, B. J., Sliwa, K., Mayosi, B. M., & Yusuf, S. (2010). Novel therapeutic concepts: The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: Global implications. *European Heart Journal*, *31*(6), 642-648.
- Hamer, M., Sabia, S., Batty, G. D., Shipley, M. J., Tabak, A. G., Singh-Manoux, A., & Kivimaki, M. (2012). Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study. In *Circulation* (Vol. 126, pp. 928-933). United States.
- Harmse, B., & Kruger, H. S. (2010). Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: The PLAY study. *Cardiovascular Journal of Africa*, *21*(6), 316-322.
- Hayes, H. M., Eisenmann, J. C., Pfeiffer, K., & Carlson, J. J. (2013). Weight status, physical activity, and vascular health in 9- to 12-year-old children. *Journal of Physical Activity and Health*, *10*(2), 205-210.
- Ischander, M., Zaldivar Jr, F., Eliakim, A., Nussbaum, E., Dunton, G., Leu, S.-Y., Cooper, D. M., & Schneider, M. (2007). Physical Activity, Growth, and Inflammatory Mediators in BMI-Matched Female Adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *39*(7), 1131-1138.
- James, P. T., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity research*, *9 Suppl 4*, 228S-233S.

- Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Lowe, G., Pepys, M. B., Thompson, S. G., Collins, R., & Danesh, J. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 375(9709), 132.
- Kelishadi, R. (2007). Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 62-76.
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., & Ohashi, Y. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 301(19), 2024-2035.
- Kwon, S., Burns, T. L., & Janz, K. (2010). Associations of cardiorespiratory fitness and fatness with cardiovascular risk factors among adolescents: the NHANES 1999-2002. *Journal Of Physical Activity & Health*, 7(6), 746-753.
- Lee, D. C., Sui, X., Artero, E. G., Lee, I. M., Church, T. S., McAuley, P. A., Stanford, F. C., Kohl, H. W., & Blair, S. N. (2011). Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*, 124(23), 2483-2490.
- Leger, L. A., Mercier, D., Gadoury, C., & Lambert, J. (1988). The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci*, 6(2), 93-101.
- Li, J. J., & Fang, C. H. (2004). C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Medical Hypotheses*, 62(4), 499-506.
- Libby, P., & Simon, D. I. (2001). Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*, 103(13), 1718-1720.
- Lobelo, F., & Ruiz, J. R. (2007). Cardiorespiratory fitness as criterion validity for health-based metabolic syndrome definition in adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(5), 471.

- Loprinzi, P., Cardinal, B., Crespo, C., Brodowicz, G., Andersen, R., Sullivan, E., & Smit, E. (2011). Objectively measured physical activity and C-reactive protein: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Scand J Med Sci Sports*.
- Llorente-Cantarero, F. J., Pérez-Navero, J. L., De Dios Benitez-Sillero, J., Muñoz-Villanueva, M. C., Guillén-Del Castillo, M., & Gil-Campos, M. (2012). Non-traditional markers of metabolic risk in prepubertal children with different levels of cardiorespiratory fitness. *Public Health Nutrition*, 15(10), 1827-1834.
- Majka, D. S., Chang, R. W., Vu, T. H., Palmas, W., Geffken, D. F., Ouyang, P., Ni, H., & Liu, K. (2009). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein: the multi-ethnic study of atherosclerosis. In *Am J Prev Med* (Vol. 36, pp. 56-62). Netherlands.
- Martinez-Gomez, D., Eisenmann, J. C., Wärnberg, J., Gomez-Martinez, S., Veses, A., Veiga, O. L., & Marcos, A. (2010). Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: The AFINOS Study. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1501-1507.
- Martinez-Gomez, D., Gomez-Martinez, S., Ruiz, J. R., Diaz, L. E., Ortega, F. B., Widhalm, K., Cuenca-Garcia, M., Manios, Y., De Vriendt, T., Molnar, D., Huybrechts, I., Breidenassel, C., Gottrand, F., Plada, M., Moreno, S., Ferrari, M., Moreno, L. A., Sjöström, M., & Marcos, A. (2012). Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: The HELENA Study. *Atherosclerosis*, 221(1), 260-267.
- Metcalf, B. S., Hosking, J., Jeffery, A. N., Voss, L. D., Sattar, N., & Wilkin, T. J. (2007). Unexpected Relationships Between Objectively Measured Physical Activity and Cardio-Diabetic Risk Factors in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes*, 56, A279-A279.

- Metcalf, B. S., Jeffery, A. N., Hosking, J., Voss, L. D., Sattar, N., & Wilkin, T. J. (2009). Objectively measured physical activity and its association with adiponectin and other novel metabolic markers: a longitudinal study in children (EarlyBird 38). *Diabetes Care*, 32(3), 468-473.
- Organization, W. H. (2010). Global recommendations on physical activity for health. *Geneva: World Health Organization*, 8-10.
- Ortega, F., Ruiz, J., Castillo, M., & Sjöström, M. (2007). Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *International Journal of Obesity*, 32(1), 1-11.
- Owen, C. G., Nightingale, C. M., Rudnicka, A. R., Sattar, N., Cook, D. G., Ekelund, U., & Whincup, P. H. (2010). Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9- to 10-year-old UK children of white European, South Asian and black African-Caribbean origin: The Child Heart and health Study in England (CHASE). *Diabetologia*, 53(8), 1620-1630.
- Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(1), 29-35.
- Parrett, A. L., Valentine, R. J., Arngrimsson, S. A., Castelli, D. M., & Evans, E. M. (2010). Adiposity, activity, fitness, and C-reactive protein in children. *Med Sci Sports Exerc*, 42(11), 1981-1986.
- Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Skoumas, J., Zeimbekis, A., Kokkinos, P., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. K. (2003). Association of leisure-time physical activity on inflammation markers (C-reactive protein, white cell blood count, serum amyloid A, and fibrinogen) in healthy subjects (from the ATTICA study). *American Journal of Cardiology*, 91(3), 368-370.
- Plaisance, E. P., & Grandjean, P. W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. In *Sports Med* (Vol. 36, pp. 443-458). New Zealand.

- Popkin, B. M., & Doak, C. M. (2009). The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutrition reviews*, *56*(4), 106-114.
- Puder, J. J., Schindler, C., Zahner, L., & Kriemler, S. (2011). Adiposity, fitness and metabolic risk in children: A cross-sectional and longitudinal study. *International Journal of Pediatric Obesity*, *6*(2-2), e297-306.
- Ridker, P. M., Stampfer, M. J., & Rifai, N. (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. In *JAMA* (Vol. 285, pp. 2481-2485). United States.
- Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*, *47*(3), 403-411.
- Rommel, J., Simpson, R., Mounsey, J. P., Chung, E., Schwartz, J., Pursell, I., & Gehi, A. (2013). Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *111*(2), 208-212.
- Rosenbaum, M., Nonas, C., Weil, R., Horlick, M., Fennoy, I., Vargas, I., & Kringas, P. (2007). School-based intervention acutely improves insulin sensitivity and decreases inflammatory markers and body fatness in junior high school students. In *J Clin Endocrinol Metab* (Vol. 92, pp. 504-508). United States.
- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Warnberg, J., Moreno, L. A., Carrero, J. J., Gonzalez-Gross, M., Marcos, A., Gutierrez, A., & Sjostrom, M. (2008). Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: the Avena study. In *Arch Pediatr Adolesc Med* (Vol. 162, pp. 462-468). United States.

- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Warnberg, J., & Sjöström, M. (2007). Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; The European Youth Heart Study. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1545-1551.
- Sadeghipour, H. R., Rahnama, A., Salesi, M., Rahnama, N., & Mojtahedi, H. (2010). Relationship between C-reactive protein and physical fitness, physical activity, obesity and selected cardiovascular risk factors in schoolchildren. *International journal of preventive medicine*, 1(4), 242.
- Stolzman, S., & Bement, M. H. (2012). Inflammatory Markers in Pediatric Obesity: Health and Physical Activity Implications. *Infant, Child, and Adolescent Nutrition*, 4(5), 297-302.
- Thomas, N., Baker, J., Graham, M., Cooper, S., & Davies, B. (2008). C-reactive protein in schoolchildren and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *British journal of sports medicine*, 42(5), 357-360.
- Thomas, N. E., & Williams, D. R. R. (2008). Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people: Review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18(5), 543-556.
- Tsang, T. W., Kohn, M., Chow, C. M., & Singh, M. F. (2009). A randomized controlled trial of Kung Fu training for metabolic health in overweight/obese adolescents: the "martial fitness" study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 22(7), 595-607.

Capítulo 3

Artigo de Original

Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória e atividade física em adolescentes de 12 as 18 anos

Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória e atividade física em adolescentes de 12 a 18 anos

Agostinis Sobrinho, C.¹, Moreira, C. ¹, Oliveira, A. ¹, Mota, J. ¹ & Santos, R. ^{1,2},

1 - Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer, Faculdade de Desporto, Universidade do Porto. Portugal.

2 – Instituto Superior da Maia (CIDAF)

Endereço do Autor:

César Aparecido Agostinis Sobrinho

Ciafel - Centro de Investigação em Atividade Física, Saúde e Lazer

Faculdade de Desporto

Universidade do Porto

Rua Dr. Plácido Costa, 91

4200 - 450 Porto

Tel. 00351 225 074 786 Fax: 00351 225500689

Email: cesaragostinis@hotmail.com

Resumo

Objectivo: O objectivo deste estudo foi investigar a associação da actividade física (AF) medida objectivamente e aptidão cardiorespiratória (ACR) com os níveis de concentração proteína C-reativa (PCR) em adolescentes.

Métodos: Um estudo transversal com 386 adolescentes portugueses do género masculino (n=179) e (n=207) feminino, com idade de 12-18 anos avaliados no ano de 2012. AF foi avaliada com acelerómetros e a ACR pelo teste de Vai-e-vem da bateria de testes fitnessgram. Amostras sanguíneas foram obtidas após jejum de 10 horas e posteriormente avaliaram-se os níveis de concentração de PCR por alta sensibilidade.

Resultados: Foram encontradas associações significativas entre a PCR e a ACR no género feminino ($r=-0,31$, $p < 0.001$) e masculino ($r=-0,16$, $p < 0.05$), porém quando ajustadas pelo IMC essas associações permaneceram significativas apenas no género feminino ($r= -0.21$ $p < 0.001$). Para associações entre PCR e AF não se encontraram associações estatisticamente significativas em ambos os géneros.

Conclusões: A PCR aparentemente se associa de forma negativa com a ACR, más de forma diferenciada em função do género, sendo que no feminino parece menos dependente do IMC.

1. Introdução

Doenças cardiovasculares (DCV) lideram os índices de mortalidade e morbidade em países desenvolvidos (Gersh et al., 2010). Indivíduos com DCV geralmente tornam-se sintomáticos somente na vida adulta, porém o processo subjacente das DVC, a aterosclerose, tem frequentemente o seu início na infância com processos inflamatórios (McGill et al., 2000). A inflamação de baixo grau desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de DVC, desde a infância e adolescência (Hansson, 2005).

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador inflamatório, de fase aguda, (Yu & Rifai, 2000; Zwaka et al., 2001), produzido no fígado em resposta à interleucina 6 (IL-6) que é estimulada, por sua vez, pelo factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) (Ross, 1999; Zwaka et al., 2001). A PCR constitui um factor de risco cardiovascular independente (Lagrand et al., 1999), e tem demonstrado ser um poderoso preditor de risco cardiovascular, maior até do que os marcadores clássicos (Ridker, 2003), não só em adultos, mas também em crianças e adolescentes (Cook et al., 2000; Kapiotis et al., 2006). Uma investigação comparando PCR e LDL-C (*Low-density lipoprotein-cholesterol*), forneceram evidências de que a PCR tem maior poder preditor independente de futuras doenças cardiovasculares, quando comparados com LDL-C (Ridker et al., 2002). Também foram encontradas associações entre os níveis de PCR com o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (Herder et al., 2007), alterações arteriais iniciais em jovens saudáveis de ambos os géneros (Jarvisalo et al., 2002), e adiposidade (Steene-Johannessen et al., 2013).

A falta de actividade física (AF) na infância e adolescência é um importante factor de risco para DCV (Andersen et al., 2011; WHO, 2010). Além disso, AF regular está associada com potenciais benefícios para saúde, considerada fundamental para o crescimento e desenvolvimento saudável de jovens em idade escolar (Strong et al., 2005). Vários estudos encontraram associações entre AF ou a aptidão cardiorrespiratória (ACR) com a PCR em

adultos(Hamer et al., 2012; Lavie et al., 2011; Plaisance & Grandjean, 2006). Em contraste em adolescentes estas associações não estão bem definidas. Recentemente, Martinez-Gomez et al. no *the HELENA Study*, reexaminaram a associação conjunta de AF, ACR e marcadores inflamatórios em adolescentes, e encontraram significantes associações entre PCR e ACR, mas não com a AF medida objectivamente (Martinez-Gomez et al., 2012). No entanto, Owen et al. no *CHASE study*, reportaram uma forte associação entre AF medida objectivamente e a PCR numa amostra de crianças europeias caucasianas, de origem sul asiática e afro-caribenhas (Owen et al., 2010). Alguns estudos com jovens têm observado associações negativas entre AF ou ACR e a PCR (Cook et al., 2000; Harmse & Kruger, 2010; Kwon et al., 2010; Llorente-Cantarero et al., 2012; Owen et al., 2010; Parrett et al., 2010; Puder et al., 2011), no entanto, outros não (Hayes et al., 2013; Ischander et al., 2007; Loprinzi et al., 2011; Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012; Metcalf et al., 2009; Ruiz et al., 2008; Ruiz et al., 2007; Sadeghipour et al., 2010; Thomas et al., 2008). Além do que, muitos destes estudos, os resultados não são apresentados independentemente do índice de massa corporal (IMC), uma potencial variável confundidora desta relação entre a PCR e a AF ou a ACR (Tam et al., 2010).

As evidências são escassas e os resultados confusos no que se refere às associações entre AF e ACR com PCR em adolescentes (Stolzman & Bement, 2012; Thomas & Williams, 2008), e prévios estudos nesta população estão limitados pela metodologia, amostras pequenas e heterogéneas, e ainda pelo uso de medidas subjetivas de avaliação da AF (como por exemplo, os questionários) (Martinez-Gomez et al., 2012; Thomas & Williams, 2008). Estudos epidemiológicos que utilizam questionários para medição da AF são metodologicamente mais pobres, quando comparados com acelerómetros, particularmente em populações jovens (Martinez-Gomez et al., 2012; Shephard, 2003). (Hendelman et al., 2000). Assim, pelo acesso de estimativas da AF válidas e confiáveis, avaliadas objectivamente (Hendelman et al., 2000), acelerometria, pela sua melhor precisão, pode talvez reportar melhor a verdadeira relação entre AF e PCR.

Neste contexto, objectivo deste estudo foi investigar as associações entre os níveis de concentração de PCR, a AF medida objectivamente e a ACR em adolescentes.

2. Métodos

2.1 Desenho do Estudo e Amostra

Para este estudo foi considerada a população adolescente, matriculada no ensino básico (7º ano de escolaridade) e no secundário (10º ano escolaridade), de cinco escolas do norte de Portugal, com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos.

