



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Fernanda Mussi Gazolla

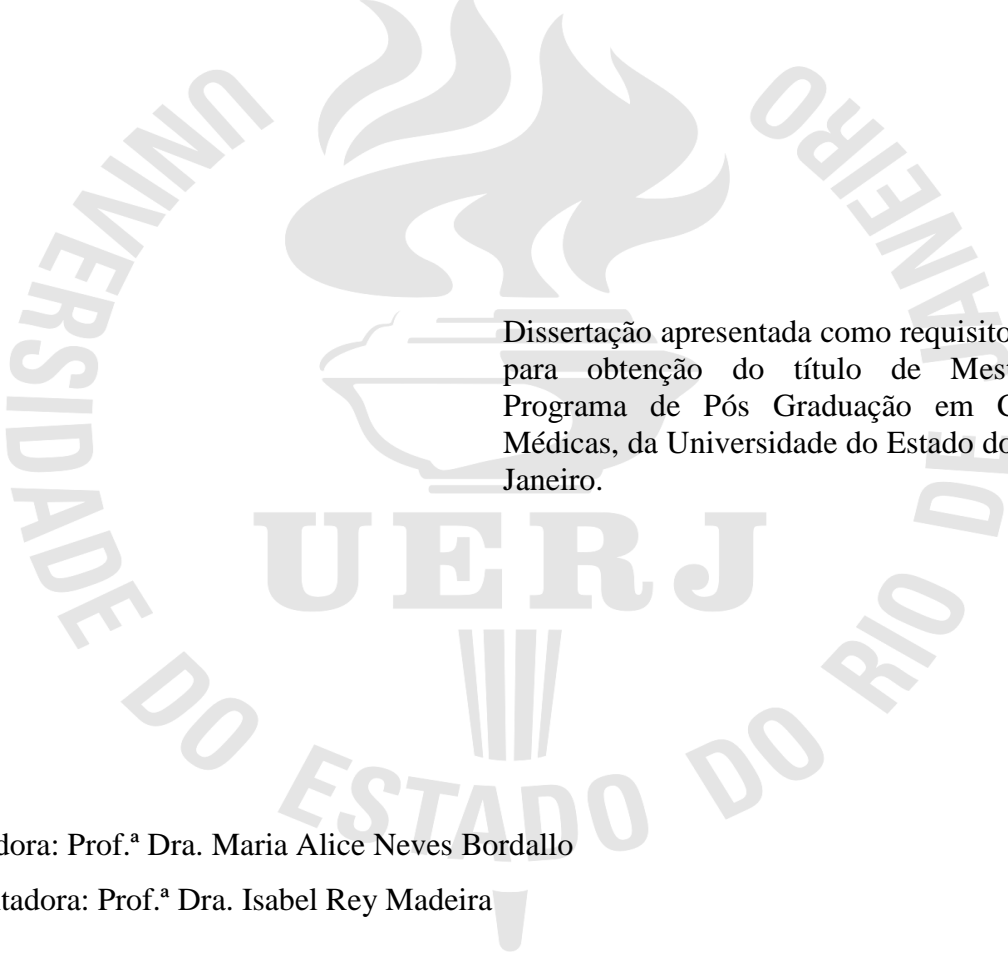
**Relação entre biomarcadores inflamatórios e espessamento da intima-  
médica carotídea em crianças obesas pré-púberes**

Rio de Janeiro

2012

Fernanda Mussi Gazolla

**Relação entre biomarcadores inflamatórios e espessamento da íntima-média carotídea  
em crianças obesas pré-púberes**



Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Alice Neves Bordallo

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Isabel Rey Madeira

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

G291 Gazolla, Fernanda Mussi.  
Relação entre biomarcadores inflamatórios e espessamento da íntima-média carotídea em crianças obesas pré-púberes / Fernanda Mussi Gazolla. – 2012.  
106 f.

Orientadora: Maria Alice Neves Bordallo.  
Coorientadora: Isabel Rey Madeira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Crianças – Nutrição – Teses. 2. Obesidade nas crianças – Teses. 3. Adipocinas – Teses. 4. Aterosclerose – Teses. 5. Doenças vasculares – Teses. 6. Espessura íntima-média carotídea. I. Bordallo, Maria Alice Neves. II. Madeira, Isabel Rey. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.  
CDU 616-056.52

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Fernanda Mussi Gazolla

**Relação entre biomarcadores inflamatórios e espessamento da íntima-média carotídea  
em crianças obesas pré-púberes**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 07 de dezembro de 2012.

Orientadora:

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Alice Neves Bordallo  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientadora:

Prof.<sup>a</sup> Dra. Isabel Rey Madeira  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Izabel Calland Ricarte Beserra  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Luiz Guilherme Kraemer de Aguiar  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2012

## **DEDICATÓRIA**

Às crianças, que fazem o nosso cotidiano mais feliz e por quem buscamos o aprendizado diário, com o objetivo de cuidar de sua saúde física, mental, emocional e espiritual.

## AGRADECIMENTOS

À minha família que tanto amo e admiro (Ronaldo, Helena, Marcus, Verinha, Badú, João Pedro e Ana Paula), pelo aconchego do nosso lar e o amor incondicional.

Ao Felipe, meu companheiro, pela compreensão, cumplicidade, exemplo e pelo amor tão puro que compartilhamos.

À Edna Cunha, minha pediatra e tia tão querida, que tanto admiro e me espelho.

À Maria Alice Neves Bordallo e Isabel Rey Madeira, orientadora e co-orientadora, que tanto admiro e tenho a agradecer: pelo convívio, aprendizado, confiança, amizade e companheirismo.

À Cecília Noronha Miranda Carvalho, minha companheira tão querida, que tanto admiro e me alegro.

À Suellen Martins Pinheiro e Bruna Moreira Muniz, minhas amigas queridas, companheiras que fizeram essa jornada tão especial.

À Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues, tão querida, pela disponibilidade e carinho em me orientar e ensinar epidemiologia e bioestatística.

À Alexandra Monteiro, tão querida, pela disponibilidade e entusiasmo na realização das ultrassonografias das carótidas.

Ao Flavio Moutinho e Paulo Solberg, amigos queridos, pela ajuda na confecção do resumo em inglês.

Ao Marcos Borges, Cristiane, Marco Aurélio, Elci, João Paulo, Gisele e Cláudia, queridos amigos do Laboratório de Hormônios HUPE-UERJ, pela ajuda valiosa desde a marcação, coleta e realização dos exames.

À Maria de Fátima Bevilacqua do laboratório de Diabetes, pela ajuda valiosa na realização das dosagens de proteína-C reativa.

À Miriam, Joyce e Nildia, tão queridas, pela ajuda tão valiosa no funcionamento do ambulatório.

Aos amigos tão queridos da UDA de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ (Jodélia, Paulo Mário, Lenora, Rogério, Ana Lúcia, Marise e Ana Paula), pelo acolhimento e carinho.

Ao Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), protocolo de número E-26/110.485/2010.

Há momentos na vida do homem em que, qualquer que seja a posição do corpo, a alma encontra-se de joelhos.

*Victor Hugo*

## RESUMO

GAZOLLA, Fernanda Mussi. *Relação entre biomarcadores inflamatórios e espessamento da íntima-média carotídea em crianças obesas pré-púberes*. 2012.106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

A exposição precoce a fatores de risco cardiovascular gera estado inflamatório crônico, podendo causar dano da função endotelial, seguido de espessamento da íntima-média carotídea. O objetivo desta pesquisa foi estudar a espessura íntima-média carotídea e seu comportamento em relação aos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular em crianças com excesso de peso pré-púberes. Realizou-se estudo transversal com 80 obesos, 18 com sobrepeso e 31 eutróficos do Ambulatório de Pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Avaliou-se, através de comparação de médias, medianas e frequências, o comportamento dos fatores de risco e da espessura íntima-média carotídea entre os sexos; entre obesos, com sobrepeso e eutróficos; entre resistentes e não resistentes à insulina. Avaliou-se, através de análise de regressão logística bivariada e multivariada, associação entre os fatores de risco e espessamento de íntima-média carotídea. Houve diferença estatisticamente significativa das médias e medianas de escore Z de índice de massa corpórea (p-valor=0,02), pressão arterial sistólica (p-valor=0,04) e adiponectina (p-valor=0,02) entre sexos; de circunferência da cintura (p-valor=0,0001), pressão arterial sistólica (p-valor=0,0001), diastólica (p-valor=0,001), *homeostatic model assessment for insulin resistance* (p-valor=0,0001), colesterol total (p-valor=0,02), HDL (p-valor=0,01), LDL (p-valor=0,03), triglicérides (p-valor=0,01), proteína C reativa (p-valor=0,0001), interleucina 6 (p-valor=0,02), leptina (p-valor=0,0001), espessura da íntima-média carotídea esquerda (p-valor=0,03) entre obesos, com sobrepeso e eutróficos; de escore Z de índice de massa corpórea (p-valor=0,0009), circunferência da cintura (p-valor=0,0001), pressão arterial sistólica (p-valor=0,0001), diastólica (p-valor=0,0006), colesterol total (p-valor=0,0004), triglicérides (p-valor=0,0002), leptina (p-valor=0,004) entre resistentes e não resistentes à insulina. Na regressão logística bivariada, escore Z de índice de massa corpórea, circunferência da cintura e pressão arterial sistólica associaram-se positivamente (p-valor<0,05) com o espessamento das carótidas direita, esquerda e com média dos valores de ambas. Na regressão logística multivariada, escore Z de índice de massa corpórea (p-valor=0,02) e pressão arterial sistólica (p-valor=0,04), associaram-se positivamente com íntima-média carotídea espessada à esquerda; níveis tensionais sistólicos (p-valor=0,01) se associaram com a média dos valores da íntima média carotídea de ambos os lados. Os achados mostram nas crianças pré-púberes com excesso de peso: que os fatores e biomarcadores de risco cardiovascular já se encontram presentes; influência de escore Z de índice de massa corpórea e níveis tensionais sistólicos sobre espessura íntima-média carotídea. A prevenção de aterosclerose deve iniciar precocemente, identificando-se e controlando-se fatores de risco cardiovascular. O pediatra deve procurar promover saúde cardiovascular da criança, prevenindo e/ou controlando obesidade, orientado prática regular de exercícios físicos e hábitos alimentares saudáveis.

Palavras-chave: Criança. Obesidade. Adipocinas. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Espessura íntima-media carotídea.



## ABSTRACT

Early exposure to cardiovascular risk factors creates a chronic inflammatory state that could damage the endothelium followed by thickening of the carotid intima media. The goal of this project was to study the carotid intima media thickness and its relationship to factors and biomarkers of cardiovascular risk in prepubertal children with excess weight. Eighty obese, 18 overweight and 31 normal weight children from the Ambulatório de Pediatria do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro participated in the study. Mean, median and frequencies of cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness were compared between genders, obese, overweight and normal weight children and between children with insulin resistance and without insulin resistance. The association between cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness was investigated using bivariate (or binary) and multivariate logistic regression. There was a statistically significant difference between the mean and median body mass index Z-score ( $p=0.02$ ), arterial blood pressure ( $p=0.04$ ) e adiponectin ( $p=0.02$ ) between genders. When comparing obese, overweight and normal weight children there were statistically significant differences in the abdominal circumference ( $p=0.0001$ ), arterial systolic blood pressure ( $p=0.0001$ ), diastolic blood pressure ( $p=0.001$ ), homeostatic model assessment for insulin resistance ( $p=0.0001$ ), total cholesterol ( $p=0.02$ ), HDL cholesterol ( $p=0.01$ ), LDL cholesterol ( $p=0.03$ ), triglycerides ( $p=0.01$ ), C reactive protein ( $p=0.0001$ ), interleukin 6 ( $p=0.02$ ), leptin ( $p=0.0001$ ) and carotid intima media thickness. When comparing insulin resistant and non resistant children there were statistically significant differences between body mass index ( $p=0.0009$ ), abdominal circumference ( $p=0.0001$ ), systolic arterial blood pressure ( $p=0.0001$ ), diastolic arterial blood pressure ( $p=0.0006$ ), total cholesterol ( $p=0.0004$ ), triglycerides ( $p=0.0002$ ), and leptin ( $p=0.004$ ). Using bivariate logistic regression there was a positive association ( $p<0.05$ ) between body mass index Z score, abdominal circumference and systolic arterial pressure and right, left and mean intima media thickness. Using multivariate logistic regression there was a positive association between left carotid intima media thickness and body mass index Z score ( $p=0.02$ ) and systolic arterial pressure ( $p=0.04$ ) and systolic blood pressure and the mean intima media thickness ( $p=0.01$ ). These results demonstrate that prepubertal children with excess weight already have factors associated with and biomarkers of cardiovascular risk and the influence of the score Z of the body mass index and systolic arterial blood pressure on the carotid intima media thickness. The prevention of arteriosclerosis must start early, with the identification and the control of cardiovascular risk factors. The pediatrician should encourage the cardiovascular health of children, preventing and/or controlling obesity, orienting the need for regular practice of physical exercises and healthy eating habits.

Keywords: Child. Obesity. Adipokines. Cardiovascular diseases. Atherosclerosis. Carotid intima-media thickness.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição das características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular de crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso investigadas.....	33
Tabela 2 –	Comparação das médias e medianas dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea entre as crianças do sexo feminino e masculino, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso.....	34
Tabela 3 –	Comparação das médias, medianas e frequências dos fatores de risco cardiovascular em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso, segundo o estado nutricional.....	35
Tabela 4 –	Comparação das medianas dos biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso, segundo o estado nutricional.....	36
Tabela 5 –	Comparação das médias, medianas e frequências dos fatores de risco cardiovascular, entre as crianças com e sem resistência insulínica, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso.....	37
Tabela 6 –	Comparação das medianas dos biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea, entre as crianças com e sem resistência insulínica, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso.....	38
Tabela 7 –	Análise de regressão logística bivariada da associação dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular com a íntima-média carotídea espessada média, esquerda e direita nas crianças pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso.....	39
Tabela 8 –	Análise de regressão logística bivariada e multivariada da associação dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular com a íntima-média carotídea espessada média, esquerda e direita nas crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
APQ1	Auxílio básico à pesquisa da FAPERJ
BRCV	Biomarcadores de risco cardiovascular
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
DCV	Doença Cardiovascular
DM2	Diabetes Mellitus do tipo 2
EIMc	Espessura da íntima-média carotídea
EIMcDir	Espessura da íntima-média carotídea direita
EIMcEsq	Espessura da íntima-média carotídea esquerda
EIMcMed	Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FRCV	Fatores de risco cardiovascular
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment for insulin resistance</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HUPE – UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro
IC	Intervalo de confiança
IDF	<i>Internacional Diabetes Federation</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corpórea
IMcEsp	Íntima-média carotídea espessada
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica

PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína-C reativa
PDAY Study	<i>The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study</i>
RI	Resistência insulínica
SM	Síndrome Metabólica
TG	Triglicéridos
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
UDA	Unidade Docente Assistencial
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
USG	Ultrassonografia
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZIMC	Escore de desvio padrão do índice de massa corpórea

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	15
1.1	<b>Obesidade</b> .....	15
1.1.1	<u>Epidemiologia</u> .....	15
1.1.2	<u>Distribuição de gordura e resistência insulínica</u> .....	16
1.1.3	<u>Tecido adiposo como órgão endócrino</u> .....	17
1.2	<b>Síndrome metabólica</b> .....	18
1.3	<b>Biomarcadores de risco cardiovascular – citocinas inflamatórias e adipocinas</b> ..	20
1.4	<b>Disfunção endotelial e aterosclerose</b> .....	22
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
2.1	<b>Objetivo geral</b> .....	25
2.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	25
3	<b>METODOLOGIA</b> .....	26
3.1	<b>Delineamento do estudo</b> .....	26
3.2	<b>População estudada</b> .....	26
3.3	<b>Etapas de realização do estudo</b> .....	26
3.3.1	<u>Recrutamento</u> .....	26
3.3.2	<u>Coleta de dados</u> .....	27
3.4	<b>Procedimentos</b> .....	28
3.4.1	<u>Medidas antropométricas</u> .....	28
3.4.2	<u>Procedimentos analíticos</u> .....	28
3.5	<b>Definições</b> .....	30
3.6	<b>Tratamento estatístico</b> .....	30
3.7	<b>Aspectos éticos</b> .....	32
3.8	<b>Continuidade da assistência</b> .....	32
4	<b>RESULTADOS</b> .....	33
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	42
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	50
7	<b>RECOMENDAÇÕES</b> .....	51
8	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> .....	52
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	53
	<b>APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	70

<b>APÊNDICE B</b> – Fluxograma com as etapas de realização do estudo .....	71
<b>APÊNDICE C</b> - Protocolo para coleta de dados - eutróficos .....	72
<b>APÊNDICE D</b> - Protocolo para coleta de dados – com excesso de peso .....	77
<b>APÊNDICE E</b> - Artigo submetido para publicação - Jornal de Pediatria .....	84
<b>ANEXO A</b> – Aprovação do projeto pelo comitê de ética e pesquisa .....	104
<b>ANEXO B</b> – Confirmação da submissão do artigo - Jornal de Pediatria .....	105

## INTRODUÇÃO

A presente dissertação tem a finalidade de apresentar a pesquisa realizada como pré-requisito para obtenção do título de mestre ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Foi estudada a espessura da íntima-média carotídea (EIMc) e o seu comportamento em relação aos fatores de risco cardiovascular (FRCV) convencionais e não-convencionais na faixa etária pediátrica. Os FRCV convencionais estudados não-modificáveis foram a idade e o sexo, e os modificáveis, os antropométricos e os metabólicos. Os FRCV não-convencionais estudados foram os biomarcadores de risco cardiovascular (BRCV).