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do estudo; os próprios e os pais/encarregados de educação forneceram consentimento informado. O estudo foi aprovado pela Faculdade de Desporto. Foram ainda recolhidas as autorizações da Comissão Nacional de Proteção de Dados, (número:12434/2011), do Ministério da Educação (número: 0246200001/2011) e da Direção das escolas. O mesmo foi conduzido de acordo com a Declaração da Associação Médica Mundial Helsinki para estudos humanos.

A recolha de dados decorreu ao longo do ano letivo 2011/2012 e incluiu a aplicação de questionários; a aplicação de baterias de testes de aptidão física (Fitnessgram e Alpha); a avaliação objetiva da atividade física (acelerometria); a avaliação de medidas antropométricas; a medição da tensão arterial e a colheita de análises sanguíneas. Os participantes foram avaliados durante as aulas de Educação Física, por professores da referida disciplina especialmente treinados para esta recolha de dados (medidas antropométricas, baterias de testes de aptidão física, atividade física e aplicação de questionários). A colheita de análises sanguíneas foi realizada por enfermeiras que se deslocaram às escolas para o efeito.

A amostra deste estudo englobou 386 adolescentes (207 raparigas) que tinham dados completos sobre as variáveis de interesse.

Instrumentos e Variáveis

2.2 Antropometria

Altura

A altura foi medida através de um estadiómetro (Seca 213, Seca Medical Scales and Measuring Systems, UK), com precisão em milímetros. As medições foram realizadas na posição antropométrica com os sujeitos descalços ou com meias. Após a colocação do sujeito nesta posição, deslocou-se a barra plástica horizontal da craveira até se apoiar no vértex, registando-se o valor correspondente à altura em centímetros.

Peso

O peso foi medido com os adolescentes vestidos apenas com t-shirt e calções, numa uma balança electrónica portátil (Tanita BF 350); Tanita Corp., Arlington Heights, USA).

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como $\text{Peso}/\text{altura}^2$, expresso em kg/m^2 .

2.3 Estágio de Maturação sexual

Para determinar o estágio maturação sexual (variando o estágio de 1-5), cada sujeito foi convidado a auto-avaliar o seu/sua fase de características sexuais secundárias. Estágio de desenvolvimento dos seios nas meninas e o desenvolvimento genital em meninos foram avaliados de acordo com os critérios de Tanner and Whitehouse (Tanner & Whitehouse, 1976)

2.4 Medidas objectivas da Actividade Física

Padrões de AF foram avaliados objectivamente usando acelerómetros Actigraph GT1-M (Actigraph, Pensacola, USA). Os participantes deste estudo usaram o acelerómetro durante 7 dias consecutivos (5 dias de semana e 2 de fim-de-semana). Os participantes foram instruídos a usar o acelerómetro à cintura durante todo o dia e para removê-lo apenas durante as actividades aquáticas e para dormir. O epoch foi definido em 2 segundos. Para a análises deste estudo, apenas participantes com dados de acelerometria válidos (pelo menos 3 dias, com 10 ou mais horas por dia de dados monitorados) foram incluídos na análise. Neste estudo utilizou-se a percentagem de tempo em AF moderada, vigorosa, e muito vigorosa (AFMMV) de acordo com os pontos de corte definidos por Freedson e publicados por (Trost et al., 2002).

2.5 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

Para avaliação da ACR, foi aplicado o teste de Vai e vem de 20 metros (Leger et al., 1988). Este teste prediz a capacidade cardiorrespiratória maximal, e demonstra significantes evidências associativas para que se possa ser utilizado para se avaliar a ACR em crianças e adolescentes (Boreham et al., 1990). Este teste requer que os participantes corram entre duas linhas com distância de 20 metros ritmado por sinal sonoro. O teste começa com a velocidade inicial de 8.5 km/h e é gradativamente aumentado em 0.5 km/h a cada minuto, chegando a 18.0 km/h no minuto 20. Cada nível era anunciado por comandos sonoros. Os participantes foram comunicados para manter o ritmo até a exaustão. O teste terminava quando o participante não conseguia alcançar a linha de extremidade em simultâneo com o sinal de áudio, por duas vezes consecutivas. Caso contrário, o teste terminava quando o participante parava por fadiga. Os participantes foram encorajados pelos investigadores

para se obter o máximo desempenho, e continuar o teste no máximo de tempo possível. O número completo de percursos de cada participante foi registado.

O Vo₂max de cada participante foi calculado pela equação de Léger et al. (1988)

2.6 Medidas da PCR de alta sensibilidade

Todas as colheitas de sangue foram realizadas com os participantes em jejum de pelo menos 10 horas logo pela manhã. As amostras de sangue foram colhidas por punção da veia antecubital, na posição de sentado. Para esse efeito foram utilizados tubos com vácuo da marca “Sarstedt”, com gel de barreira para separação do soro. Após repouso à temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos, as amostras foram centrifugadas durante 10 minutos a 3000 rot/min. para se obter soro. Os níveis de PCR de alta sensibilidade foram medidos através do método Imunoturbidimétrico intensificado por látex usando o Siemens Advia 1600/1800.

2.7 Análises Estatística

Para análise estatística dos dados foi utilizado o programa IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 20.0 para o Windows, com intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5% ($p < 0,05$). As diferenças entre géneros foram determinadas por *test t* para amostras independentes. Os valores dos níveis de concentração de PCR foram normalizados por Logaritmo natural, uma vez que não possuíam uma distribuição normal. Para cada um dos géneros fizeram-se correlações parciais de Spearman para verificar a associação entre a PCR com as variáveis de ACR e AF, ajustadas para a idade, maturação e IMC.

3. Resultados

Características descritivas da amostra deste estudo e diferenças entre os géneros, estão apresentadas na tabela 1. Os valores médios da PCR na tabela 1 estão demonstrados mg/l e não transformados. Não se verificaram diferenças significantes entre as concentrações de PCR entre adolescentes do género masculino (0,90 (\pm 1,55) mg/l) e o feminino (0,68 (\pm 1,40) mg/l), Encontraram-se diferenças significativas géneros foram para o peso, altura e o Vo_{2max} . ($p < 0,005$ para todos)

Foram encontradas correlações parciais significativas entre a ACR e PCR quer no género feminino ($r = -0,31$, $p = 0,00$) quer no masculino ($r = -0,16$, $p = 0,02$), quando controladas para idade e maturação. No entanto, quando incluído o IMC como variável de controlo essa associação só se manteve significativa no género feminino ($r = -0,21$, $p = 0,00$). Para AF medida objectivamente, não foi encontrada qualquer associação significativa.

Tabela I . Características da população do estudo

| Características | Média (\pm desvio-padrão) | | |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| | Total Amostra (N=386) | Género Masculino (N=179) | Género Feminino (N=207) |
| Idade (anos) | 14,03(\pm 1,64) | 13,93(\pm 1,61) | 14.13(\pm 1.66) |
| Peso (Kg) | 53,88(\pm 12,43) | 54,50(\pm 12,71) | 53,33(\pm 12,24) ^a |
| Altura (cm) | 159,18(\pm 9,05) | 160,59(\pm 10,76) | 158,02(\pm 7,05) ^a |
| IMC (kg.m ⁻²) | 21,13(\pm 3,89) | 20,97(\pm 3,75) | 21,26(\pm 4,04) |
| Est. de maturação sexual % | | | |
| I | 0,6 | 1,2 | 0 |
| II | 16,0 | 13,0 | 4,3 |
| III | 22,2 | 41,4 | 26,5 |
| IV | 47,5 | 32,7 | 55,7 |
| V | 13,6 | 11,7 | 13,5 |
| PCR mg/L | 0,93(\pm 1,85) | 0,90 (\pm 1,55) | 0,68(\pm 1,40) |
| Vo_{2max} . | 41,88(\pm 6,63) | 45,57(\pm 6,60) | 38,71(\pm 4,75) ^a |

^a Significamente diferente dos rapazes (test t para amostra independentes); IMC, Índice de massa corporal; PCR, Proteína C-reactiva;