Os FRCV convencionais modificáveis antropométricos avaliados no presente estudo foram o escore de desvio padrão do índice de massa corporal (ZIMC), a circunferência da cintura (CC) e as pressões arteriais sistólica e diastólica (PAS e PAD), e os metabólicos a glicose, o *Homeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR), o colesterol total (CT), a lipoproteína de alta densidade (HDL), a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e os triglicerídeos (TG). Esse grupo de FRCV, nada mais são que os componentes da síndrome metabólica (SM), conceito introduzido por Gerald Reaven em 1988.

Os FRCV não-convencionais avaliados, os BRCV, foram as citocinas inflamatórias proteína-C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL6), e as adipocinas leptina e adiponectina. Esses fazem parte de um grupo de “novos candidatos” a FRCV.

A patogênese mais encontrada nas doenças cardiovasculares (DCV) é a aterosclerose, que se inicia pelo dano da função endotelial, acompanhado do espessamento da íntima-média carotídea, terminando na formação da placa de ateroma (1).

Diante do exposto até o momento na literatura, é indiscutível a existência de evidências que este processo, de origem multifatorial, se inicia na infância através da expressão dos fatores genéticos, influenciados e acelerados pela instalação precoce e mantida dos FRCV convencionais modificáveis e dos não-convencionais (2).

A avaliação do complexo médio-intimal consiste em mensurar a distância entre a camada íntima e a camada média de qualquer artéria de grande e médio calibre. O aumento desta espessura é chamado de espessamento médio-intimal ou da íntima-média (3, 4). O espessamento da íntima-média carotídea determinada pela ultrassonografia (USG) é excelente marcador de risco cardiovascular e de doença arterial coronariana, podendo ser um método útil para quantificar os efeitos da exposição continuada aos FRCV na infância e na

adolescência (5, 6, 7, 8). É uma técnica não invasiva, de alta resolução e de rápida realização, considerada um dos melhores métodos na detecção de aterosclerose, mesmo em estágios precoces, demonstrando a estrutura da parede arterial com melhor resolução do que outras técnicas de imagem, como por exemplo a ressonância nuclear magnética (9, 10). Na literatura já se encontra descrição de crianças e adolescentes, com obesidade, com a espessura da íntima-média maior do que a de crianças eutróficas (4, 11, 12, 13).

Frente este panorama, a hipótese da presente dissertação é que alguns FRCV convencionais modificáveis e não-convencionais já estão presentes desde os anos pré-púberes nas crianças obesas, já atuando no endotélio vascular e na íntima-média dos vasos, levando ao espessamento dessas camadas à USG.



# 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1.1 Obesidade

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que provoca riscos à saúde. É um dos fatores mais importantes para explicar o aumento da carga de doenças crônicas não transmissíveis, como as DCV e o diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) (14).

### 1.1.1 Epidemiologia

A epidemia da obesidade começa, quase que simultaneamente, na maioria dos países de alta renda, por volta das décadas de 1970 e 1980. Posteriormente, a maioria dos países de renda média e muitos países de baixa renda também se tornaram vítimas do aumento da prevalência de obesidade em adultos e crianças (15). Atualmente, a obesidade é a desordem metabólica mais comum do ocidente. Estimativas globais recentes mostram que 1,46 bilhões de adultos estão acima do peso, e 502 milhões de adultos estão obesos, utilizando-se os pontos de corte de índice de massa corporal (IMC) de 25 e 30 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Além disso, 170 milhões de crianças e adolescentes foram classificados com sobrepeso ou obesidade (15, 16).

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-09, indicam que o excesso de peso em homens adultos passou de 18,5% (1974-75) para 50,1% (2008-09) e ultrapassou o das mulheres, que foi de 28,7% para 48%. Em meninos e rapazes de 10 a 19 anos, passou de 3,7% (1974-75) para 21,7% (2008-09). Já entre as meninas e moças da mesma faixa etária, foi de 7,6% (1974-75) para 19,4% (2008-09). Em meninos de 5 a 9 anos, houve uma mudança de 10,9% (1974-75) para 34,8% (2008-09) e em meninas do mesmo grupo etário, houve um padrão de aumento semelhante, passando de 8,6% (1974-75) para 32% (2008-09). Nesta última faixa etária 16,6% do total de meninos eram obesos, enquanto em meninas, a obesidade apareceu em 11,8% (17).

### 1.1.2 Distribuição de gordura e resistência insulínica

A fisiopatologia da obesidade, e de suas complicações, é complexa e ainda não está bem definida. Provavelmente há combinação de fatores genéticos, ambientais, metabólicos, psicológicos e comportamentais, resultando em um balanço energético positivo (18).

O tecido adiposo é armazenado sob duas formas, no compartimento subcutâneo e no visceral. Este último é conhecido como metabolicamente mais ativo que o subcutâneo (19, 20), havendo forte associação de resistência insulínica (RI), SM e DCV com gordura visceral, mais importante que a associação com o IMC isoladamente (21).

O aumento do tecido adiposo parece ser o primeiro passo na promoção das alterações no metabolismo da glicose e no desenvolvimento de RI (22).

A RI é definida como a ineficiência da insulina plasmática, sob concentrações usuais, em promover adequada captação periférica de glicose, suprimir a gliconeogênese hepática e inibir a produção de lipoproteína de muito baixa densidade. Suspeita-se de resistência insulínica em face de evidências clínicas fortes, como aquelas que compõem a síndrome metabólica. A confirmação se faz com medidas de insulina e glicose plasmáticas, através de índices baseados na insulinemia e na glicemia de jejum, ou após teste oral de tolerância à glicose, ou por intermédio do modelo mínimo baseado em coletas de amostras após glicose intravenosa, ou ainda a partir dos estudos de *clamp* de insulina e glicose (23). Estes últimos são os padrões ouro, mas são procedimentos invasivos e de difícil execução em pediatria. Nenhum destes métodos tem ponto de corte bem estabelecido para a faixa etária pediátrica.

Um desses índices, o HOMA-IR, é calculado multiplicando-se a glicemia (mmol/L) pela insulina ( $\mu$ UI/mL), ambas em jejum, e dividindo-se por 22,5 (24). O índice é amplamente utilizado em adultos, nos quais o ponto de corte mais aceito, acima do qual se define resistência insulínica, é 2,5 (24). No entanto, este ponto de corte não é consensual, já que vários estudos propõem outros valores, conforme uma recente revisão sobre o tema (25).

O índice HOMA-IR tem sido validado em crianças e adolescentes através da comparação com índices baseados em teste oral de tolerância à glicose (26, 27, 28, 29, 30) e com *clamp* de insulina e glicose (31, 32). A partir destas tentativas de validação, alguns autores procuram estabelecer pontos de corte de HOMA-IR para resistência insulínica para esta faixa etária. Barja e colaboradores o definiram como sendo 3 desvios padrão positivos da distribuição de um grupo de eutróficos, encontrando o valor de 3,8 (33). Manios e colaboradores utilizaram o percentil 97 de um grupo de eutróficos e obesos, encontrando

como ponto de corte o valor de 2,1 (34), enquanto Cuartero e colaboradores utilizaram o percentil 90 de indivíduos eutróficos, encontrando o valor de 3,43 (35). Através da construção de curvas *Receiver Operating Characteristic*, em estudos em indivíduos com obesidade, Keskin e colaboradores chegaram ao valor de 3,16 (29), e Atabek e Pirgon ao valor 2,7 (30), enquanto que Tresaco e colaboradores, em outro estudo, avaliando eutróficos e obesos, concluíram que valores em torno de 3 são adequados (36). Todos estes estudos incluíram crianças já púberes. Já o estudo multicêntrico italiano de d'Annunzio e colaboradores forneceu o percentil 95 de HOMA-IR para pré-púberes de 2,5 (37). Madeira e colaboradores, determinaram, a partir dos pontos de corte do índice HOMA-IR descritos na literatura para crianças e adolescentes, o valor de 2,5 como sendo aquele que melhor identificou síndrome metabólica em crianças pré-púberes obesas e com sobrepeso (38).

A RI causa diminuição da ação da insulina sobre a lipase lipoprotéica, menor captação de glicose e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, propiciando maior produção hepática de TG e lipoproteína de muito baixa densidade. Os TG da lipoproteína de muito baixa densidade são transferidos para a LDL, o que favorece a formação de partículas menores e mais densas, as quais têm maior acesso à camada íntima arterial, sendo mais suscetíveis à oxidação. Essas alterações, constituem um perfil lipídico que favorece a aterogênese (39, 40).

A manifestação precoce, nos indivíduos obesos, de diversas doenças crônico-degenerativas, como DM 2 e hipertensão arterial sistêmica (HAS), culminando com a aterosclerose, parece estar relacionada a um estado de desequilíbrio oxidativo sistêmico crônico (41).

Diante deste panorama, a obesidade visceral emergiu como um importante preditor de complicações metabólicas e aumento dos riscos cardiovasculares, também na faixa etária pediátrica e em adolescentes. Mais do que a quantidade de gordura, sua distribuição desempenha papel essencial sobre a ação da insulina (42, 43, 44).

### 1.1.3 Tecido adiposo como órgão endócrino

Hotamisligil e Spiegelman, no ano de 1993, descobriram mais uma função do tecido adiposo, ao observarem que o tecido adiposo proveniente de animais obesos apresentava significativo aumento da expressão do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), uma das

principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas na resposta imune. Até então, acreditava-se que as únicas células capazes de produzir citocinas eram as do sistema imune. (45).

Na busca da compreensão de quais seriam os fatores desencadeantes da resposta inflamatória no tecido adiposo de indivíduos obesos, foi demonstrado que o estresse oxidativo celular promovido pelo aumento da sobrecarga de nutrientes seria um deles (46).

O excesso de tecido adiposo, especialmente o visceral, produz grandes quantidades de citocinas inflamatórias, como a IL-6 e TNF- $\alpha$ , que têm ação sistêmica. Elas podem lesar o endotélio, causando um desequilíbrio na homeostase vascular, gerando vasoconstrição e facilitando a adesão de moléculas aterogênicas. As citocinas também levam a um desarranjo no metabolismo da glicose, através de suas ações na RI. Estas são condições que, ao longo dos anos, propiciam a instalação da DCV. Este estado de inflamação sistêmica poderia ser mensurado pela PCR. A reação de inflamação induzida pelos FRCV (HAS, adiposidade visceral, dislipidemia e RI) e a resposta imunológica associada são os principais eventos que conduzem a aterosclerose (47, 48, 49).

Foi a partir dessas descobertas, que o tecido adiposo passou a não ser mais considerado um tecido apenas de depósito, surgindo uma nova maneira de abordar a obesidade, como uma doença inflamatória. Neste caso podemos considerar a célula adiposa como “disfuncional”, secretante de diversas substâncias bioativas como as adipocinas e citocinas inflamatórias, que vão afetar a sensibilidade à insulina e a função endotelial (50).

O reconhecimento de que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, podendo gerar um estado de inflamação sistêmica crônica, abriu novas perspectivas de pesquisas para elucidar as relações entre obesidade, RI e DCV. Seria a reação inflamatória gerada pela obesidade, o “solo comum” entre a SM e a DCV. Em longo prazo, os distúrbios do metabolismo da glicose e dos lipídeos presentes na SM poderiam se associar ao dano vascular induzido pela inflamação, facilitando a ocorrência de eventos cardiovasculares? (18).

## 1.2 Síndrome metabólica

Gerald Reaven, em 1988, introduziu o conceito de síndrome X para descrever as alterações metabólicas e hemodinâmicas geradas pela presença da RI, atualmente conhecida como SM, que se caracteriza por alterações no metabolismo da glicose (intolerância à glicose)

e dos lipídeos (elevação nos valores de TG e redução nos valores de HDL), associados a HAS e obesidade. (51).

A prevalência da SM está aumentando em todo o mundo, acompanhando a epidemia global de obesidade. No Framingham Heart Study, um aumento ponderal de 2,25 Kg ou mais em 16 anos de acompanhamento esteve associado a 21% a 45% de incremento no risco de desenvolvimento da SM (52). Se antes era considerada uma síndrome tipicamente do adulto, com o aumento das taxas de obesidade infantil e em adolescentes, a presença de componentes da SM se faz presente em idades cada vez mais precoces (53, 54).

A adiposidade excessiva, especialmente visceral, se constitui um distúrbio-chave no desenvolvimento da SM. Já foi demonstrado que as células adiposas apresentavam características morfológicas e metabólicas diferentes, de acordo com sua localização no organismo. Demonstrou-se ainda que a sensibilidade à ação da insulina é maior no tecido adiposo subcutâneo que no abdominal (55).

A patogênese da agregação dos componentes da SM ainda não está totalmente conhecida. Até o momento, não se encontrou um mecanismo central único. Acredita-se que a RI e a obesidade visceral sejam os mecanismos iniciais mais importantes. Entretanto, considera-se que fatores genéticos, como o sexo e outros fatores ambientais, como por exemplo o tabagismo, também possam ser importantes no desenvolvimento da SM. A RI é descrita como central na patogênese da síndrome, explicando a associação entre obesidade e disfunção vascular (56, 57, 58, 59).

Desde as primeiras definições, no final da década de 1990, os critérios diagnósticos da SM no adulto tem sido alvo de muitos estudos. Apesar da multiplicidade de definições, como as da *World Health Organization* (WHO), do *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel* (NCEP - ATP III), e do *Internacional Diabetes Federation* (IDF), não há uma definição ideal da SM, tanto para a prática clínica, como para pesquisa clínica e epidemiológica.