Tabela II. Correlações parciais de Spearman entre PCR e ACR, AF

| PCR | ACR (Vo2max.) | % AFMMV |
|---------------------------------------|---------------|---------|
| Modelo 1 | | |
| PCR (mg/l) ^b Gén. Fem. | -0.16* | -0.26 |
| PCR (mg/l) ^b Gén. Masc. | -0.31** | 0.000 |
| Modelo 2 | | |
| PCR (mg/l) ^b Gén. Masc. | - 0,39 | -0.19 |
| PCR (mg/l) ^b Gén. Fem. | -0.21** | 0.03 |

AFMMV; atividade física moderada, vigorosa e muito vigorosa, ACR; aptidão cardiorrespiratória
Modelo 1: ajustado por idade, e maturação; Modelo 2: ajustado por idade, maturação e IMC;
Gén. Fem., género feminino, Masc., masculino; ^b Valores transformados em Log. Natural. **p
<0,001; *p <0,05

4. Discussão

A inflamação de baixo grau parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento de DCV desde a infância e a adolescência. Na última década produziu-se um grande número de investigações científicas com suficientes evidências demonstrando o poder da PCR como preditor de DCV.

Neste estudo, apesar de se verificar uma diferença entre os níveis de concentração de PCR entre os géneros, essa diferença não é considerada estatisticamente significativa. Esses resultados estão de acordo com os encontrados por (Isasi et al., 2003; Martinez-Gomez et al., 2012; Thomas et al., 2008), porém, contradizem com os reportados por (Cook et al., 2000; Steene-Johannessen et al., 2013).

Os pontos de cortes para concentração PCR como risco para DCV em adultos estão propostos como <1.0 mg/l baixo risco, 1.0 até 3.0 mg/l como risco intermediário, e >3.0 mg/l como alto risco (Pearson et al., 2003), no entanto para crianças e adolescentes não existe uma escala definida para essa classificação. Num estudo com 1617 crianças e adolescentes finlandeses de 3 a 18 anos avaliados em 1980 e reavaliados em 2001 para PCR de alta sensibilidade, não se encontraram associações significativas entre os níveis de concentração de PCR na infância com os níveis na vida adulta (Juonala et al., 2006). Em nossa amostra encontramos 42 jovens com valores acima de 3.0 mg/l, estudos longitudinais são necessários para determinar o significado dessas concentrações de PCR em idades pediátricas.

Encontraram-se também associações significativas entre a PCR e o IMC e em ambos os géneros (dados preliminares não mostrados), o que esta de acordo com outros estudos (Kwon et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2010; Parrett et al., 2010; Ruiz et al., 2007; Thomas et al., 2008). A literatura actual aponta a adiposidade corporal como o maior factor importante nos níveis de concentração de PCR (Tam et al., 2010). Cook et al. em 2000 foi o primeiro a demonstrar a estreita relação entre PCR e adiposidade corporal em uma

amostra de 699 crianças de 10 e 11 anos (Cook et al., 2000), e posteriormente confirmado no estudo *NHANES III* em 3512 jovens entre 8 e 16 anos (Visser et al., 2001). Desta forma devido à estreita relação entre o IMC e PCR encontrada neste e outros estudos, adoptamos também como variável de ajuste o IMC na associação da AF e ACR com PCR.

O presente estudo encontrou correlações parciais significativas entre PCR e ACR para ambos os géneros com as amostras ajustadas para a idade e maturação, entretanto, quando incluído o IMC como variável de ajuste, essas associações deixaram de ser significativas no género masculino, permanecendo significativas apenas no género feminino. Talvez essa diferença entre os géneros possa ser explicada pela diferença encontrada no Vo_{2max} entre os dois géneros. No (*The HELENA Study*), estudo conduzido em dez países da Europa, com adolescentes de 12.5 até 17.5 anos de idade, (Martinez-Gomez et al., 2012) encontraram uma negativa associação entre PCR e ACR ($\beta=0.188$ p <0.001) ajustados por idade, género e cidade, e quando incluíram o IMC como variável de ajuste os valores atenuaram-se, contudo ainda continuaram significativos ($\beta=-0.124$ p <0.011). Kwon et al. no estudo *NHANES de 2010*, com 3202 jovens entre 12 e 19 anos, encontraram níveis de concentração significativamente elevados de PCR nos participantes com baixa ACR (Kwon et al., 2010). No entanto, num estudo com 416 adolescentes espanhóis entre 13 e 18,5, com amostras ajustadas por género, maturidade, e adiposidade, não encontraram associações significativas entre PCR e ACR (Ruiz et al., 2008).

Na maioria dos estudos relacionando as mesmas variáveis investigadas em nosso estudo, os resultados não são apresentados por género. Tam et al. reforça que potenciais influências relacionadas a PCR poderiam ser observadas se os resultados fossem estratificados por géneros (Tam et al., 2010). No nosso modelo apresentado, além das possíveis variáveis confundidoras como a idade, o estágio de maturação sexual e o IMC, apresentamos os resultados estratificados por género, baseados no pressuposto teórico da possível estreita e positiva associação entre a gordura

corporal com níveis de concentração de PCR, e das diferenças hormonais entre os géneros, como sugerido por Kwon, (Kwon, 2011).

A associação entre AF e PCR em jovens tem sido examinada principalmente pelo uso de questionários; de facto, estudos utilizando avaliações objectivas de AF são limitados (Thomas & Williams, 2008). Dados obtidos em adolescentes por questionários são metodologicamente mais pobres quando comparados com medidas objectivas obtidas por acelerómetros, (Martinez-Gomez et al., 2012). Neste estudo observamos as associações entre PCR e a percentagem de AFMMV. Os nossos resultados não revelaram associações significativas entre a PCR e a percentagem de AFMMV. ajustadas por idade, maturação e IMC. Os nossos resultados são consistentes com os reportados no *NHANES study*, com 1643 jovens de 6 a 17 anos, onde não encontraram qualquer associação entre PCR e AF medida objectivamente (Loprinzi et al., 2011). Similarmente em outros dois estudos recentes, também não encontraram associação entre AF medida objectivamente e a PCR (Martinez-Gomez et al., 2010; Martinez-Gomez et al., 2012). No entanto, (Parrett et al., 2010), examinou a associação conjunta entre adiposidade corporal, PCR e AF (medida por pedómetros) e encontrou uma associação negativa ($r = -0.49$, $p < 0.05$) entre um grupo de 44 crianças.

É plausível que durante a infância e adolescência possa ser muito cedo para observar uma relação direta e independente da AF nos níveis de concentração de PCR (Thomas et al., 2008). É possível que quando os níveis de concentração de PCR estão em níveis normais a AF possa ter pouca influência (Loprinzi et al., 2011). Entretanto não existe qualquer valor de referência de PCR definido para crianças e adolescentes, o que pode levar esses resultados a serem reconsiderados.

Um dos principais pontos fortes do estudo foi investigar a associação dos níveis de concentração de PCR com medidas objectivas da actividade física, e observar estas análises independentemente do IMC, estratificadas por géneros. Nossos resultados devem ser interpretados com a compreensão de algumas limitações. Em primeiro lugar, é importante reconhecer o transversal

desde estudo e por via disso a direccionalidade causal não pode ser inferida. Estudos longitudinais e intervencionais podem oferecer uma nova visão, e talvez apresentar resultados mais robustos com relação às associações entre a PCR com a AF e a ACR em adolescentes.