Os critérios diagnósticos das definições existentes não são uniformes, dificultando e limitando a comparação de taxas de prevalência, impacto e risco metabólico de diferentes estudos, em diferentes populações. Independentemente da definição utilizada para o diagnóstico da SM, a maioria concorda quanto aos componentes centrais que devem estar presentes – obesidade, dislipidemia, HAS e intolerância à glicose, mas discordam acerca dos pontos de corte de cada componente individual, de requisitos específicos (por exemplo, obesidade visceral ou RI) e na inclusão de fatores adicionais (por exemplo, microalbuminúria). Apesar da definição empregada para o diagnóstico da síndrome, é

necessária a identificação de cada um de seus componentes, com o objetivo de implementar mudanças no estilo de vida, a fim de reduzir a morbimortalidade decorrente do DM2 e das DCV (60, 61).

Da mesma forma que nos adultos, não há uma definição oficial para SM em crianças, e as mesmas limitações e dificuldades em relação à uniformidade dos critérios diagnósticos existem. No entanto, seus principais componentes e marcadores clínicos já podem ser razoavelmente estabelecidos na faixa etária pediátrica. A IDF, em 2008, publicou uma definição de SM para crianças e adolescentes. Esta classificação, no entanto, só deve ser aplicada na clínica a crianças acima de 10 anos, por falta de evidências científicas referentes aos mais jovens (62).

### **1.3 Biomarcadores de risco cardiovascular – citocinas inflamatórias e adipocinas**

Um novo conceito sobre a função biológica do tecido adiposo vem se consolidando deixando de ser considerado mero estocador de energia, protetor mecânico ou regulador da temperatura corporal. Um grande número de estudos recentes sobre o tecido adiposo vem destacando o seu papel fundamental como órgão endócrino que secreta uma série de substâncias, denominadas adipocinas, que mediam muitas das complicações vasculares e metabólicas decorrentes do excesso de adiposidade (63, 64). À medida que a massa de tecido adiposo visceral é expandido, a secreção dessas substâncias é aumentada, o que reduz a sensibilidade à insulina e contribui para a disfunção endotelial (65).

Diversas adipocinas secretadas pelos adipócitos aumentam, direta ou indiretamente, a produção e a circulação de marcadores relacionados com a inflamação. Estes, por conseguinte, encontram-se elevados em indivíduos obesos. Existem evidências demonstrando que o estado inflamatório pode ser devido à RI e às outras desordens associadas à obesidade, como os outros componentes da SM. Assim, avança-se a hipótese que a inflamação seja uma consequência da obesidade (66, 67, 68).

As adipocinas desempenham papel importante, de forma autócrina, parácrina e endócrina, na regulação energética e no metabolismo, em especial o glicídico e o lipídico. Além das adipocinas cujas funções metabólica (ácidos graxos livres não esterificados, adiponectina, resistina, *agouti related peptide* e vifastina) e endócrina (leptina e enzimas envolvidas no metabolismo de hormônios esteróides) predominam, outras possuem função

imunológica (IL-6, TNF- $\alpha$  e fatores do complemento), e ainda cardiovascular (proteínas do sistema renina-angiotensina e inibidor da ativação do plasminogênio-1) (69, 70, 71, 72, 73).

Algumas adipocinas importantes na interrelação sistema vascular, estado inflamatório crônico e obesidade são: a leptina (regulação da massa corporal e do apetite), a adiponectina (que tem relação inversa com a massa corporal e propriedades anti-inflamatórias), a resistina (com efeitos na adipogênese), a IL-6 (que aumenta a produção da PCR pelo fígado), a PCR, o TNF- $\alpha$  (molécula pró-inflamatória) e o angiotensinogênio (74). A adiponectina normalmente circula com a concentração mais alta entre todas as adipocinas circulantes (70).

A leptina foi a primeira adipocina a ser identificada. Apresenta importantes funções fisiológicas, envolvidas na regulação da ingestão alimentar, do gasto energético, de funções neuroendócrinas e de processos imunes (75, 76, 77). Ela é produzida exclusivamente pelo tecido adiposo, mais especificamente, pelos adipócitos maduros, secretada em proporção ao tecido adiposo presente. (75, 78). Sua maior produção ocorre no tecido adiposo subcutâneo (75). Nos obesos são encontrados níveis elevados de leptina. Estudos recentes demonstram alta concentração circulante de leptina em crianças pré-púberes (79), como também em adolescentes obesos de ambos os gêneros (80, 81). Em estados de excesso de adiposidade, as possíveis alterações fisiopatológicas seriam decorrentes de resistência à ação da leptina, ou de defeitos no transporte da mesma para o sistema nervoso central (82). A leptina, nos obesos, apresenta propriedades pro-inflamatórias (83), parece contribuir para a RI (84, 85), ter função pró-trombótica direta (86), além de atuar conjuntamente a insulina e aos ácidos graxos livres, estimulando a atividade simpática e a vasoconstrição. Portanto, leptina e insulina podem interagir na modulação da função vascular, e esta interação pode ter implicações importantes na disfunção vascular observada em indivíduos com SM, embora existam outros fatores conectando o aumento da adiposidade à RI (87).

Adiponectina é uma adipocina especificamente secretada pelos adipócitos, que circula em níveis relativamente elevados no sangue. A adiponectina exibe potentes respostas anti-inflamatórias e antiaterogênicas no tecido vascular, em adição aos seus efeitos de sensibilização à insulina nos tecidos envolvidos nos metabolismos glicídico e lipídico. Atua reduzindo a expressão de moléculas de adesão, a adesão de monócitos a células endoteliais, a captação de LDL oxidada e conseqüentemente a formação de células espumosas, além de diminuir a proliferação e a migração de células musculares lisas. Assim, os níveis reduzidos de adiponectina circulante, encontrados no excesso de adiposidade visceral, contribuem não só para a RI, mas também para a disfunção endotelial vascular, características da SM (76, 78, 79). Níveis elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6, encontrados quando há excesso de adiposidade visceral,

levariam à redução da síntese e secreção da adiponectina, que associados a níveis elevados de PCR, propiciam um estado pró-inflamatório, favorecendo o desenvolvimento da aterosclerose (77).

Quanto à IL-6, foi demonstrado que a sua produção, in vivo, se dá no tecido subcutâneo humano. Esta produção, bem como suas concentrações no sangue, aumenta à medida que aumenta a adiposidade. Estimou-se que 30% da IL-6 circulante é originária do tecido adiposo em pessoas saudáveis (88). Foi também observado in vitro que o tecido adiposo visceral libera mais IL-6 do que o tecido subcutâneo(89). A IL-6 pode ser a chave no desenvolvimento da DCV através de diversos mecanismos, como alterações metabólicas, endoteliais e da coagulação. Ela pode elevar a glicose, alterar a sensibilidade à insulina, aumentar a liberação de moléculas de adesão pelo endotélio, aumentar a liberação hepática de fibrinogênio e exercer efeito pro-coagulante nas plaquetas(90). Assim, níveis elevados de IL-6 são associados com a SM de uma forma dependente da obesidade. A IL-6 estimularia a produção hepática de PCR(91, 92, 93).

A PCR é um reagente de fase aguda, sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, o TNF- $\alpha$  e a interleucina-1. Ela tem sido utilizada no diagnóstico e acompanhamento de doenças inflamatórias. Estudos populacionais têm mostrado relação entre o peso corporal e a PCR (94, 95, 96, 97, 98, 99), e entre o aumento da PCR e o desenvolvimento de complicações da doença vascular (100, 101). Outros estudos demonstram uma ação direta da PCR no processo aterosclerótico (102, 103). Níveis elevados de PCR têm sido relacionados com aumento da EIMc, um marcador de aterosclerose subclínica (104, 105, 106, 107). A PCR é tanto considerada um biomarcador do processo aterosclerótico, como também está envolvida em sua patogenese (108, 109, 110).

#### **1.4 Disfunção endotelial e aterosclerose**

No início do século XIX surgiu o interesse pelo conhecimento do comportamento do processo de aterosclerose na infância e adolescência, e, a partir de então, muitos estudos de necropsia foram publicados, indicando o início precoce da formação das lesões ateroscleróticas nessa faixa etária (111, 112, 113).

Os principais estudos epidemiológicos para avaliação de risco cardiovascular, realizados em crianças, adolescentes e jovens, o *Bogalusa Heart Study* e o *The*



*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study* (PDAY Study), mostraram a presença de lesões ateroscleróticas em crianças e adolescentes. Além de esses dois estudos terem mostrado que essas lesões agravavam-se com avanço da idade, também tem demonstrado que a ocorrência das lesões ateroscleróticas está relacionada como o número e a severidade dos FRCV(114, 115, 116, 117, 118, 119).

A parede do vaso sanguíneo é composta por três camadas concêntricas: íntima, média e adventícia. A íntima, adjacente ao lúmen do vaso sanguíneo, é composta de uma camada única e contínua de células endoteliais com o tecido conjuntivo subjacente. As células endoteliais desempenham funções cruciais na regulação do tônus vascular (120), permitindo um equilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores. O bom funcionamento do aparelho cardiovascular depende de um endotélio sadio (121).

A disfunção endotelial pode ser caracterizada como um desequilíbrio de qualquer um dos fatores de manutenção da homeostase vascular, como a capacidade de vasodilatação, e a resposta ao óxido nítrico. Ocorre como consequência a diminuição do efeito endotélio-protetor deste último. Os eventos seguintes são proliferação de células musculares e espumosas, coagulação, fibrinólise, trombose e oxidação (122). O desenvolvimento da aterosclerose em grandes vasos, a diminuição da capacidade vasodilatadora das arteríolas e o aumento do recrutamento de células inflamatórias em vênulas pós-capilares resultam dessa disfunção das células endoteliais (74, 123, 124, 125, 126, 127).

A injúria endotelial constitui o evento inicial do processo de formação da placa aterosclerótica, e a aterogênese pode ser considerada como uma resposta inflamatória protetora à agressão do endotélio (1, 128). Como resultado dessa injúria, os macrófagos incorporam grandes quantidades de partículas de LDL oxidadas e transformam-se nas chamadas células espumosas, que constituem a manifestação mais precoce da aterosclerose. A aglomeração de células espumosas se constitui nas estrias gordurosas. O acúmulo progressivo de lipídeos ao longo do tempo resulta em proliferação de músculo liso e o desenvolvimento de uma placa fibrosa. Com o passar do tempo, esta placa vai aumentando de tamanho, levando ao espessamento da parede arterial e formando o ateroma. Quando o ateroma é revestido por tecido conjuntivo fibroso, forma-se o fibroateroma. Durante essa evolução, pode haver necrose ou hemorragia no interior da placa ou a placa pode romper, levando a oclusão distal da artéria por embolização (129, 130, 131). As células espumosas e estrias gordurosas podem surgir na primeira década de vida. As lesões intermediárias e o ateroma surgem a partir da terceira década de vida, e o fibroateroma e as lesões com necrose, hemorragia ou até rompimento da placa, a partir da quarta década (131).

O conceito de que a aterosclerose é um fenômeno crônico degenerativo do idoso foi substituído pelo que a considera uma doença inflamatória crônica subclínica iniciada na infância. Hoje se sabe que o depósito anormal de lipídeos na parede vascular é o espectro final da doença, e que previamente ocorrem diversas alterações disfuncionais, alterando a reatividade endotelial e microvascular (132, 133), levando a perda da ação protetora do endotélio, com aumento da propensão à vasoconstrição, trombose, inflamação e proliferação celular na parede do vaso (134). Todas são alterações precoces e “silenciosas” do processo aterogênico, marcadoras de dano arterial, e que precedem a formação da placa ateromatosa. Estas alterações ocorrem muitos anos antes das manifestações estruturais e clínicas da doença, verificando-se, portanto, a existência de um longo período assintomático. (135, 136, 137, 138).

São cada vez mais frequentes as evidências que mostram que a obesidade *per se*, e os FRCV a ela relacionados, em crianças e adolescentes, está associada a um crescente risco de complicações cardiovasculares hemodinâmicas em curto prazo, e estruturais e funcionais (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica) em longo prazo (139). Estas complicações cardiovasculares resultam de um estado crônico de lipotoxicidade, estresse oxidativo e inflamação de baixo grau, ao qual a parede arterial é continuamente submetida (94, 140, 141, 142, 143).

A disfunção endotelial, associada à vasodilatação endotélio-dependente prejudicada, a reduzida complacência arterial e o espessamento da íntima-média carotídea, são eventos precoces da evolução da aterosclerose em indivíduos com obesidade e que podem ser vistos em crianças obesas já desde idades de 9 a 12 anos. (144, 145). A disfunção do endotélio, ao longo do tempo, leva ao espessamento mensurável da íntima-média da parede de artérias de grande e médio calibre, como aorta, carótidas, e ilíacas. Este espessamento é considerado a primeira alteração anatômica da aterosclerose (146).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Estudar a EIMc e o seu comportamento em relação aos FRCV convencionais, não-modificáveis (idade e sexo) e modificáveis (antropométricos e metabólicos), e não-convencionais, os BRCV (inflamatórios), presentes na faixa etária pediátrica.

### 2.2 Objetivos específicos

1) Descrever as características gerais da população estudada em relação a média e o desvio-padrão de idade; a frequência de sexo; a frequência de estado nutricional (eutrofia, sobrepeso e obesidade); a média e o desvio-padrão da espessura da íntima-média carotídea esquerda (EIMc Esq), da espessura da íntima-média carotídea direita (EIMc Dir) e da espessura da íntima-média carotídea média (EIMc Med).

2) Avaliar o comportamento das variáveis idade, antropométricas - ZIMC, CC, PAS e PAD; metabólicas - glicose, insulina, HOMA-IR, CT, HDL, LDL e TG; BRCV - PCR, IL6, leptina e adiponectina; e EIMc Esq, EIMc Dir e EIMc Med nos sexos feminino e masculino.

3) Avaliar o comportamento das variáveis idade, sexo, antropométricas, metabólicas, BRCV e EIMc Esq, EIMc Dir e EIMc Med nas diferentes categorias de estado nutricional.

4) Avaliar o comportamento das variáveis idade, sexo, antropométricas, metabólicas, BRCV e EIMc Esq, EIMc Dir e EIMc Dir nos diferentes status de RI.

5) Avaliar a associação das variáveis idade, sexo, antropométricas, metabólicas e dos BRCV com a íntima-média carotídea espessada (IMc Esp) à esquerda, IMc Esp à direita, e IMc Esp da média dos valores dos lados esquerdo e direito.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal.

#### **3.2 População estudada**

Crianças eutróficas e com excesso de peso oriundas do ambulatório de Pediatria Geral do Hospital Universitário Pedro Ernesto – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ).

##### *Composição da amostra – critérios de elegibilidade*

Foram selecionadas para compor a amostra crianças pré-púberes, segundo a avaliação clínica da maturação sexual pelo o critério de Tanner (147), de ambos os sexos e com idades entre 5 e 11 anos, que não tivessem sido submetidos a intervenção terapêutica prévia em programa para perda de peso (médica/nutricional), que não possuíssem doenças e/ou alterações metabólicas agudas ou crônicas (cardiovasculares, neurológicas, renais, hepáticas, pulmonares, reumatológicas, endocrinológicas, genéticas, cromossômicas, inflamatórias, infecciosas, oncológicas, pós-trauma e pós-cirúrgicas) e que não estivessem em uso crônico, ou no momento do recrutamento ou dentro do período de até um mês que o antecedeu, de corticosteroides e/ou anti-inflamatórios.