Assim, os resultados deste estudo permite-nos dizer que aparentemente a PCR se associa de forma negativa com a ACR, mas de forma diferenciada em função do género, sendo que no feminino parece menos dependente do IMC. São necessários mais estudos em amostras representativas para tentar elucidar a relação da AF e os níveis de concentração de PCR em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andersen, L. B., Riddoch, C., Kriemler, S., & Hills, A. P. (2011). Physical activity and cardiovascular risk factors in children. In *Br J Sports Med* (Vol. 45, pp. 871-876). England.
- Boreham, C. A., Paliczka, V. J., & Nichols, A. K. (1990). A comparison of the PWC170 and 20-MST tests of aerobic fitness in adolescent schoolchildren. *J Sports Med Phys Fitness*, 30(1), 19-23.
- Cook, D. G., Mendall, M. A., Whincup, P. H., Carey, I. M., Ballam, L., Morris, J. E., Miller, G. J., & Strachan, D. P. (2000). C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. In *Atherosclerosis* (Vol. 149, pp. 139-150). Ireland.
- Gersh, B. J., Sliwa, K., Mayosi, B. M., & Yusuf, S. (2010). Novel therapeutic concepts: The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: Global implications. *European Heart Journal*, 31(6), 642-648.
- Hamer, M., Sabia, S., Batty, G. D., Shipley, M. J., Tabak, A. G., Singh-Manoux, A., & Kivimaki, M. (2012). Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study. In *Circulation* (Vol. 126, pp. 928-933). United States.
- Hansson, G. K. (2005). Mechanisms of disease: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685-1695+1626.
- Harmse, B., & Kruger, H. S. (2010). Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: The PLAY study. *Cardiovascular Journal of Africa*, 21(6), 316-322.
- Hayes, H. M., Eisenmann, J. C., Pfeiffer, K., & Carlson, J. J. (2013). Weight status, physical activity, and vascular health in 9- to 12-year-old children. *Journal of Physical Activity and Health*, 10(2), 205-210.

- Hendelman, D., Miller, K., Baggett, C., Debold, E., & Freedson, P. (2000). Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9 Suppl), S442-449.
- Herder, C., Schneitler, S., Rathmann, W., Haastert, B., Schneitler, H., Winkler, H., Bredahl, R., Hahnloser, E., & Martin, S. (2007). Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. In *J Clin Endocrinol Metab* (Vol. 92, pp. 4569-4574). United States.
- Isasi, C. R., Deckelbaum, R. J., Tracy, R. P., Starc, T. J., Berglund, L., & Shea, S. (2003). Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics*, 111(2), 332-338.
- Ischander, M., Zaldivar Jr, F., Eliakim, A., Nussbaum, E., Dunton, G., Leu, S.-Y., Cooper, D. M., & Schneider, M. (2007). Physical Activity, Growth, and Inflammatory Mediators in BMI-Matched Female Adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(7), 1131-1138.
- Jarvisalo, M. J., Harmoinen, A., Hakanen, M., Paakkunainen, U., Viikari, J., Hartiala, J., Lehtimäki, T., Simell, O., & Raitakari, O. T. (2002). Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(8), 1323-1328.
- Juonala, M., Viikari, J. S. A., Rönkämaa, T., Taittonen, L., Marniemi, J., & Raitakari, O. T. (2006). Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), 1883-1888.
- Kapiotis, S., Holzer, G., Schaller, G., Haumer, M., Widhalm, H., Weghuber, D., Jilka, B., Röggl, G., Wolzt, M., & Widhalm, K. (2006). A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(11), 2541-2546.

- Kwon, S. (2011). C-reactive protein in children: Confounding by sex and linear regression modeling. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(4), 740.
- Kwon, S., Burns, T. L., & Janz, K. (2010). Associations of cardiorespiratory fitness and fatness with cardiovascular risk factors among adolescents: the NHANES 1999-2002. *Journal Of Physical Activity & Health*, 7(6), 746-753.
- Lagrand, W. K., Visser, C. A., Hermens, W. T., Niessen, H. W., Verheugt, F. W., Wolbink, G.-J., & Hack, C. E. (1999). C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*, 100(1), 96-102.
- Lavie, C. J., Church, T. S., Milani, R. V., & Earnest, C. P. (2011). Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 31(3), 137-145.
- Leger, L. A., Mercier, D., Gadoury, C., & Lambert, J. (1988). The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci*, 6(2), 93-101.
- Loprinzi, P., Cardinal, B., Crespo, C., Brodowicz, G., Andersen, R., Sullivan, E., & Smit, E. (2011). Objectively measured physical activity and C-reactive protein: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Scand J Med Sci Sports*.
- Llorente-Cantarero, F. J., Pérez-Navero, J. L., De Dios Benitez-Sillero, J., Muñoz-Villanueva, M. C., Guillén-Del Castillo, M., & Gil-Campos, M. (2012). Non-traditional markers of metabolic risk in prepubertal children with different levels of cardiorespiratory fitness. *Public Health Nutrition*, 15(10), 1827-1834.
- Martinez-Gomez, D., Eisenmann, J. C., Wärnberg, J., Gomez-Martinez, S., Veses, A., Veiga, O. L., & Marcos, A. (2010). Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: The AFINOS Study. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1501-1507.

- Martinez-Gomez, D., Gomez-Martinez, S., Ruiz, J. R., Diaz, L. E., Ortega, F. B., Widhalm, K., Cuenca-Garcia, M., Manios, Y., De Vriendt, T., Molnar, D., Huybrechts, I., Breidenassel, C., Gottrand, F., Plada, M., Moreno, S., Ferrari, M., Moreno, L. A., Sjöström, M., & Marcos, A. (2012). Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: The HELENA Study. *Atherosclerosis*, *221*(1), 260-267.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Malcom, G. T., Tracy, R. E., & Strong, J. P. (2000). Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*, *72*(5 Suppl), 1307S-1315S.
- Metcalf, B. S., Jeffery, A. N., Hosking, J., Voss, L. D., Sattar, N., & Wilkin, T. J. (2009). Objectively measured physical activity and its association with adiponectin and other novel metabolic markers: a longitudinal study in children (EarlyBird 38). *Diabetes Care*, *32*(3), 468-473.
- Owen, C. G., Nightingale, C. M., Rudnicka, A. R., Sattar, N., Cook, D. G., Ekelund, U., & Whincup, P. H. (2010). Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9- to 10-year-old UK children of white European, South Asian and black African-Caribbean origin: The Child Heart and health Study in England (CHASE). *Diabetologia*, *53*(8), 1620-1630.
- Parrett, A. L., Valentine, R. J., Arngrimsson, S. A., Castelli, D. M., & Evans, E. M. (2010). Adiposity, activity, fitness, and C-reactive protein in children. *Med Sci Sports Exerc*, *42*(11), 1981-1986.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., & Myers, G. L. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, *107*(3), 499-511.
- Plaisance, E. P., & Grandjean, P. W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. In *Sports Med* (Vol. 36, pp. 443-458). New Zealand.

- Puder, J. J., Schindler, C., Zahner, L., & Kriemler, S. (2011). Adiposity, fitness and metabolic risk in children: A cross-sectional and longitudinal study. *International Journal of Pediatric Obesity*, 6(2-2), e297-306.
- Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107(3), 363-369.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., & Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. In *N Engl J Med* (Vol. 347, pp. 1557-1565). United States.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis - An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-126.
- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Warnberg, J., Moreno, L. A., Carrero, J. J., Gonzalez-Gross, M., Marcos, A., Gutierrez, A., & Sjostrom, M. (2008). Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: the Avena study. In *Arch Pediatr Adolesc Med* (Vol. 162, pp. 462-468). United States.
- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Warnberg, J., & Sjöström, M. (2007). Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; The European Youth Heart Study. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1545-1551.
- Sadeghipour, H. R., Rahnema, A., Salesi, M., Rahnema, N., & Mojtahedi, H. (2010). Relationship between C-reactive protein and physical fitness, physical activity, obesity and selected cardiovascular risk factors in schoolchildren. *International journal of preventive medicine*, 1(4), 242.
- Shephard, R. J. (2003). Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med*, 37(3), 197-206; discussion 206.
- Steene-Johannessen, J., Kolle, E., Andersen, L. B., & Anderssen, S. A. (2013). Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children. *Med Sci Sports Exerc*, 45(4), 714-721.
- Stolzman, S., & Bement, M. H. (2012). Inflammatory Markers in Pediatric Obesity: Health and Physical Activity Implications. *Infant, Child, and Adolescent Nutrition*, 4(5), 297-302.