#### **3.3 Etapas de realização do estudo**

##### **3.3.1 Recrutamento**

O recrutamento para a participação no estudo foi realizado na sala de espera do ambulatório de Pediatria Geral do HUPE-UERJ, no período compreendido de maio de 2008 a dezembro de 2011, com crianças eutróficas e com excesso de peso que aguardavam atendimento para consulta médica de pediatria geral e/ou para 1ª consulta com a equipe de nutrição.

Após a apresentação da natureza e do propósito do estudo ao responsável pela criança (genitor ou representantes legalmente autorizados) e com o aceite do mesmo, era realizada pelo pesquisador a avaliação das crianças quanto aos critérios de elegibilidade, através da avaliação clínica da maturação sexual pelo critério de Tanner (147) e da leitura do prontuário médico acrescida de informações verbais colhidas com o responsável pela criança.

Aquelas que preenchiam estes critérios eram convidadas a participar do estudo, sendo agendada naquele momento a primeira consulta para o início da coleta de dados. As crianças que se encontravam fora dos critérios de elegibilidade seguiam seu acompanhamento no ambulatório de Pediatria Geral do HUPE-UERJ.

### 3.3.2 Coleta dos dados

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Pesquisa em Obesidade Infantil da Unidade Docente Assistencial (UDA) de Endocrinologia do HUPE-UERJ, e ocorreu num período médio de duas semanas.

No dia da consulta agendada para o início da coleta de dados, o responsável que acompanhava a criança (genitor ou representante legalmente autorizado) foi novamente informado sobre a natureza e os propósitos do estudo. Após a elucidação de todas as dúvidas, com o aceite em participar do estudo, era lido e assinado pelo responsável o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice A).

Posteriormente era dado início à sequência das etapas de coleta de dados estabelecidas pelo protocolo do estudo.

Toda a sequência das etapas de recrutamento das crianças para o estudo e de coleta de dados está descrita em um fluxograma (apêndice B).

### 3.4 Procedimentos

#### 3.4.1 Medidas antropométricas

A avaliação clínica-epidemiológica foi feita pelo pesquisador, nos moldes clássicos de anamnese e exame clínico em Pediatria, seguindo os formulários padrão de coleta de dados que fazem parte da linha de pesquisa em obesidade infantil, utilizados para crianças com excesso de peso e crianças eutróficas, no ambulatório de pesquisa em obesidade infantil – Projeto APOIO (apêndices C e D), com adaptações de acordo com os objetivos específicos.

A pesagem das crianças foi sem sapatos e com roupas leves, em balança da marca Filizola® (Filizola, São Paulo, SP, Brasil), com resolução do peso de 100g, e suas estaturas foram medidas sem sapatos, em estadiômetro de parede do tipo Halpender-Holtain de marca Tonelli® (Tonelli, Criciúma, SC, Brasil), com resolução de 1mm.

A medida da CC foi tomada com a criança despida, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal, de acordo com Callaway (148).

A aferição da pressão arterial foi tomada no braço direito, com a criança sentada, em repouso, com esfigmomanômetro da marca Tycos® (Welch Allyn Company, Arden), usando-se manguitos de tamanhos adequados para a idade. O método empregado foi o auscultatório, com as pressões sistólica e diastólica correspondendo às fases I e V de Korotkoff, seguindo as recomendações de Hoekelman (149).

#### 3.4.2 Procedimentos analíticos

Os exames laboratoriais realizados foram glicose, CT, HDL, TG, insulina, leptina, adiponectina, IL-6 e PCR ultrasensível. Para os quatro primeiros, foram utilizados métodos laboratoriais automatizados rotineiros, no Laboratório de Análises Clínicas do HUPE-UERJ. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald:  $LDL = CT - (HDL + TG/5)$  (150).

A bioquímica foi realizada no equipamento Konelab, com o *kit* BT 3000 Winer, que utiliza: para glicose, o método enzimático GOD-PAP (oxidase); para CT, o método enzimático CHOP-POD (estearase-oxidase); para TG, o método enzimático GPO/PAP

(oxidase); e para HDL, o método colorimétrico sem precipitação (enzimático colorimétrico) (Winterlab, Rosário, Santa Fé, Argentina).

A insulina foi dosada no laboratório de endocrinologia do hospital do estudo, no equipamento GAMA-C12, por meio de um *kit* que utiliza o método *Coat-A-Count*, um radioimunoensaio fase sólida marcado com 125I (DPC, Los Angeles, CA, USA). O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 3,1 a 9,3%, e o inter-ensaio de 4,9 a 10,0%.

A leptina e a adiponectina foram dosadas por radioimunoensaio, no mesmo laboratório, no equipamento GAMA-C12, com *kits* que utilizam o método de duplo anticorpo PEG (Linco Research, St. Charles, MO, USA), em soro adequadamente armazenado para tal. O *Kit* para leptina utiliza leptina humana marcada com 125I e um anti-soro de leptina humana, e o da adiponectina, adiponectina de coelho marcada com 125I e um anti-soro de coelho para adiponectina multi-espécie. O coeficiente de variação intra-ensaio para a leptina foi de 3,4 a 8,3%, e o inter-ensaio de 3,0 a 6,2%. Para a adiponectina, o coeficiente de variação intra-ensaio foi de 1,7 a 6,2%, e o inter-ensaio de 6,9 a 9,2%.

A dosagem de IL-6 foi realizada no mesmo laboratório, a partir do soro usando o Kit h-interleukin-6 (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, Mannheim, Germany), pelo método eletroquimioluminescência. O intervalo da curva foi de 7,81 - 500 pg/mL, com sensibilidade de 6.01 pg/mL.

A dosagem de PCR ultrasensível foi realizada a partir de soro usando o kit de Proteína C-Reativa (PCR-hs), (BioSystems S.A., Barcelona, Spain), pelo método de turbidimetria. O coeficiente de variação para a PCR us intraensaio foi de 0.18%, e o interensaio de 0.36%.

A avaliação da EIMc foi realizada no Serviço de Radiologia do HUPE-UERJ, por um único profissional treinado, utilizando o aparelho de USG de marca Toshiba Aplio XG, modelo SSA-790A. Para o estudo da EIMc foi utilizado o transdutor linear multifrequencial de alta resolução que fornece o cálculo digital da espessura intimal. As crianças foram examinadas na posição supina com a cabeça ligeiramente virada para o lado em exame. Foram realizadas, no mínimo, três aferições consecutivas, bilateralmente, nas artérias carótidas comuns, situadas no plano cerca de 1,5-2,0 cm abaixo da bifurcação carotídea. Foi considerado o valor médio das aferições como o de referência para a pesquisa (9).

### 3.5 Definições

Para definição dos diferentes estados nutricionais (obesidade, sobrepeso e eutrofia), foram utilizados os padrões da Organização Mundial de Saúde do ano de 2007, que os define de acordo com o IMC. O IMC foi calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado. O cálculo do escore Z do IMC foi feito no programa WHO Anthro Plus, versão 1.0.4 (WHO, Geneva, Switzerland). O critério estabelecido para obesidade foi o de IMC maior ou igual ao percentil 97, para sobrepeso foi o de IMC maior ou igual ao percentil 85 e menor que o percentil 97 e para eutrofia foi o de IMC menor que o percentil 85 e maior que o percentil 3 (151).

Para definição da EIMc usamos a medida da distância entre a face luminal do endotélio e à interface distal da camada muscular da artéria carótida, como descrito por Pignoli (9).

A EIMc Med foi definida como sendo a média dos valores da EIMc das artérias carótidas esquerda e direita.

O índice HOMA-IR foi calculado multiplicando-se a glicose de jejum (mmol/L) pela insulina de jejum ( $\mu$ IU/mL) e dividindo-se por 22,5 (152). O ponto de corte do índice HOMA-IR de 2,5, definido na casuística de uma amostra de crianças com obesidade e sobrepeso de uma população com características semelhantes às da população estudada, foi utilizado para definir status de RI, sendo esta presente para valor maior ou igual a 2,5 (38).

O ponto de corte da EIMc de 0,45mm, utilizado numa casuística de crianças chinesas pré-púberes com idades entre 5 e 9 anos, com obesidade, sobrepeso e eutrofia, foi utilizado para definir IMc Esp para os lados esquerdo e direito, e também para a média dos valores das artérias esquerda e direita, sendo esta presente para valor maior ou igual a 0,45mm (153).

### 3.6 Tratamento estatístico

Os dados coletados foram arquivados no programa Excel for Windows versão 8.0 (MapInfo Corporation, Troy, NY, USA) e analisados pelo programa Epi Info, versão 3.5.2 (CDC, Atlanta, GA, USA).

As variáveis categóricas estudadas foram sexo, estado nutricional, status da IMc Esp e status de RI.



As variáveis contínuas estudadas foram idade em anos, EIMc Esq, EIMc Dir, EIMc Med, ZIMC, CC, PAS, PAD, glicose, insulina, HOMA-IR, CT, HDL, LDL, TG, PCR, IL-6, leptina e adiponectina.

A população estudada foi dividida em grupos segundo sexo, estado nutricional, status de RI, e status IMc Esp.

As variáveis categóricas foram descritas por percentuais ou proporções. Utilizou-se o qui-quadrado de Pearson eo teste exato de Fisher para comparação das proporções.

As variáveis contínuas foram descritas através de médias, medianas, desvios padrão e distâncias interquartis. Utilizou-se o teste t de student, a análise de variância (ANOVA) e o teste Kruskal-Wallis para acomparação das médias e medianas respectivamente.

Análises de regressão logística bivariadas foram realizadas entre as variáveis resposta IMc Esp dos lados esquerdo, direito e da média dos valores dos lados esquerdo e direito, e os fatores e biomarcadores de risco cardiovascular.

Com o objetivo de avaliar a associação entre cada um dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e IMc Esp, foi realizada regressão logística bivariada entre cada um destes e IMc Esp do lado esquerdo, depois do lado direito, e a seguir com a média dos valores dos lados direito e esquerdo, em separado.

Posteriormente, análises de regressão logística multivariadas foram realizadas com os fatores de risco que tiveram associação estatisticamente significativa na análise bivariada.

Foram utilizados três modelos de regressão logística multivariada para controlar o efeito de fatores de confusão na relação do fator de risco de interesse principal e a ocorrência de espessamento da EIMc.Os modelos utilizados na análise foram: 1) Associação “ZIMCvs. IMc Esp” - foram incluídas as covariáveis idade, sexo e PAS; 2) Associação “CC vs. IMc Esp” também foram incluídas as covariáveis idade, sexo e PAS; e 3) Associações “PAS vs. IMc Esp” e “PAD vs. IMc Esp” foram incluídas nos modelos as covariáveis idade, sexo e ZIMC.

Em todos os testes estatísticos adotou-se como ponto de corte o nível de significância de até 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### **3.7 Aspectos Éticos**

Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do HUPE-UERJ, onde está cadastrado sob o número 2218-CEP/HUPE – CAAE; 0292.0.228.000-12. Está também cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob a folha de rosto de número 489827 (anexo A).

### **3.8 Continuidade da assistência**

Todas as crianças avaliadas com sobrepeso e obesidade foram agendadas para as próximas consultas no Ambulatório de Pesquisa em Obesidade Infantil da UDA de Endocrinologia do HUPE-UERJ, incorporando-se à clientela e à rotina daquele serviço, com atendimento clínico, nutricional e psicológico (caso houvesse indicação).

## 4 RESULTADOS

Foram selecionadas 129 crianças pré-púberes no período de maio de 2008 a dezembro de 2011, sendo 80 obesas (35 meninas e 45 meninos), 18 com sobrepeso (10 meninas e 8 meninos) e 31 eutróficas (17 meninas e 14 meninos). A média de idade das crianças foi  $7,74 \pm 1,34$  anos. A tabela 1 descreve as características gerais da amostra estudada.

Tabela 1 – Características gerais da amostra estudada

VARIÁVEIS	n = 129
<b>IDADE (ANOS); MÉDIA (DP†)</b>	7,74 ( $\pm 1,34$ )
<b>SEXO; MASCULINO:FEMININO, n (%)</b>	67: 62 (51,9: 48,1)
<b>ESTADO NUTRICIONAL; n (%)</b>	
<b>EUTROFIA</b>	31 (24)
<b>SOBREPESO</b>	18 (14)
<b>OBESIDADE</b>	80 (62)
<b>ZIMC‡; MÉDIA (DP†)</b>	
<b>EUTROFIA</b>	- 0,14 ( $\pm 0,67$ )
<b>SOBREPESO</b>	1,67 ( $\pm 0,25$ )
<b>OBESIDADE</b>	3,34 ( $\pm 1,22$ )
<b>EIM c§(mm); MEDIANA (DIQ  )</b>	
<b>ESQUERDA</b>	0,50 (0,40 - 0,50)
<b>DIREITA</b>	0,50 (0,40 - 0,50)
<b>MÉDIA¶</b>	0,45(0,40 - 0,50)

†Desvio padrão, ‡Escore de desvio padrão do índice de massa corporal, §Espessura da íntima-média carotídea, ||Distância interquartis, ¶Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

Na tabela 2 encontram-se compilados os resultados da comparação das médias dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular entre o sexo feminino e masculino. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias do ZIMC (p-valor = 0,02), PAS (p-valor = 0,04) e adiponectina (p-valor = 0,02). As médias de ZIMC e PAS foram maiores para o sexo masculino, enquanto a mediana dos valores da adiponectina apresentou-se menor no sexo masculino.

Tabela 2 – Comparação das médias e medianas dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea entre as crianças do sexo feminino e masculino, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso

VARIÁVEIS	FEMININO (N = 62)	MASCULINO (N = 67)	P-valor
IDADE (ANOS); MÉDIA (DP†)	7,6 (±1,22)	7,87 (±1,44)	0,27
ZIMC‡; MÉDIA (DP†)	1,90 (±1,64)	2,61 (±1,87)	<b>0,02*</b>
CCII (cm); MÉDIA (DP†)	68,07 (±11,56)	72,17 (±13,43)	0,07
PAS¶ (mmHg); MÉDIA (DP†)	88,12 (±6,77)	90,89 (±7,97)	<b>0,04*</b>
PAD** (mmHg); MÉDIA (DP†)	53,54 (±5,75)	55,44 (±7,52)	0,11
GLICOSE(mg/dl); MÉDIA (DP†)	85,40 (±7,65)	86,41 (±9,09)	0,50
INSULINA(µl U/ml); MEDIANA (DIQ§)	5,3 (0,2 – 10,2)	6,0 (0,4 – 11,3)	0,60
HOMA-IR; MEDIANA (DIQ§)	1,10 (0,01 – 1,90)	1,20 (0,07 – 2,50)	0,55
CT††(mg/dl); MÉDIA (DP†)	160,28 (±31,30)	158,40 (±30,61)	0,73
HDL (mg/dl); MÉDIA (DP†)	41,88 (±8,61)	45,01 (±10,50)	0,07
LDL (mg/dl); MÉDIA (DP†)	100,15 (±30,74)	94,16 (±26,86)	0,24
TG‡‡ (mg/dl); MEDIANA (DIQ§)	78,50 (34,00 – 116,00)	82,00 (25 – 117,00)	0,88
PCRIII (mg/dl); MEDIANA(DIQ§)	0,19 (0,04 – 0,42)	0,22 (0,04 – 0,43)	0,87
IL-6¶¶ (pg/ml); MEDIANA (DIQ§)	2,53 (1,50 – 3,78)	2,56 (1,50 – 4,12)	0,80
LEPTINA (ng/ml); MEDIANA (DIQ§)	13,45 (2,00 – 22,50)	10,5 (0,90 – 18,50)	0,26
ADIPONECTINA (µg/ml); MEDIANA (DIQ§)	11,69 (1,40 – 15,98)	9,24(0,97 – 15,53)	<b>0,02*</b>
EIM c§§(mm); MEDIANA (DIQ§)			
ESQUERDA	0,50 (0,40 – 0,50)	0,50 (0,40 – 0,50)	0,51
DIREITA	0,50 (0,40 – 0,40)	0,50 (0,40 – 0,50)	0,90
MÉDIA***	0,45 (0,40 – 0,50)	0,49 (0,40 – 0,50)	0,68

†Desvio-padrão, ‡Escore de desvio padrão do índice de massa corporal, I Circunferência da cintura, ¶ Pressão arterial sistólica, \*\* Pressão arterial diastólica, § Distância interquartil, †† Colesterol total, ‡‡ Triglicerídeos, III Proteína-C reativa, ¶¶ Interleucina-6, §§ Espessura da íntima-média carotídea, \*\*\* Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\*Foi considerada significância estatística quando p-valor foi menor do que 0,05.