- Strong, W. B., Malina, R. M., Blimkie, C. J., Daniels, S. R., Dishman, R. K., Gutin, B., Hergenroeder, A. C., Must, A., Nixon, P. A., & Pivarnik, J. M. (2005). Evidence based physical activity for school-age youth. *The Journal of pediatrics*, 146(6), 732-737.
- Tam, C., Clement, K., Baur, L., & Tordjman, J. (2010). Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *obesity reviews*, 11(2), 118-126.
- Tanner, J. M., & Whitehouse, R. H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 51(3), 170-179.
- Thomas, N., Baker, J., Graham, M., Cooper, S., & Davies, B. (2008). C-reactive protein in schoolchildren and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *British journal of sports medicine*, 42(5), 357-360.
- Thomas, N. E., & Williams, D. R. R. (2008). Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people: Review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18(5), 543-556.
- Trost, S. G., Pate, R. R., Sallis, J. F., Freedson, P. S., Taylor, W. C., Dowda, M., & Sirard, J. (2002). Age and gender differences in objectively measured physical activity in youth. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(2), 350-355.
- Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (2001). Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*, 107(1), e13-e13.
- WHO, W. H. O. (2010). Global recommendations on physical activity for health. *Geneva: World Health Organization*, 8-10.
- Yu, H., & Rifai, N. (2000). High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: From theory to therapy. *Clinical Biochemistry*, 33(8), 601-610.
- Zwaka, T. P., Hombach, V., & Torzewski, J. (2001). C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation*, 103(9), 1194-1197.

Capítulo 4

Síntese Final e Conclusões Gerais

Síntese Final e Conclusões Gerais

Em consensual com estudos da literatura atual a existência de uma associação negativa entre Aptidão cardiorrespiratória e PCR foi apresentada, porém como visto em outros estudos essa relação pode ser atenuada pelo IMC. Em nosso estudo essa associação inversa somente permaneceu significativa no género feminino. O IMC parece exercer maior influência nos níveis de PCR, que os de AF e ACR, no entanto existem evidências de independente associação entre ACR e PCR no género feminino.

No entanto, atividade física e hábitos alimentares adequados são fatores decisivos para prevenção e redução da adiposidade corporal. E a obesidade apresenta-se como factor desencadeador do aumento dos níveis de PCR e conseqüentemente o aumento de risco cardiovascular. Daqui a necessidade de despertar nesta população, hábitos de vida saúdades, bem como estilos de vida ativo, de forma a prevenir ou minimizar o desenvolvimento e surgimento de DCV na vida adulta.

Associações entre atividade física ou aptidão cardiorrespiratória com PCR vêm sendo estudadas em cortes transversais e uso de questionários e os resultados quase sempre apresentados pela amostra total do estudo, apenas controlada por género, mais não estratificada, revelando uma carencia de dados demonstrando possíveis diferenças entre géneros. Em Portugal existe uma escassez de estudos que demonstram associações ou impacto da atividade física ou exercício físico, nos níveis de concentração de PCR em adolescentes.

Deste modo, o presente estudo surgiu não somente com a intenção de apresentar informações referentes aos níveis de concentração de PCR, AF e ACR de adolescentes portugueses, mas sim com o intuito de fornecer informações atuais e inovadoras a respeito destas variáveis e associações.

Assim, de acordo com os propósitos inerentes a cada capítulo, emergem as seguintes conclusões.

Associações entre atividade física, aptidão cardiorrespiratória e proteína C-reativa em crianças e adolescentes: Uma revisão sistemática.

(1) Inexistência de critérios para os níveis de PCR em crianças e adolescentes

(2) A PCR mostrou uma tendência de melhores resultados de inversa associação para a variável de ACR e menores para a AF, porém isto não é um consenso entre os investigadores, além do que quase sempre estes resultados não estão independentes do IMC ou adiposidade corporal.

Capítulo - 2

(3) Entre os estudos analisados, observou-se elevada diversidade metodológica e muitos deles limitados metodologicamente por questionários e dimensões amostrais.

(4) Necessidade de Estudos desta natureza em amostras mais representativas, e em amostras portuguesas, bem como a utilização de instrumentos mais fidedignos como acelerómetros para avaliação dos níveis de atividade física e o acesso directo aos níveis de ACR.

Proteína C-reativa, aptidão cardiorrespiratória e atividade física em adolescentes de 12 as 18 anos

(1) O género masculino apresenta melhores níveis de ACR que o género feminino.

Capítulo - 3

(2) Associação negativa entre PCR e ACR nos géneros masculino e feminino, porém independente do IMC somente no género feminino.

(3) Mais estudos em representativas amostras são necessários para tentar elucidar a relação da actividade física e os níveis de concentração de PCR em crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albert, M. A., Glynn, R. J., & Ridker, P. M. (2004). Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *The American journal of cardiology*, 93(2), 221-225.
- Andersen, L. B., Müller, K., Eiberg, S., Froberg, K., Andersen, J. F. B., Bugge, A., Hermansen, B. E.-N., & McMurray, R. G. (2010). Cytokines and clustered cardiovascular risk factors in children. *Metabolism*, 59(4), 561-566.
- Andersen, L. B., Riddoch, C., Kriemler, S., & Hills, A. P. (2011). Physical activity and cardiovascular risk factors in children. In *Br J Sports Med* (Vol. 45, pp. 871-876). England.
- Balagopal, P., George, D., Patton, N., Yarandi, H., Roberts, W. L., Bayne, E., & Gidding, S. (2005). Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. In *J Pediatr* (Vol. 146, pp. 342-348). United States.
- Bassuk, S. S., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2004). High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Current Problems in Cardiology*, 29(8), 439-493.
- Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., & Bao, W. (2006). Precursors of cardiovascular risk in young adults from a biracial (black–white) population: the Bogalusa Heart Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 817(1), 189-198.
- Bergstrom, G., Behre, C. J., & Schmidt, C. (2012). Moderate intensities of leisure-time physical activity are associated with lower levels of high-sensitivity C-reactive protein in healthy middle-aged men. In *Angiology* (Vol. 63, pp. 412-415). United States.
- Blair, S. N., & Brodney, S. (1999). Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Medicine and science in sports and exercise*, 31, 646-662.

- Blair, S. N., Kampert, J. B., Kohl III, H. W., Barlow, C. E., Macera, C. A., Paffenbarger Jr, R. S., & Gibbons, L. W. (1996). Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 276(3), 205-210.
- Blake, G. J., & Ridker, P. M. (2001). Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation research*, 89(9), 763-771.
- Boreham, C. A., Paliczka, V. J., & Nichols, A. K. (1990). A comparison of the PWC170 and 20-MST tests of aerobic fitness in adolescent schoolchildren. *J Sports Med Phys Fitness*, 30(1), 19-23.
- Buchan, D. S., Thomas, N. E., & Baker, J. S. (2012). Novel risk factors of cardiovascular disease and their associations between obesity, physical activity and physical fitness. *Journal of Public Health Research*, 1(1), e11.
- Collaboration, T. E. R. F. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*, 375(9709), 132-140.
- Cook, D. G., Mendall, M. A., Whincup, P. H., Carey, I. M., Ballam, L., Morris, J. E., Miller, G. J., & Strachan, D. P. (2000). C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. In *Atherosclerosis* (Vol. 149, pp. 139-150). Ireland.
- Chenillot, O., Henny, J., Steinmetz, J., Herbeth, B., Wagner, C., & Siest, G. (2000). High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med*, 38(10), 1003-1011.
- Christodoulos, A. D., Douda, H. T., & Tokmakidis, S. P. (2012). Cardiorespiratory fitness, metabolic risk, and inflammation in children. *Int J Pediatr*, 2012, 270515.
- Daniels, S. R., Jacobson, M. S., McCrindle, B. W., Eckel, R. H., & Sanner, B. M. H. (2009). American Heart Association Childhood Obesity Research Summit Executive Summary. *Circulation*, 119(15), 2114-2123.

- Duncan, M. J., Vale, S., Santos, M. P., Ribeiro, J. C., & Mota, J. (2012). The association between cardiovascular disease risk and parental educational level in Portuguese children. *Int J Environ Res Public Health*, 9(12), 4311-4320.
- Epstein, F. H., & Ross, R. (1999). Atherosclerosis—an inflammatory disease. *New England journal of medicine*, 340(2), 115-126.
- Ford, E. S., Giles, W. H., Myers, G. L., Rifai, N., Ridker, P. M., & Mannino, D. M. (2003). C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*, 49(8), 1353-1357.
- Ford, E. S., Li, C., Zhao, G., Pearson, W. S., & Capewell, S. (2009). Trends in the prevalence of low risk factor burden for cardiovascular disease among United States adults. *Circulation*, 120(13), 1181-1188.
- Franklin, B. A., & McCullough, P. A. (2009). *Cardiorespiratory fitness: an independent and additive marker of risk stratification and health outcomes*. Comunicação apresentada em Mayo Clinic Proceedings.
- Garanty-Bogacka, B., Syrenicz, M., Goral, J., Krupa, B., Syrenicz, J., Walczak, M., & Syrenicz, A. (2011). Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynologia Polska*, 62(6), 499-505.
- Gersh, B. J., Sliwa, K., Mayosi, B. M., & Yusuf, S. (2010). Novel therapeutic concepts: The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: Global implications. *European Heart Journal*, 31(6), 642-648.
- Gomes, M. C. (2002). Proteína C Reactiva: Um Novo Marcador «Dourado» de Risco Cardiovascular [95]. *Rev Port Cardiol*, 21(11), 1329-1346.
- Hamer, M., Sabia, S., Batty, G. D., Shipley, M. J., Tabak, A. G., Singh-Manoux, A., & Kivimaki, M. (2012). Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study. In *Circulation* (Vol. 126, pp. 928-933). United States.
- Hansson, G. K. (2005). Mechanisms of disease: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685-1695+1626.

- Harmse, B., & Kruger, H. S. (2010). Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: The PLAY study. *Cardiovascular Journal of Africa*, 21(6), 316-322.
- Hayes, H. M., Eisenmann, J. C., Pfeiffer, K., & Carlson, J. J. (2013). Weight status, physical activity, and vascular health in 9- to 12-year-old children. *Journal of Physical Activity and Health*, 10(2), 205-210.
- Hendelman, D., Miller, K., Baggett, C., Debold, E., & Freedson, P. (2000). Validity of accelerometry for the assessment of moderate intensity physical activity in the field. *Med Sci Sports Exerc*, 32(9 Suppl), S442-449.
- Herder, C., Schneitler, S., Rathmann, W., Haastert, B., Schneitler, H., Winkler, H., Bredahl, R., Hahnloser, E., & Martin, S. (2007). Low-grade inflammation, obesity, and insulin resistance in adolescents. In *J Clin Endocrinol Metab* (Vol. 92, pp. 4569-4574). United States.
- Isasi, C. R., Deckelbaum, R. J., Tracy, R. P., Starc, T. J., Berglund, L., & Shea, S. (2003). Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics*, 111(2), 332-338.
- Ischander, M., Zaldivar Jr, F., Eliakim, A., Nussbaum, E., Dunton, G., Leu, S.-Y., Cooper, D. M., & Schneider, M. (2007). Physical Activity, Growth, and Inflammatory Mediators in BMI-Matched Female Adolescents. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(7), 1131-1138.
- James, P. T., Leach, R., Kalamara, E., & Shayeghi, M. (2001). The worldwide obesity epidemic. *Obesity research*, 9 Suppl 4, 228S-233S.
- Jarvisalo, M. J., Harmoinen, A., Hakanen, M., Paakkunainen, U., Viikari, J., Hartiala, J., Lehtimäki, T., Simell, O., & Raitakari, O. T. (2002). Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 22(8), 1323-1328.

- Juonala, M., Viikari, J. S. A., Rönnemaa, T., Taittonen, L., Marniemi, J., & Raitakari, O. T. (2006). Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), 1883-1888.
- Kaplotis, S., Holzer, G., Schaller, G., Haumer, M., Widhalm, H., Weghuber, D., Jilma, B., Röggl, G., Wolzt, M., & Widhalm, K. (2006). A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(11), 2541-2546.
- Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Lowe, G., Pepys, M. B., Thompson, S. G., Collins, R., & Danesh, J. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 375(9709), 132.
- Kelishadi, R. (2007). Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiologic Reviews*, 29(1), 62-76.
- Kodama, S., Saito, K., Tanaka, S., Maki, M., Yachi, Y., Asumi, M., Sugawara, A., Totsuka, K., Shimano, H., & Ohashi, Y. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 301(19), 2024-2035.
- Kwon, S. (2011). C-reactive protein in children: Confounding by sex and linear regression modeling. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(4), 740.
- Kwon, S., Burns, T. L., & Janz, K. (2010). Associations of cardiorespiratory fitness and fatness with cardiovascular risk factors among adolescents: the NHANES 1999-2002. *Journal Of Physical Activity & Health*, 7(6), 746-753.
- Lagrand, W. K., Visser, C. A., Hermens, W. T., Niessen, H. W., Verheugt, F. W., Wolbink, G.-J., & Hack, C. E. (1999). C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation*, 100(1), 96-102.

- Lavie, C. J., Church, T. S., Milani, R. V., & Earnest, C. P. (2011). Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 31*(3), 137-145.
- Lee, D. C., Sui, X., Artero, E. G., Lee, I. M., Church, T. S., McAuley, P. A., Stanford, F. C., Kohl, H. W., & Blair, S. N. (2011). Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation, 124*(23), 2483-2490.
- Leger, L. A., Mercier, D., Gadoury, C., & Lambert, J. (1988). The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci, 6*(2), 93-101.
- Li, J. J., & Fang, C. H. (2004). C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Medical Hypotheses, 62*(4), 499-506.
- Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. In *J Am Coll Cardiol* (Vol. 54, pp. 2129-2138). United States.
- Libby, P., & Simon, D. I. (2001). Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation, 103*(13), 1718-1720.
- Lobelo, F., & Ruiz, J. R. (2007). Cardiorespiratory fitness as criterion validity for health-based metabolic syndrome definition in adolescents. *Journal of the American College of Cardiology, 50*(5), 471.
- Loprinzi, P., Cardinal, B., Crespo, C., Brodowicz, G., Andersen, R., Sullivan, E., & Smit, E. (2011). Objectively measured physical activity and C-reactive protein: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Scand J Med Sci Sports.*
- Llorente-Cantarero, F. J., Pérez-Navero, J. L., De Dios Benitez-Sillero, J., Muñoz-Villanueva, M. C., Guillén-Del Castillo, M., & Gil-Campos, M. (2012). Non-traditional markers of metabolic risk in prepubertal children with different levels of cardiorespiratory fitness. *Public Health Nutrition, 15*(10), 1827-1834.