Nas tabelas 3 e 4 observa-se a distribuição dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e da EIMc, de acordo com o estado nutricional. Observa-se diferença estatisticamente significativa ( $p$ -valor  $< 0,05$ ) entre as médias e medianas de CC, PAS, PAD, insulina, HOMA-IR, CT, HDL, LDL, TG, PCR, IL-6, leptina e EIMc Esq nas diferentes categorias de estado nutricional. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à proporção de meninos e meninas ( $p$ -valor = 0,46) e à média de idade ( $p$ -valor = 0,27).

Tabela 3 – Comparação das médias, medianas e frequências dos fatores de risco cardiovascular em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso, de acordo com o estado nutricional

VARIÁVEIS	EUTROFIA (N = 31)	SOBREPESO (N = 18)	OBESIDADE (N = 80)	P-valor
<b>IDADE (ANOS); MÉDIA (DP†)</b>	7,77 ( $\pm 1,05$ )	7,62 ( $\pm 1,65$ )	7,76 ( $\pm 1,38$ )	0,92
<b>SEXO; MASCULINO:FEMININO, n (%)</b>	14:17(45,2:54,8)	8:10 (44,4:55,6)	45:35 (56,2:43,8)	0,46
<b>CC‡(cm); MEDIANA (DIQ§)</b>	56,20 (49,00–58,00) <sup>a,b</sup>	62,75 (56,00–67,50) <sup>a,c</sup>	76,50 (55,80-83,00) <sup>b,c</sup>	<b>0,0001*</b>
<b>PAS‖(mmHg);MEDIANA (DIQ§)</b>	80 (80-90) <sup>a,b</sup>	90 (80-100) <sup>a</sup>	90 (80-100) <sup>b</sup>	<b>0,0001*</b>
<b>PAD¶(mmHg);MEDIANA (DIQ§)</b>	50 (40-50) <sup>a</sup>	50 (40-60)	60 (40-60) <sup>a</sup>	<b>0,001*</b>
<b>GLICOSE (mg/dl); MÉDIA (DP†)</b>	83,64 ( $\pm 6,36$ )	88,33 ( $\pm 9,05$ )	86,27 ( $\pm 8,84$ )	0,14
<b>INSULINA(<math>\mu</math>l U/ml); MEDIANA (DIQ§)</b>	2,7 (0,2 – 4,5) <sup>a</sup>	6,5 (1,2 – 8,1)	6,9 (1,1 – 14,2) <sup>a</sup>	<b>0,0001*</b>
<b>HOMA-IR; MEDIANA (DIQ§)</b>	0,54 (0,03 – 0,91) <sup>a</sup>	1,49 (0,26 – 1,91)	1,43 (0,21 – 3,00) <sup>a</sup>	<b>0,0001*</b>
<b>CT** (mg/dl); MÉDIA(DP†)</b>	146,02 ( $\pm 34,04$ ) <sup>a</sup>	161,22 ( $\pm 31,01$ )	164,03 ( $\pm 28,30$ ) <sup>a</sup>	<b>0,02*</b>
<b>HDL(mg/dl); MÉDIA (DP†)</b>	45,40 ( $\pm 10,82$ )	48,52 ( $\pm 8,83$ ) <sup>a</sup>	41,65 ( $\pm 9,03$ ) <sup>a</sup>	<b>0,01*</b>
<b>LDL (mg/dl); MÉDIA (DP†)</b>	85,68 ( $\pm 31,36$ ) <sup>a</sup>	97,37 ( $\pm 29,79$ )	101,37 ( $\pm 26,71$ ) <sup>a</sup>	<b>0,03*</b>
<b>TG††(mg/dl); MEDIANA (DIQ§)</b>	64,00 (35,00-92,00) <sup>a</sup>	76,00 (42,00-88,00)	86,50 (25,00-126,00) <sup>a</sup>	<b>0,01*</b>

†Desvio-padrão, ‡Circunferência da cintura, §Distância interquartil, ‖Pressão arterial sistólica, ¶Pressão arterial diastólica, \*\*Colesterol total, ††Triglicerídeos.

\*Foi considerada significância estatística quando  $p$ -valor foi menor do que 0,05.

<sup>a,b,c</sup>Os valores marcados com as mesmas letras sobrescritas são significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) após o post-hoc de comparações múltiplas, usando a análise de Bonferroni.

Tabela 4 – Comparação das medianas dos biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso, de acordo com o estado nutricional

VARIÁVEIS	EUTROFIA (N = 31)	SOBREPESO (N = 18)	OBESIDADE (N = 80)	P-valor
<b>PCR† (mg/dl); MEDIANA (DIQ§)</b>	0,11 (0,04 – 0,18)	0,13 (0,04 – 0,42)	0,30 (0,04 – 0,56)	<b>0,0001*</b>
<b>IL-6‡(pg/ml); MEDIANA (DIQ§)</b>	1,81 (1,50 – 2,74) <sup>a</sup>	2,38 (1,50 – 5,72)	2,79 (1,50 – 4,24) <sup>a</sup>	<b>0,02*</b>
<b>LEPTINA(ng/ml); MEDIANA (DIQ§)</b>	3,80 (1,00 – 5,00) <sup>a,b</sup>	5,85 (0,90 – 8,50) <sup>a,c</sup>	17,50 (2,10 – 24,10) <sup>b,c</sup>	<b>0,0001*</b>
<b>ADIPONECTINA (µg/ml); MEDIANA (DIQ§)</b>	12,10 (4,85–17,25)	10,45 (2,35-14,34)	10,22 (0,97-15,47)	0,08
<b>EIM cl (mm); MEDIANA (DIQ§)</b>				
<b>ESQUERDA</b>	0,40 (0,40 – 0,50) <sup>a,b</sup>	0,47 (0,40 – 0,50) <sup>a,c</sup>	0,50 (0,40 – 0,50) <sup>b,c</sup>	<b>0,03*</b>
<b>DIREITA</b>	0,40 (0,40 – 0,50)	0,45 (0,40 – 0,50)	0,50 (0,40 – 0,50)	0,35
<b>MÉDIA¶</b>	0,45 (0,40 – 0,50)	0,45 (0,40 – 0,50)	0,50 (0,40 – 0,50)	0,07

†Proteína-C reativa, §Distância interquartis, ‡Interleucina-6, ¶Espessura da íntima-média carotídea, ¶Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\*Foi considerada significância estatística quando p-valor foi menor do que 0,05.

<sup>a,b,c</sup> Os valores marcados com as mesmas letras sobrescritas são significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) após o post-hoc de comparações múltiplas, usando a análise de Bonferroni.

As tabelas 5 e 6 apresentam a comparação das médias, medianas e frequências dos fatores e biomarcadores de risco de acordo com o status de RI. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às médias de idade ( $p$ -valor = 0,06) e as frequências de sexo ( $p$ -valor = 0,41) entre as crianças com e sem RI. Houve diferença estatisticamente significativa ( $p$ -valor < 0,05) quanto as médias e medianas do ZIMC, CC, PAS, PAD, insulina, CT, TG e leptina.

Tabela 5 – Comparação das médias, medianas e frequências dos fatores de risco cardiovascular, entre as crianças com e sem resistência insulínica, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso

VARIÁVEIS	HOMA-IR $\geq$ 2,5 (n = 29)	HOMA-IR < 2,5 (n = 100)	P-valor
IDADE (ANOS); MÉDIA (DP†)	8,15(±1,23)	7,62(±1,35)	0,06
SEXO; MASCULINO:FEMININO, n (%)	17:12(58,6:41,4)	50:50 (50,0:50,0)	0,41
ZIMC‡; MÉDIA (DP†)	3,23(±1,69)	1,99(±1,73)	<b>0,0009*</b>
CCI (cm); MÉDIA (DP†)	80,32(±12,59)	67,27(±11,16)	<b>0,0001*</b>
PAS¶ (mmHg); MÉDIA (DP†)	95,00(±7,79)	87,99(±6,69)	<b>0,0001*</b>
PAD** (mmHg); MÉDIA (DP†)	58,27(±7,59)	53,45(±6,14)	<b>0,0006*</b>
GLICOSE (mg/dl); MÉDIA (DP†)	87,44(±7,55)	85,49(±8,63)	0,27
INSULINA(µIU/ml); MEDIANA (DIQ§)	16,9 (10,4 – 19,6)	4,5 (0,2 – 6,4)	<b>0,0001*</b>
CT†† (mg/dl); MEDIANA (DIQ§)	172,00(139,00-186,00)	150,00(71,00-171,00)	<b>0,0004*</b>
HDL (mg/dl); MÉDIA (DP†)	41,00(±9,30)	44,23(±9,78)	0,11
LDL (mg/dl); MÉDIA (DP†)	105,41(±22,07)	94,62(±30,18)	0,07
TG‡‡ (mg/dl); MEDIANA (DIQ§)	122,00(46,00– 169,00)	77,00 (25,00 – 96,50)	<b>0,0002*</b>

†Desvio-padrão, ‡Escore de desvio padrão do índice de massa corporal, |Circunferência da cintura, ¶Pressão arterial sistólica, \*\*Pressão arterial diastólica, ††Colesterol total, §Distância interquartis, ‡‡Triglicerídeos.

\* Foi considerada significância estatística quando p-valor foi menor do que 0,05.

Tabela 6 – Comparação das medianas dos biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea, entre as crianças com e sem resistência insulínica, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso

VARIÁVEIS	HOMA-IR $\geq$ 2,5 (n = 29)	HOMA-IR < 2,5 (n = 100)	P-valor
PCR† (mg/dl); <b>MEDIANA (DIQ§)</b>	0,27(0,04 – 0,52)	0,19(0,04 – 0,42)	0,12
IL-6‡ (pg/ml); <b>MEDIANA (DIQ§)</b>	2,36(1,50 – 3,78)	2,55(1,50 – 3,83)	0,77
LEPTINA(ng/ml); <b>MEDIANA(DIQ§)</b>	17,50(1,00 – 24,30)	9,80(0,90 – 18,70)	<b>0,004*</b>
ADIPONECTINA ( $\mu$ g/ml); <b>MEDIANA (DIQ§)</b>	9,39(0,97 – 13,53)	11,50(1,40 – 15,83)	0,05
<b>EIMcl (mm);MEDIANA (DIQ§)</b>			
<b>ESQUERDA</b>	0,50(0,40-0,50)	0,50(0,40-0,50)	0,85
<b>DIREITA</b>	0,50(0,40-0,50)	0,50(0,40-0,50)	0,42
<b>MÉDIA¶</b>	0,50(0,40-0,50)	0,45(0,40-0,50)	0,51

†Proteína-C reativa, §Distância interquartis, ‡Interleucina-6, |Espessura da íntima-média carotídea, ¶Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\* Foi considerada significância estatística quando p-valor foi menor do que 0,05.

Nas tabela 7, encontram-se os resultados das análises de regressão logística bivariada entre os fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e a IMc Esp dos lados esquerdo, direito e da média dos valores dos lados esquerdo e direito. Os fatores não-convencionais metabólicos e os biomarcadores de risco cardiovascular não se associaram positivamente com a IMc Esp dos lados esquerdo, direito e da média dos valores dos lados esquerdo e direito (tabela 7).



Tabela 7 – Análise de regressão logística bivariada da associação dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular com a íntima-média carotídea espessada média, esquerda e direita nas crianças pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso

Variáveis Preditoras	Variável Resposta	ANÁLISE BIVARIADA	
	IM c Esp <sup>†</sup>	OR§ (95% IC <sup>‡</sup> )	P-valor
HOMA-IR	Média <sup>§§</sup>	1.12 (0.87 - 1.43)	0.36
	Esquerda	1.18 (0.92 – 1.50)	0.20
	Direita	1.07 (0.88 – 1.31)	0.48
CTI (mg/dl)	Média <sup>§§</sup>	0.99 (0.99 - 1.01)	0.75
	Esquerda	1.00 (0.99 – 1.01)	0.94
	Direita	1.00 (0.99 – 1.01)	0.92
HDL (mg/dl)	Média <sup>§§</sup>	0.98 (0.94 - 1.02)	0.47
	Esquerda	0.99 (0.96 – 1.03)	0.68
	Direita	0.97 (0.93 – 1.00)	0.07
LDL (mg/dl)	Média <sup>§§</sup>	0.99 (0.98 - 1.00)	0.57
	Esquerda	1.00 (0.98 – 1.01)	0.61
	Direita	1.00 (0.99 – 1.01)	0.98
TG¶ (mg/dl)	Média <sup>§§</sup>	1.00 (0.99 - 1.01)	0.22
	Esquerda	1.00 (0.99 – 1.01)	0.15
	Direita	1.01 (0.99 – 1.01)	0.07
PCR** (mg/dl)	Média <sup>§§</sup>	1.00 (0.99 - 1.00)	0.59
	Esquerda	1.00 (0.99 – 1.00)	0.88
	Direita	1.00 (0.99 – 1.00)	0.42
IL-6 <sup>††</sup> (pg/ml)	Média <sup>§§</sup>	1.00 (0.90 - 1.11)	0.97
	Esquerda	0.94 (0.85 – 1.04)	0.25
	Direita	1.05 (0.94 – 1.16)	0.38
Leptina (ng/ml)	Média <sup>§§</sup>	1.02 (0.99 - 1.06)	0.15
	Esquerda	1.02 (0.99 – 1.05)	0.20
	Direita	1.02 (0.99 – 1.05)	0.16
Adiponectina (µg/ml)	Média <sup>§§</sup>	1.02 (0.97 - 1.06)	0.34
	Esquerda	1.01 (0.98 – 1.05)	0.49
	Direita	1.01 (0.98 – 1.04)	0.58

<sup>†</sup>Íntima-média carotídea espessada, <sup>§</sup>Odds ratio, <sup>‡</sup>Intervalo de confiança, <sup>||</sup>Cholesterol Total, <sup>¶</sup>Triglicerídeos, <sup>\*\*</sup>Proteína C Reativa, <sup>††</sup>Interleucina-6, <sup>§§</sup>Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\* Foi considerada significância estatística quando p-valor foi menor do que 0,05.

Nas tabela 8, compilam-se os resultados das análises de regressão logística bivariada e multivariada entre os fatores não-modificáveis e modificáveis antropométricos de risco cardiovascular e a IMc Esp dos lados esquerdo, direito e da média dos valores dos lados esquerdo e direito.