- Majka, D. S., Chang, R. W., Vu, T. H., Palmas, W., Geffken, D. F., Ouyang, P., Ni, H., & Liu, K. (2009). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein: the multi-ethnic study of atherosclerosis. In *Am J Prev Med* (Vol. 36, pp. 56-62). Netherlands.
- Martinez-Gomez, D., Eisenmann, J. C., Wärnberg, J., Gomez-Martinez, S., Veses, A., Veiga, O. L., & Marcos, A. (2010). Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: The AFINOS Study. *International Journal of Obesity*, 34(10), 1501-1507.
- Martinez-Gomez, D., Gomez-Martinez, S., Ruiz, J. R., Diaz, L. E., Ortega, F. B., Widhalm, K., Cuenca-Garcia, M., Manios, Y., De Vriendt, T., Molnar, D., Huybrechts, I., Breidenassel, C., Gottrand, F., Plada, M., Moreno, S., Ferrari, M., Moreno, L. A., Sjöström, M., & Marcos, A. (2012). Objectively-measured and self-reported physical activity and fitness in relation to inflammatory markers in European adolescents: The HELENA Study. *Atherosclerosis*, 221(1), 260-267.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Herderick, E. E., Malcom, G. T., Tracy, R. E., & Strong, J. P. (2000). Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*, 72(5 Suppl), 1307S-1315S.
- Metcalf, B. S., Hosking, J., Jeffery, A. N., Voss, L. D., Sattar, N., & Wilkin, T. J. (2007). Unexpected Relationships Between Objectively Measured Physical Activity and Cardio-Diabetic Risk Factors in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes*, 56, A279-A279.
- Metcalf, B. S., Jeffery, A. N., Hosking, J., Voss, L. D., Sattar, N., & Wilkin, T. J. (2009). Objectively measured physical activity and its association with adiponectin and other novel metabolic markers: a longitudinal study in children (EarlyBird 38). *Diabetes Care*, 32(3), 468-473.
- Ortega, F., Ruiz, J., Castillo, M., & Sjöström, M. (2007). Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. *International Journal of Obesity*, 32(1), 1-11.

- Owen, C. G., Nightingale, C. M., Rudnicka, A. R., Sattar, N., Cook, D. G., Ekelund, U., & Whincup, P. H. (2010). Physical activity, obesity and cardiometabolic risk factors in 9- to 10-year-old UK children of white European, South Asian and black African-Caribbean origin: The Child Heart and health Study in England (CHASE). *Diabetologia*, *53*(8), 1620-1630.
- Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *69*(1), 29-35.
- Parrett, A. L., Valentine, R. J., Arngrimsson, S. A., Castelli, D. M., & Evans, E. M. (2010). Adiposity, activity, fitness, and C-reactive protein in children. *Med Sci Sports Exerc*, *42*(11), 1981-1986.
- Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, *102*(18), 2165-2168.
- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., & King, A. C. (1995). Physical activity and public health. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *273*(5), 402-407.
- Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., & Myers, G. L. (2003). Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, *107*(3), 499-511.
- Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Skoumas, J., Zeimbekis, A., Kokkinos, P., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. K. (2003). Association of leisure-time physical activity on inflammation markers (C-reactive protein, white cell blood count, serum amyloid A, and fibrinogen) in healthy subjects (from the ATTICA study). *American Journal of Cardiology*, *91*(3), 368-370.

- Plaisance, E. P., & Grandjean, P. W. (2006). Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. In *Sports Med* (Vol. 36, pp. 443-458). New Zealand.
- Popkin, B. M., & Doak, C. M. (2009). The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutrition reviews*, *56*(4), 106-114.
- Puder, J. J., Schindler, C., Zahner, L., & Kriemler, S. (2011). Adiposity, fitness and metabolic risk in children: A cross-sectional and longitudinal study. *International Journal of Pediatric Obesity*, *6*(2-2), e297-306.
- Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, *107*(3), 363-369.
- Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., & Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. In *N Engl J Med* (Vol. 347, pp. 1557-1565). United States.
- Ridker, P. M., Stampfer, M. J., & Rifai, N. (2001). Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. In *JAMA* (Vol. 285, pp. 2481-2485). United States.
- Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*, *47*(3), 403-411.
- Rommel, J., Simpson, R., Mounsey, J. P., Chung, E., Schwartz, J., Pursell, I., & Gehi, A. (2013). Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, *111*(2), 208-212.
- Rosenbaum, M., Nonas, C., Weil, R., Horlick, M., Fennoy, I., Vargas, I., & Kringas, P. (2007). School-based intervention acutely improves insulin sensitivity and decreases inflammatory markers and body fatness in junior high school students. In *J Clin Endocrinol Metab* (Vol. 92, pp. 504-508). United States.

- Ross, R. (1999). Atherosclerosis - An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115-126.
- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Warnberg, J., Moreno, L. A., Carrero, J. J., Gonzalez-Gross, M., Marcos, A., Gutierrez, A., & Sjostrom, M. (2008). Inflammatory proteins and muscle strength in adolescents: the Avena study. In *Arch Pediatr Adolesc Med* (Vol. 162, pp. 462-468). United States.
- Ruiz, J. R., Ortega, F. B., Warnberg, J., & Sjöström, M. (2007). Associations of low-grade inflammation with physical activity, fitness and fatness in prepubertal children; The European Youth Heart Study. *International Journal of Obesity*, 31(10), 1545-1551.
- Sadeghipour, H. R., Rahnema, A., Salesi, M., Rahnema, N., & Mojtahedi, H. (2010). Relationship between C-reactive protein and physical fitness, physical activity, obesity and selected cardiovascular risk factors in schoolchildren. *International journal of preventive medicine*, 1(4), 242.
- Santos, M. G., Pegoraro, M., Sandrini, F., & Macuco, E. C. (2008). Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. In *Arq Bras Cardiol* (Vol. 90, pp. 276-283). Brazil.
- Shephard, R. J. (2003). Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med*, 37(3), 197-206; discussion 206.
- Steene-Johannessen, J., Kolle, E., Andersen, L. B., & Anderssen, S. A. (2013). Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children. *Med Sci Sports Exerc*, 45(4), 714-721.
- Stolzman, S., & Bement, M. H. (2012). Inflammatory Markers in Pediatric Obesity: Health and Physical Activity Implications. *Infant, Child, and Adolescent Nutrition*, 4(5), 297-302.
- Strong, W. B., Malina, R. M., Blimkie, C. J., Daniels, S. R., Dishman, R. K., Gutin, B., Hergenroeder, A. C., Must, A., Nixon, P. A., & Pivarnik, J. M. (2005). Evidence based physical activity for school-age youth. *The Journal of pediatrics*, 146(6), 732-737.
- Tam, C., Clement, K., Baur, L., & Tordjman, J. (2010). Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *obesity reviews*, 11(2), 118-126.

- Tanner, J. M., & Whitehouse, R. H. (1976). Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*, 51(3), 170-179.
- Thomas, N., Baker, J., Graham, M., Cooper, S., & Davies, B. (2008). C-reactive protein in schoolchildren and its relation to adiposity, physical activity, aerobic fitness and habitual diet. *British journal of sports medicine*, 42(5), 357-360.
- Thomas, N. E., & Williams, D. R. R. (2008). Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people: Review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 18(5), 543-556.
- Trost, S. G., Pate, R. R., Sallis, J. F., Freedson, P. S., Taylor, W. C., Dowda, M., & Sirard, J. (2002). Age and gender differences in objectively measured physical activity in youth. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(2), 350-355.
- Tsang, T. W., Kohn, M., Chow, C. M., & Singh, M. F. (2009). A randomized controlled trial of Kung Fu training for metabolic health in overweight/obese adolescents: the "martial fitness" study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 22(7), 595-607.
- Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (2001). Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*, 107(1), e13-e13.
- WHO, W. H. O. (2010). Global recommendations on physical activity for health. *Geneva: World Health Organization*, 8-10.
- Yu, H., & Rifai, N. (2000). High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: From theory to therapy. *Clinical Biochemistry*, 33(8), 601-610.
- Zwaka, T. P., Hombach, V., & Torzewski, J. (2001). C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation*, 103(9), 1194-1197.