Na análise bivariada, houve associação positiva, com significância estatística ( $p$ -valor  $< 0,05$ ), do ZIMC, da CC e da PAS com a IMc Esp dos lados esquerdo, direito e da média dos valores dos lados esquerdo e direito (tabela 8). A PAD se associou positivamente e com significância estatística ( $p$ -valor  $< 0,05$ ), com a IMc Esp do lado esquerdo e da média dos valores dos lados esquerdo e direito (tabela 8). A idade e o sexo não se associaram positivamente com a IMc Esp dos lados esquerdo, direito e da média dos valores dos lados esquerdo e direito (tabela 8).

Na análise análise multivariada, houve associação positiva, com significância estatística ( $p$ -valor  $< 0,05$ ), do ZIMC e da PAS com a IMc Esp do lado esquerdo. A PAS também se associou positivamente e com significância estatística ( $p$ -valor  $< 0,05$ ) com a IMc Esp da média dos valores dos lados esquerdo e direito (tabela 8).

Tabela 8 – Análise de regressão logística bivariada e multivariada da associação dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular com a íntima-média carotídea espessada média, esquerda e direita nas crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso

Variáveis Preditoras	Variável Resposta IM c Esp†	ANÁLISE BIVARIADA		ANÁLISE MULTIVARIADA	
		OR§ (95% IC‡)	P-valor	OR§ (95% IC‡)	P-valor
IDADE (meses)	Média§§	1.00 (0.97 - 1.01)	0.72		
	Esquer da	1.00 (0.98 - 1.02)	0.87		
	Direita	0.98 (0.96 - 1.01)	0.15		
SEXO	Média§§	1.20 (0.57 - 2.52)	0.62		
	Esquer da	1.29 (0.64 - 2.62)	0.47		
	Direita	0.96 (0.48 - 1.91)	0.90		
ZIMCI	Média§§	1.51 (1.18 - 1.94)	<b>0.0008*</b>	1.30 (0.98 - 1.72)	0.06
	Esquer da	1.54 (1.22 - 1.96)	<b>0.0004*</b>	1.37 (1.04 - 1.79)	<b>0.02*</b>
	Direita	1.29 (1.05 - 1.59)	<b>0.02*</b>	1.16 (0.90 - 1.49)	0.24
CC¶ (cm)	Média§§	1.04 (1.01 - 1.08)	<b>0.005*</b>	1.03 (0.99 - 1.07)	0.18
	Esquer da	1.05 (1.02 - 1.08)	<b>0.003*</b>	1.03 (0.99 - 1.07)	0.12
	Direita	1.03 (1.00 - 1.06)	<b>0.03*</b>	1.03 (0.99 - 1.07)	0.09
PAS** (mmHg)	Média§§	1.10 (1.04 - 1.17)	<b>0.0006*</b>	1.09 (1.02 - 1.17)	<b>0.01*</b>
	Esquer da	1.10 (1.04 - 1.16)	<b>0.0007*</b>	1.07 (1.00 - 1.14)	<b>0.04*</b>
	Direita	1.06 (1.01 - 1.11)	<b>0.03*</b>	1.06 (1.00 - 1.13)	0.07
PAD†† (mmHg)	Média§§	1.08 (1.01 - 1.15)	<b>0.02*</b>	1.05 (0.98 - 1.13)	0.16
	Esquer da	1.10 (1.03 - 1.17)	<b>0.003*</b>	1.07 (1.00 - 1.14)	0.06
	Direita	1.05 (0.99 - 1.10)	0.11	1.04 (0.98 - 1.11)	0.21

†Íntima-média carotídea espessada, §Odds ratio, ‡Intervalo de confiança, ¶Score de desvio padrão do índice de massa corporal, ¶Circunferência da cintura, \*\*Pressão arterial sistólica, ††Pressão arterial diastólica, §§Média dos valores da espessura da íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\* Foi considerada significância estatística quando p-valor foi menor do que 0,05.

## 5 DISCUSSÃO

No final da década de 80 e início de 90, diversos estudos utilizando técnicas não invasivas de USG para medida das camadas íntima e média das artérias foram realizados, inicialmente em adultos, buscando avaliar a presença de alterações nas artérias de grande e médio calibre. (154, 155, 156, 157). Antes da utilização dessas técnicas não invasivas de imagem de alta resolução, a avaliação do acometimento dessas camadas ficava restrita a estudos de anatomia patológica e angiografia, que detectavam graus já mais tardios do processo aterosclerótico (158, 159).

Em 1986, Pignoli e colaboradores validaram essa técnica ao mostrar uma forte correlação entre medidas aferidas por estes métodos de imagem e alterações histopatológicas (9). Também de grande importância foi a demonstração por outros pesquisadores de alterações na camada íntima-média das artérias, já existentes em regiões livres da presença de placas ateroscleróticas. Desde Pignoli, diversos estudos para validação e reprodutibilidade dos métodos ultrassonográficos para estes fins (160), bem como *guidelines* e revisões (161, 162, 163, 164, 165), foram publicados.

Em adultos, IMc Esp está associada com doença arterial coronariana e é preditiva de eventos cardiovasculares futuros incluindo acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio (166, 167, 168, 169). Vários FRCV têm sido associados a IMc Esp em adultos, incluindo idade (170, 171, 172), sexo masculino (173, 174) DM2 (175), HAS (176), hipercolesterolemia (170, 172), tabagismo (174), marcadores inflamatórios (177) e adipocinas (172, 178).

A associação da IMc Esp em crianças, adolescentes e adultos jovens, com fatores de risco conhecidos para DCV, como hipercolesterolemia familiar (179, 180, 181), HAS (182, 183) e DM2 (184, 185), já vem sendo demonstrada.

Todas estas pesquisas se deram em decorrência do panorama nas últimas três décadas, quando se evidenciou o aumento da prevalência dos FRCV, além do aumento da prevalência de acometimento dos órgãos alvo como o coração, cérebro, rins, retina, implicando em morbimortalidade alta (186).

A exposição a estes fatores de risco para DCV desde a infância pode induzir inicialmente a disfunção endotelial e posteriormente a danos estruturais, como o espessamento da camada íntima-média dos vasos, e por fim a doença aterosclerótica avançada, culminando com o evento cardiovascular na adultícia (187). Este processo tem como base um estado inflamatório crônico de baixo grau associado à exacerbação do estresse

oxidativo (188), e se desenvolve silenciosamente durante décadas, desde a infância, tendendo a persistir na vida adulta, estando o risco cardiovascular relacionado com o tempo de duração e a gravidade desse processo (189,190).

Frente este panorama, a hipótese da presente dissertação foi que alguns FRCV convencionais modificáveis e não convencionais já estariam presentes desde os anos pré-púberes nas crianças obesas, atuando em idade precoce no endotélio vascular e na íntima-média dos vasos, levando ao espessamento dessas camadas à ultrassonografia (USG).

Estudos avaliando o comportamento dos FRCV e a presença dos sinais precoces de aterosclerose em crianças com excesso de peso são escassos na literatura, não incluem crianças com sobrepeso e incluem na grande totalidade crianças já em puberdade. Além disso, são de difícil comparação, pois utilizam metodologias diferentes, em grupos diversos.

Chama-se atenção para o fato do presente estudo ter sido realizado em uma faixa etária jovem, excluindo crianças em puberdade, onde os efeitos dos esteroides sexuais já se fazem presentes. Sabe-se que com a evolução da puberdade, a insulina (191, 192), o índice de HOMA-IR (193) e a frequência da síndrome de RI (194) aumentam, por influência dos esteroides sexuais. Os níveis de adipocinas também sofrem influências dos esteroides sexuais, caindo à medida que a puberdade vai se instalando (195, 196).

Assim, a presente dissertação teve a finalidade de estudar a EIMc e o seu comportamento em relação aos FRCV convencionais, não modificáveis (idade e sexo) e modificáveis (antropométricos e metabólicos), e não convencionais, os BRCV, presentes na faixa etária pediátrica, com interesse na relação entre os biomarcadores inflamatórios e a EIMc em crianças obesas pré-púberes.

A intenção foi direcionada para a tentativa de trazer à luz respostas a algumas questões a cerca deste processo. De fato, as crianças investigadas no presente estudo, com grau de obesidade moderado (ZIMC  $3,34 \pm 1,22$ ) e com sobrepeso (ZIMC  $1,64 \pm 0,25$ ), em uma faixa etária tão jovem (média de idade em torno de 7,74 anos), e sem os efeitos da puberdade, já apresentam alterações na EIMc, e alguns dos FRCV presentes nestas crianças se mostraram associados a essas alterações.

Estando o risco cardiovascular relacionado com o tempo e a gravidade de exposição advinda do agrupamento dos FRCV nessa etapa da vida até a adultícia, a identificação de crianças com maior risco vem reforçar a necessidade da implementação de estratégias mais eficientes para garantir um sistema cardiovascular sadio na vida adulta, reduzindo as altas taxas de morbimortalidade cardiovascular.

Para responder à hipótese proposta, a primeira situação avaliada no presente estudo foi o comportamento da EIMc nos diferentes gêneros.

Quando o grupo das 129 crianças foi dividido por sexo feminino e masculino, as médias de EIMC esquerda, direita e média não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,51, 0,90 e 0,68, respectivamente), diferente do descrito na literatura para a população adulta, aonde a EIMc se encontra mais espessada no sexo masculino (173,174).

Estes resultados encontram-se de acordo com as descrições na literatura, de que a EIMc não é afetada, nem por gênero, nem por idade, até os 18 anos. Uma destas descrições da literatura teve por objetivo avaliar a distribuição dos valores da EIMc em uma população de 160 crianças saudáveis na faixa etária de 10 a 18 anos (197). Outra o fez em uma população de 247 crianças saudáveis na faixa etária de 10 a 20 anos (198). Uma terceira descrição, realizada numa população menor com 60 crianças, pesquisou a mesma distribuição na faixa etária compreendendo crianças entre 5 e 14 anos (199).

Foi encontrada também diferença estatisticamente significativa, em relação às médias de ZIMC, PAS e adiponectina, quando o grupo foi dividido por sexo masculino e feminino. Foram maiores, em meninos, as médias de ZIMC (p-valor 0,02) e PAS (p-valor 0,04), enquanto a mediana dos valores da adiponectina (p-valor 0,02) apresentou-se menor nestes. É importante ressaltar que tanto a PAS como a adiponectina podem ter apresentado essas diferenças significativas entre os sexos, por os meninos apresentarem valores de ZIMC mais elevados, denotando um grau maior de obesidade nestes. Por outro lado, alguns estudos (196, 200) mostram que as meninas têm níveis de adiponectina mais altos que os meninos.

A segunda situação avaliada foi o comportamento da EIMc nos diferentes estados nutricionais.

Quando o grupo das 129 crianças foi dividido por estado nutricional, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, quais sejam, eutróficos, com sobrepeso e obesos (p-valor 0,03), em relação a EIMc Esq. Porém a EIMc Dir e a EIMc Med não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,35 e 0,07, respectivamente).

Os estudos que comparam a EIMc em crianças pré-púberes são escassos e nem sempre incluem crianças com sobrepeso. Além disto, a metodologia ultrassonográfica não apresenta padronização uniforme. Adicionalmente, são estudos realizados em populações de etnia e área geográfica diferentes, o que faz com que os fatores genéticos sejam expostos a uma diversidade de fatores ambientais, resultando em expressões fenotípicas diferentes.

Desta feita, foram encontrados na literatura dois estudos (11, 201) em pré-púberes. O primeiro estudo avaliou uma amostra de crianças de  $8,8\pm 1,5$  anos, e não encontrou diferença estatisticamente significativa da EIMc ao comparar crianças obesas ( $0,49\pm 0,03$ mm) e eutróficas ( $0,48\pm 0,02$ mm). Este estudo avaliou apenas a carótida direita (201). Já no segundo estudo, desenvolvido por Giannini, no ano de 2008, foram avaliadas as carótidas esquerda e direita, e a média das duas. Este encontrou diferença estatisticamente significativa entre crianças obesas e eutróficas, em uma amostra de crianças de 5 a 10 anos de idade (11).

Os outros estudos encontrados na literatura foram realizados em crianças púberes. Em muitas das vezes não incluíram crianças com sobrepeso e não avaliaram a íntima-média nos dois lados. Em sua grande maioria, houve diferença estatisticamente significativa da EIMc ao se comparar crianças obesas com eutróficas (30, 50, 202, 203, 204, 205), não tendo sido encontrada essa diferença nos estudos de Di Salvo, 2006 e Morrison, 2010 (206, 207).

Em relação às outras variáveis estudadas ao se comparar os diversos estados nutricionais, as tabelas 3 e 4 mostram que as médias de CC, PAS, PAD, HOMA-IR, CT, LDL, TG, PCR, IL-6 e leptina apresentaram-se mais altas nos obesos que nas crianças com sobrepeso e com eutrofia. Já o HDL se apresentou mais baixo nos obesos. Estes resultados mostram que a obesidade nessa fase da vida já exerceria algum impacto sobre os componentes da SM e sobre os níveis de adipocinas, conforme já descrito na mesma população em estudo prévio (79).

O achado de FRCV neste grupo de crianças pré-púberes com excesso de peso, conforme foi observado, é preocupante, e reforça a hipótese de que já se observa a instalação e agregação precoce dos fatores convencionais modificáveis (antropométricos e metabólicos), e não-convencionais, os BRCV, no grupo de crianças com sobrepeso e obesidade em idade precoce.

A terceira situação avaliada foi o comportamento da EIMc na presença de RI.

Quando o grupo das 129 crianças foi dividido por status de RI, sendo RI presente quando o HOMA-IR  $\geq 2,5$  e ausente quando o HOMA-IR  $< 2,5$  (38), as médias de EIMC esquerda, direita e média não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,85, 0,42 e 0,51, respectivamente). Apenas um estudo comparando as médias da EIMc em relação aos status de RI foi encontrado na literatura. Este estudo foi realizado em adultos (208), com o ponto de corte de HOMA-IR próprio para aquela faixa etária (idade entre 50 a 60 anos) e sem relato de qual EIMc foi avaliada, tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,018) entre as médias de EIMc dos indivíduos com ( $0,76\pm 0,17$ mm) e sem RI ( $0,71\pm 0,13$ mm).

Em relação às outras variáveis estudadas, as tabelas 5 e 6 mostram que na presença de resistência insulínica, as médias CC, PAS, PAD, CT, TG e leptina apresentaram-se mais altas, mostrando que a presença de RI nessa época da vida já exerceria algum impacto sobre os componentes da SM e sobre os níveis de adipocinas.

Voltando-se à hipótese da presente dissertação de que alguns FRCV convencionais modificáveis e não-convencionais já estariam presentes desde os anos pré-púberes nas crianças obesas, e atuando no endotélio vascular e na íntima-média dos vasos, levando ao espessamento dessas camadas à ultrassonografia (USG), passou-se a buscar respostas para as seguintes questões: (1) se esse grupo de crianças já apresentaria o complexo médio-intimal espessado, (2) se algum dos FRCV presentes neste grupo estariam associados a esse espessamento.

A fim de se utilizar o modelo de regressão logística para avaliar associação entre os FRCV presentes nesta amostra e o espessamento da íntima-média carotídea, buscou-se na literatura um estudo com casuística semelhante ao atual, e no qual um ponto de corte de EIMc houvesse sido estabelecido para espessamento da íntima-média carotídea. Os estudos são ainda mais escassos a esse respeito, visto as dificuldades já expostas, a saber, amostras de crianças púberes, não inclusão de crianças com sobrepeso, e metodologia de USG não padronizada.

Assim, foi encontrado o ponto de corte da EIMc Med de 0,45mm, utilizado na casuística de uma amostra de crianças chinesas pré-púberes, com idades entre 5 e 9 anos, com obesidade, sobrepeso e eutrofia, para definir IMc Esp, sendo esta presente para valor maior ou igual a 0,45mm (153). Por este valor de EIMc ser igual à mediana da EIMc Med encontrada no presente estudo, como demonstrado na tabela 1, e pelo fato do estudo de Yang ter sido com uma amostra de crianças com características que se assemelham aos critérios de elegibilidade determinados para o presente estudo, este ponto de corte foi escolhido.

Na amostra das 129 crianças investigadas no presente estudo, com o ponto de corte de 0,45mm adotado para IMc Esp, os resultados compilados nas tabelas 7 e 8 mostram que: (1) foram encontradas crianças com espessamento da EIMc Esq, da EIMc Dir e da EIMc Med; (2) dos FRCV presentes nestas crianças, apenas os antropométricos (ZIMC, CC, PAS e PAD) se associaram positivamente com o IMc Esp na análise de regressão logística bivariada, e destes, o grau de obesidade e os níveis tensionais sistólicos permaneceram após o controle do efeito dos fatores de confusão, na análise multivariada.

A análise através da razão de chances, obtida pelos modelos de regressão logística, permitiu a observação de chance maior de ocorrência de espessamento da íntima-média



carotídea quando exposta à obesidade e aos níveis tensionais sistólicos, do que a não ocorrência de espessamento destas camadas.

Ao verificar as semelhanças e diferenças dos resultados do presente estudo com os dos três únicos estudos encontrados na literatura que avaliaram a EIMc e os FRCV em crianças pré-púberes, encontrou-se grande dificuldade.

Uma dificuldade encontrada foi o fato de serem diferentes os modelos de análise estatística empregados por cada estudo. Apenas Yang, 2007, avaliou associação com IMc Esp, como o presente estudo (153). Os outros dois estudos avaliaram correlação com EIMc (11, 201).

O estudo de Yang, 2007, que usou o ponto de corte de IMc Esp de 0,45mm, avaliou a presença de associação entre a PAD e a IMc Esp, por meio da análise de regressão logística, e encontrou associação positiva significativa ( $p$ -valor $<0,05$ ) da PAD (OR 1.187) com IMc Esp. As outras variáveis estudadas por Yang, 2007 (PAS, PAD, IMC, CT, TG, HDL, LDL), foram apenas analisadas quanto a correlação através de regressão múltipla com a EIMc. Os resultados dessas análises não foram descritos (153).

O presente estudo, também como Yang, 2007 (153), encontrou associação com a PAD na análise de regressão logística bivariada. Porém, quando a PAD foi colocada no modelo multivariado com as outras variáveis, essa associação não permaneceu.

Já os estudos de Giannini, 2008, e Aggoun, 2008, avaliaram a correlação entre EIMc e alguns FRCV (11, 201).

O estudo de Giannini, 2008, encontrou, por meio da análise de regressão linear múltipla (*stepwise*), correlação significativa ( $p$ -valor $<0,05$ ) do HOMA-IR com EIMc Med, mas não encontrou correlação significativa com PAS, PAD, LDL e PCR (11).

A amostra de crianças de Giannini, 2008 (11), apresentava um grau de obesidade severa (ZIMC de  $5,59\pm 2,91$ ), diferentemente das crianças do presente estudo (ZIMC de  $3,34\pm 1,22$ ), o que poderia ser uma explicação para o achado de correlação entre EIMc Med e HOMA-IR.

O estudo de Aggoun, 2008, não encontrou nenhuma correlação significativa nem do IMC e nem do percentual de gordura corporal com a EIMc. No entanto, não avaliou a existência de correlação da EIMc com outros FRCV (201).

Outra dificuldade encontrada para a comparação com outros estudos foi que apenas a amostra de crianças estudada por Yang, 2007 (153), incluiu crianças com sobrepeso. Giannini, 2008, e Aggoun, 2008, estudaram apenas crianças com obesidade e eutrofia (11,201).

A carótida estudada também diferiu. Aggoun, 2008, estudou apenas a EIMc Dir (201), enquanto que Yang, 2007 e Giannini, 2008, estudaram a EIMc Dir e a EIMc Esq, mas utilizaram em suas análises estatísticas a EIMc Med (11, 153).

Como não foi avaliado por estes pesquisadores a relação dos FRCV com cada lado das carótidas em separado, ficou-se sem informações quanto a presença de lateralidade (diferença entre a EIMc Esq e EIMc Dir), que foi um achado do presente estudo.

A presença de lateralidade entre as carótidas vem sendo relatada por alguns pesquisadores (209, 210, 211), porém a explicação para essa diferença não foi elucidada. Vale ressaltar que todos esses pesquisadores estudaram amostras de pacientes adultos. Uma hipótese que vem sendo aventada seria a diferença da origem anatômica entre os dois lados, o que faria com que a pressão hidrostática fosse superior na esquerda e a pressão dinâmica fosse à direita (209). Kawada, 2012, acredita que outros FRCV também poderiam influenciar essa lateralidade (210). Ma, 2011, encontrou lateralidade entre as carótidas com o avançar da idade, concluindo que a diferença pudesse ser influenciada por este fator (211).

Frente ao estudado até o momento, prevalece o pensamento de que ainda se tem muito a pesquisar a cerca deste assunto. Com base no que já se conhece do processo de desenvolvimento da aterosclerose, sem dúvida, o controle dos FRCV em crianças pré-púberes é mandatório para a prevenção da DCV e das outras doenças associadas a esses fatores.

O rápido aumento, nas últimas décadas, da prevalência da obesidade, em crianças cada vez mais jovens, poderia antecipar a idade de início da instalação da aterosclerose. Aliado a isto, a agregação dos FRCV e a exposição a estes, bem como a perpetuação dos mesmos da infância à adultícia, levariam ao aumento da incidência de DCV em todo o mundo.

O pressuposto anterior já vem sendo discutido e estudado por alguns grupos de pesquisadores na tentativa de encontrar “a idade de risco”, em que as alterações vasculares estruturais poderiam ser identificadas de forma confiável, e principalmente, a idade em que as artérias dessas crianças já estivessem sobre a influência dos FRCV. Porém ainda se tem poucos dados que avaliem “a idade de risco” na qual a exposição ao risco na infância começa a se associar com a aterosclerose.

No ano de 2010, Juonala e colaboradores sugeriram, a partir de análise de dados de quatro grandes estudos populacionais e de coorte (Bogalusa, Muscatine, Young Finns e CDAH), que a presença dos FRCV dos 9 anos de idade em diante seria preditiva de doença aterosclerótica subclínica na idade adulta, podendo então estes fatores serem mensurados a partir dos 9 anos de idade (212).

A grande colaboração do presente estudo, foi a identificação da influência da obesidade e dos níveis tensionais sistólicos sobre a EIMc, em uma população exposta aos FRCV em idade tão jovem (em torno de 7,74 anos). Ressaltando que esta população não se encontrava sobre a influência da puberdade e ainda não se apresentava na “idade de risco” (9 anos) sugerida por Juonala (212), a partir da qual a exposição aos FRCV começa a se associar com a aterosclerose, conclui-se que os resultados encontrados são bastante preocupantes.

## 6 CONCLUSÕES

Não houve diferença entre os sexos em relação à espessura da íntima-média carotídea esquerda e da direita, bem como em relação à média dos valores da espessura íntima-média das artérias carotídeas esquerda e direita.

Os meninos encontraram-se com maior ZIMC, com níveis tensionais sistólicos mais elevados e com valores de adiponectina mais baixos que as meninas.

Crianças com excesso de peso apresentaram maiores médias da espessura da íntima-média carotídea esquerda e dos fatores antropométricos, metabólicos e os biomarcadores de risco cardiovascular em relação as eutróficas, excetuando-se as médias da glicose e da adiponectina.

A resistência insulínica não exerceu influência sobre a espessura da íntima-média carotídea esquerda, direita e média.

Crianças com resistência insulínica apresentaram maiores médias de ZIMC, CC, PAS, PAD, CT, TG e leptina em relação aos não resistentes, mas as médias de glicose, LDL, HDL, PCR, IL-6 e adiponectina, não foram diferentes entre os grupos.

Os níveis tensionais sistólicos se associaram positivamente a espessamento de íntima-média carotídea à esquerda, e à média dos valores da espessura íntima-média das artérias carotídeas esquerda e direita.

O ZIMC se associou positivamente a espessamento da íntima-média carotídea à esquerda.

## **7 RECOMENDAÇÕES**

Atenção deve ser dada para a necessidade de uniformização das técnicas de avaliação da espessura da íntima-média carotídea e para a cautela no uso deste instrumento na prática clínica.

A prevenção da aterosclerose deve ser iniciada desde cedo, por meio de identificação e controle dos fatores de risco cardiovascular presentes na infância.

O pediatra deve procurar promover a saúde cardiovascular da criança, por meio de prevenção e/ou controle da obesidade, de estímulo à prática regular de exercícios físicos e de orientação quanto a hábitos alimentares saudáveis.

## 8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Das dificuldades encontradas ao se estudar uma população de tenra idade, destaca-se a escassez de estudos relacionados ao assunto em crianças pré-púberes, a não inclusão de crianças com sobrepeso e a avaliação em diferentes lados das carótidas, dificultando assim uma análise mais detalhada dos resultados encontrados.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801-9.
- 2 - Raghuvver G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(suppl):1514S-9S.
- 3 - Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2005;64(1):15-22.
- 4 - Kumar V, Sachdev HPS, Khalil A. Noninvasive evaluation of endothelial function and arterial mechanics in overweight adolescents. *Indian Pediatrics*. 2004;41:1105-14.
- 5 - Bohm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;25:458-63.
- 6 - Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 1996;45(2):235-40.
- 7 - Csiba L. [Carotid intima-media thickness measured by ultrasonography: Effect of different pharmacotherapies on atherosclerosis progression.] *Orv Hetil*. 2005;146(23):1239-44.
- 8 - Kupuku GK, Harshfield GA, Davis HC, Treiber FA. Early markers of cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*. 2006;45(5):277-80.
- 9 - Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
- 10 - Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80.
- 11 - Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis*. 2008;197:448-56.
- 12 - Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese chinese children. *Eur J Pediatr*. 2005;164:337-44.
- 13 - Huang K, Zou CC, Yang XZ, Chen XQ, Liang L. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(9):846-51.

- 14 – Junior CVS, Gomes FLT, Torres TCA, Setani KT, Sakamoto E. Obesidade e doença cardiovascular tromboembólica. In: Tratado de Obesidade/Marcio Cercato Mancini. Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2010.
- 15 – Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet*. 2011;377(9765):557-67.
- 16 – Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*. 2004;5(suppl 1):4-85.
- 17 - IBGE.Gov.br [site na internet]. Brasil: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://ibge.gov.br>. Acesso: 4/10/2012.
- 18 - Brasil, Adriana Reis. Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade [manuscrito]: avaliação da reação inflamatória através da dosagem da proteína-C reativa ultra-sensível e prevalência de síndrome metabólica / Adriana Reis Brasil. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. 2006.
- 19 - Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548–56.
- 20 - Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;316:129–39.
- 21 - Nedungadi TP, Clegg DJ. Sexual dimorphism in body fat distribution and risk for cardiovascular diseases. *J of Cardiovasc Trans Res*. 2009;2(3):321-7.
- 22 - Wu DM, Chu NF, Shen MH, Wang SC. Obesity, plasma high sensitivity c-reactive protein levels and insulin resistance status among school children in Taiwan. *Clinical Biochemistry*. 2006;39:810-5.
- 23 - Ten S, MacLaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526-39.
- 24 - Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- 25 - Vasques ACJ, Rosaldo LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do homeostasis model assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- $\beta$  pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:32-9.
- 26 - Guzzaloni G, Grugni G, Mazzilli G, Moro D, Morabito F. Comparison between beta-cell function and insulin resistance indexes in pre-pubertal and pubertal obese children. *Metabolism*. 2002;51:1011-6.



- 27 - Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. A validation study. *Diabetes Care*. 2004;27:314-9.
- 28 - Hoffman RP, Vicini P, Cobelli C. Pubertal changes in HOMA and Quicki: a relationship to hepatic and peripheral insulin sensitivity. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:122-5.
- 29 - Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazuci C. Homeostasis model assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115:500-3.
- 30 - Atabek ME, Pirgon O. Assessment of insulin sensitivity from measurements in fasting state and during an oral glucose tolerance test in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;25:187-95.
- 31 - Uaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002;25:2081-7.
- 32 - Gungor, N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;144:47-55.
- 33 - Barja S, Arteaga A, Acosta AM, Hogson, MI. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico em niños obesos chilenos. *Rev Med Chile*. 2003;131:259-68.
- 34 - Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, Bouloubasi Z, Grammatikaki E, Spyridaki A, et al. Metabolism prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the children study. *Diabetic Med*. 2007;25:65-72.
- 35 - Cuartero BG, Lacalle CG, Lobo CJ, Vergaz AG, Rey CC, Villar MJA, et al. Índice HOMA y Quicki, insulina y peptide C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:481-9.
- 36 - Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61:381-8.
- 37 - d'Annunzio G, Vanelli M, Meschi F, Pistorio A, Caso M, Pongigline C, et al. The SIDEP Study Group. Valori normali di HOMA-IR in bambini e adolescenti: studio multicentrico italaiano. *Quad Pediatr*. 2004;3:44.
- 38 - Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, de Matos AJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva receiver operating characteristic (roc) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:1466-73.

- 39 - Hansel B, Nicolle C, Lalanne F. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:790-6.
- 40 - Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento de Nutrologia. *Obesidade na infância e adolescência: Manual de Orientação.* Rio de Janeiro: Departamento de Nutrologia; 2008.
- 41 - Pinheiro, Suellen Martins. *Associações da espessura do complexo médio-intimal da carótida com o estado oxidativo, metabólico e nutricional em crianças pré-púberes obesas e eutróficas/ Suellen Martins Pinheiro. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição.* 2009.
- 42 - Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999;99:541-5.
- 43 - Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;70:149-56.
- 44 - Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr* 1998;133:41-5.
- 45 - Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
- 46 - Monte O, Cisternas JR. *Aterosclerose e síndrome metabólica.* In: *Tratado de Obesidade/Marcio Cercato Mancini.* Itapevi, SP: AC Farmacêutica, 2010.
- 47 - Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:537-49.
- 48 - Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-26.
- 49 - Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation.* 2004;109:2-10.
- 50 - Beauvoys V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3025-32.
- 51 - Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
- 52 - Vasan RS, Pencina MJ, Cobain M, Freiberg MS, D'Agostino RB. Estimated risks for developing obesity in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2005;143:473-80.
- 53 - Mc Crindle BW. Cardiovascular consequences of paediatric obesity: will there be a future epidemic of premature cardiovascular disease? *Paediatr Child Health.* 2007;12:175-7.

- 54 - Oliveira CL, Veiga GV. Obesidade na infância e adolescência e sua associação com fatores de risco para doença cardiovascular. In: Atualização em obesidade na infância e adolescência. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
- 55 - Pergher RN, de Melo ME, Halpern A, Mancini MC; Liga de Obesidade Infantil. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:101-8.
- 56 - Aggoun Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr Research*. 2007;61:653-9.
- 57 - Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:13-9.
- 58 - Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:254-60.
- 59 - Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
- 60 - Chew GT, Gan SK, Watts GF. Revisiting the metabolic syndrome. *Med J Aust*. 2006;185:445-9.
- 61 - Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008;1:100-8.
- 62 - Weiss R, Dziura J, Burget TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
- 63 - Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*. 2004;12:180-6.
- 64 - Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:447-52.
- 65 - Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:561-6.
- 66 - Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*. 2007;8:41-4.
- 67 - Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res*. 2003;11:525-31.
- 68 - Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.

- 69 - Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;16:639-51.
- 70 - Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115:911-9.
- 71 - Gregoire FM. Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Experimental Biology and Medicine*. 2001;226:997-1002.
- 72 - Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112:1821-30.
- 73 - Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port*. 2006;19:251-6.
- 74 - Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144:2195-200.
- 75 - Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006;17:4-12.
- 76 - Greenberg AS, Obin M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 2006;83:461S-465S.
- 77 - Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S192-203.
- 78 - Wajchenber, BL, Nery M, Cunha MR, da Silva MER. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2009;53:145-50.
- 79 - Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MAN. O impacto da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e as adipocitoquinas em crianças pré-púberes. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:261-8.
- 80 - Prado WL. Efeitos do tratamento multidisciplinar sobre fatores orexígenos, anorexígenos, pró e antiinfla- matórios em adolescentes obesos. [Tese de Doutorado]. UNIFESP/EPM; São Paulo, 2007, p.132.
- 81 - Viso González ME, Solano L, Sánchez A, Portillo Z, Llovera D. Serum leptin in eutrophic and overweight Venezuelan children and adolescents. *Arch Latinoam Nutr*. 2005;5:47-54.
- 82 - Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH. Decreased cerebrospinal fluid /serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348:159-61.

- 83 - Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:100–5.
- 84 - Bjorkbaek C, Elmquist JK, Frantz JD. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell*. 1998;1:619-25.
- 85 - Madeira IR, Bordallo MAN, Carvalho CNM, Gazolla FM, de Souza FM, de Matos HJ, Borges MA. The role of metabolic syndrome components and adipokines in insulin resistance in prepubertal children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2011;24:289–95.
- 86 - Konstantinides K, Schafer K, Neels JG, Dellas C, Loskutoff DJ. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:2196-201.
- 87 - Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes, ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:304-12.
- 88 - Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawaesh A, Mile JM, Katz DR, Yudkin JS, Coppel SW. Human subcutaneous adipose tissue releases IL-6 but not TNF- $\alpha$  in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:4196-200.
- 89 - Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:847-50.
- 90 - Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209-14.
- 91 - Hrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265:621-36.
- 92 - Banks RE, Forbes MA, Storr M et al. The acute phase response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol*. 1995;102:17.
- 93 - Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. *Ann Intern Med*. 1998;128:127-37.
- 94 - Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149:139-50.
- 95 - Festa A, D'Agostino R Jr., Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1407-15.
- 96 - Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation*. 2003;108:1053-8.

- 97 - Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr.* 2006;148:176-82.
- 98 - Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999;282:2131-5.
- 99 - Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics.* 2001;107-113.
- 100 - Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. 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.* 2003;107:499-511.
- 101 - Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006;97:3-11.
- 102 - Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000;102:2165-8.
- 103 - Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation.* 2002;105:1890-6.
- 104 - Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism.* 2006;55:113-8.
- 105 - Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:984-91.
- 106 - Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema T, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation.* 2001;104:2943-7.
- 107 - Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1075-9.
- 108 - Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(Suppl):15B-26.
- 109 - Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006;369:1-16.

- 110 - Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:223-33.
- 111 - Enos MWF, Holmes LCRH, Beyer CJ. Coronary disease among united states soldiers killed in action in Korea. *JAMA.* 1953;152:1090-3.
- 112 - Mc Namara MJJ, Molot MMA, Stremple MJF, Cutting CRT. *JAMA.* 1971;216:1185-7.
- 113 - Angelini A, Thiene G, Frescura C, Baroldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in youth (1–20 years): a histologic study in a northern Italian population. *International Journal of Cardiology.* 1990;28:361-70.
- 114 - Newman WP, Freedman DS, Voors AW, Gard PD, Srinivasan SR, Cresanta JL, Williamson GD, Webber LS, Berenson GS. *N Eng J Med.* 1986;314:138-44.
- 115 - Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *The American Journal of Cardiology.* 1992;70:851–8.
- 116 - Tracy R, Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani MO, Gardin J, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation.* 1995;92:720-6.
- 117 - PDAY Research Group. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth: findings from the PDAY study. *Arterio. Thromb.* 1993;13:1291–8.
- 118 - Cornhill JF, Herderick EE, Vince DG. The clinical morphology of human atherosclerotic lesions. Lessons from the PDAY Study. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Wiener Klinische Wochenschrift.* 1995;107:540-3.
- 119 - Strong JP, Malcom JT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA.* 1999;281:727-35.
- 120 - Landmesser ULF, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109:II-27-II-33.
- 121 - Bahia L, de Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:291-303.
- 122 - Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Rev Paul Med.* 2001;119:122-7.
- 123 - Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia.* 2002;45:924-30.
- 124 - Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25:4-7.

- 125 - Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med.* 2004;117:109-17.
- 126 - Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2006;64:355-65.
- 127 - Verma S, Li SH, Wang GH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003;108:736-40.
- 128 - Ihara SSM, Novazzi JP, Fonseca FAH, Pinto LESA, Martinez TLR. Lipoproteínas e aterogênese. In: Martinez TLR. *Conduas Clínicas nas Dislipidemias.* Belo Horizonte: Health; 1997:55-70.
- 129 - Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242-50.
- 130 - Kovanen PT. Atheroma formation: defective control in the intimal round - trip of cholesterol. *Eur Heart J.* 1990;11(suppl E):238-46.
- 131 - Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: areport from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation.* 1995;92:1355-74.
- 132 - Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-5.
- 133 - Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation.* 1998;97:2099-100.
- 134 - Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90:301-8.
- 135 - Gattone M, Giannuzzi P. Interventional strategies in early atherosclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2006;66:54-62.
- 136 - Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: Noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:1683-95.
- 137 - Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol.* 2003;91(12A):19H-24H.
- 138 - Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101:1899-906.



- 139 - Ho TF. Cardiovascular risks associated with obesity in children and adolescents. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:48-56.
- 140 - Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev*. 2007;65:S7-12.
- 141 - Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C- reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population- based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2004;50:1762-8.
- 142 - Steinberg D, Witzum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation*. 2002;105:2107-11.
- 143 - Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoprotein in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1996;20:707-27
- 144 - Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-7.
- 145 - Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation*. 2005;112:1789-97.
- 146 - Slyper AH. Clinical review 168: what vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3089-95.
- 147 - Marchall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls and boys. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
- 148 - Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD et al. Circumferences. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign IL: Human Kinetics, 1988.
- 149 - Hoekelman RA. Exame físico de lactentes e crianças – pressão arterial. In: Bickley LS, Hoekelman RA, editores. *Bates Propedêutica Médica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Coogan;1999.p.617-20.
- 150 - Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugate. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- 151 - de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85:660-7.

- 152 - Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- 153 - Yang X, Liu Y, Mi J, Tang C, Du J. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness and the risk factors in children. *Chinese Medical Journal*. 2007;120:359-62.
- 154 - Armstrong ML, Megan MB, Heistad DD. Adaptive responses of the arterial wall as human atherosclerosis develops. In: Glagov S, Newman WP, Schaffer S, eds. *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*. New York, NY: Springer-Verlag Inc; 1989:469-80.
- 155 - The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol*. 1989;129:687-702.
- 156 - Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in Eastern Finland. *J Intern Med*. 1991;229:225-31.
- 157 - Wikstrand J, Wiklund O. Frontiers in cardiovascular science: quantitative measurements of atherosclerotic manifestations in humans. *Arterioscler Thromb*. 1992;12:114-9.
- 158 - Martin MJ, Whisnant JP, Sayre GP. Occlusive vascular disease in the extracranial cerebral circulation. *Arch Neurol*. 1960;5:64-72.
- 159 - Solberg LA, McGarry PA, Moosy J, Strong JP, Tejada C, Loken AC. Severity of atherosclerosis in cerebral arteries, coronary arteries, and aortas. *Ann NY Acad Sci*. 1968;149:956-73.
- 160 - Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests. Part I: anatomy-based validation of noninvasive testing. *Circulation*. 2008;117:2684-90.
- 161 - Greenland P, Abrams P, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention conference v: beyond secondary prevention : identifying the high-risk patient for primary prevention : noninvasive tests of atherosclerotic burden : writing group III. *Circulation*. 2000;101:E16-22.
- 162 - Devine PJ, Carlson DW, Taylor, AJ. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:710-8.
- 163 - Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006): An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75–80.

- 164 - Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:91-111.
- 165 -Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents recommendations for standard assessment for clinical research a scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. 2009;54:919-50.
- 166 - Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245-9.
- 167 - Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-9.
- 168 - Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients: the SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation*. 1999;100:951-7.
- 169 - Dijk J, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2006;27:1971-8.
- 170 - Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-94.
- 171 - O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr; for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
- 172 - Bevan S, Meidtner K, Lorenz M, Sitzer M, Grant PJ, Markus HS. Adiponectin level as a consequence of genetic variation, but not leptin level or leptin: adiponectin ratio, is a risk factor for carotid intima-media thickness. *Stroke*. 2011;42:1510-4.
- 173 - Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-73.
- 174 - Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS; Bogalusa Heart Study. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2002;90:953-8.

- 175 - Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*. 2005;28:1965–73.
- 176 - Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension*. 1999;34:51-6.
- 177 - van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109:1089-94.
- 178 - Iglseider B, Mackevics V, Stadlmayer A, Tasch G, Ladurner G, Paulweber B. Plasma adiponectin levels and sonographic phenotypes of subclinical carotid artery atherosclerosis: Data From the SAPHIR Study. *Stroke* 2005;36:2577-82.
- 179 - Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Bønaa KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:984–91.
- 180 - Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2070–5.
- 181 - Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2004;363:369 –70.
- 182 - Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*. 2003;111:61– 6.
- 183 - Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness: a matched controlled study. *Hypertension*. 2006;48:40–4.
- 184 - Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal- medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:661–5.
- 185 - Jarvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Laurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Ronnemaa T, Viikari J, Raitakari OT. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*. 2004;109:1750–5.
- 186 - Guerra A. Factores de risco cardiovascular na infância de doença com expressão clínica na idade adulta. *Acta Pediatr Port*. 2008;39:23-9.

- 187 - Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009;119:1005-12.
- 188 - Jarvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum c-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22:1323-8.
- 189 - Pellanda LC, Echenique L, Barcellos LA, Maccari J, Borges FK, Zen BL. Ischemic heart disease: prevention should begin in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78:91-6.
- 190 - Belay B, Belamarich P, Racine AD. Pediatric Precursors of Adult Atherosclerosis. *Pediatrics in Review* 2004;25:4-16.
- 191 - Aycan Z, Berberoglu M, Ocal G, Evliyaoglu O, Adiyaman P, Deda G, et al. Relationship between plasma leptin, insulin and tumor necrosis factor alpha in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18:275-84.
- 192 - Burrows AR, Leiva BL, Burgueño AM, Maggi MA, Giadrosic RV, Díaz BE, et al. Sensibilidad insulínica en niños de 6 a 15 años: asociación con estado nutricional y pubertad. *Ver Méd Chil*. 2006;134:1417-26.
- 193 - Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Immohotichey P, Maddox J, Felton B, et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among native American children. *J Okla State Med Assoc*. 2006;99:19-24.
- 194 - Druet C, Dabbas B, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:672-8.
- 195 - Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the puberal process and pubertal growth – a review. *Int J of Obes*. 2003;27:869-74.
- 196 - Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4053-61.
- 197 - Sass C, Herbeth B, Chapel O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16:1593–602.
- 198 - Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23:1707–15.
- 199 - Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004;19:189–95.

- 200 - Tsou P, Jiang Y, Chang C, Wei J, Sung F, Lin C, et al. Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren. *Diabetes Care*. 2004;27:308-13.
- 201 - Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio ABR, Beghetti, M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J*. 2008;29:792-9.
- 202 - Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diab Care*. 2004;27:2506-8.
- 203 - Woo KS, Chook P, Yu CW. Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:852-7.
- 204 - Meyer AA, Kundt G, Steiner M. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-7.
- 205 - Verçoza AM, Baldisserotto M, de Los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avilla DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:1055-60.
- 206 - Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2006; 27:2689-95.
- 207 - Morrison KM, Dyal L, Conner W, Helden E, Newkirk L, Yusuf S, Lonn E. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*. 2010;208:501-5.
- 208 - Cabrera-Rego JO, Gandarilla-Sarmientos JC, Del Busto-Mesa A, Valiente-Mustelier J. Association between epicardial fat, HOMA-IR and carotid Intima-media thickness. *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:222-9.
- 209 - Luo X, Yang Y, Cao T, et al. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol*. 2011;66:393-8.
- 210 - Kawada T, Otsuka T, Endo T, et al. Aging, components of metabolic syndrome and serum C-reactive protein showed significant relationship with carotid atherosclerosis. *Aging Male*. 2012;15:42-7.
- 211 - Ma S, Wei C, Liang C, Chou J, Lee S. The age correlation of the carotid intima-media thickness according to sex and side in asymptomatic subjects. *Acta Neurol Taiwan*. 2011;20:29-34.

- 212 -Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood the cardiovascular risk in Young Finns Study, The Childhood Determinants of Adult Health Study, The Bogalusa Heart Study, and The Muscatine Study for The International Childhood Cardiovascular Cohort (i3c) Consortium. *Circulation*. 2010;122:2514-25.

**APÊNDICE A** – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO BIOMÉDICO  
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
DEPTO NUTRIÇÃO APLICADA UDA PEDIATRIA / UDA ENDOCRINOLOGIA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TRABALHO DE PESQUISA: “ANÁLISE DOS COMPONENTES HORMONAIS, METABÓLICOS  
E NUTRICIONAIS DA OBESIDADE NA INFÂNCIA”

NOME :

CONTATO:

Estamos realizando um trabalho de pesquisa sobre os hormônios, as enzimas, o consumo e os hábitos alimentares e as medidas de avaliação da gordura corporal das crianças e adolescentes que freqüentam o ambulatório de Obesidade Infantil do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Para realizar tal tarefa, precisaremos verificar o peso, a estatura, as circunferências, realizar ultrasonografia da artéria carótida e do abdômen, assim como perguntar sobre hábitos alimentares, realizar exame clínico e coleta de sangue, urina e fezes. A coleta do sangue ocorrerá no Laboratório de Hormônios do Hospital Universitário Pedro Ernesto, por profissionais treinados e capacitados. Será utilizado material descartável e todo o procedimento de assepsia será realizado. A área ao redor do local em que for introduzida a agulha poderá ficar vermelha, um pouco inchada e às vezes com pequeno hematoma, sem que isso traga risco à saúde da criança. As informações serão registradas em prontuário clínico-nutricional e mantidas em sigilo e não serão divulgadas isoladamente, e, sim como resultado conjunto, sem possibilidade de identificação daqueles que participaram do estudo.

Esclarecemos que não haverá despesas por parte dos participantes, nem mesmo retorno financeiro. Fica garantido o acompanhamento no Ambulatório mesmo que o participante deseje se retirar da pesquisa, a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Caso haja dúvidas quanto ao trabalho, os pesquisadores listados abaixo estarão à disposição para esclarecer à qualquer momento.

Declaro estar ciente das informações deste Termo de Consentimento e concordo voluntariamente em permitir a participação da criança ou adolescente neste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento sem penalidades ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido ou no atendimento neste serviço.

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pela criança

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do responsável por este paciente para participação no estudo.

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

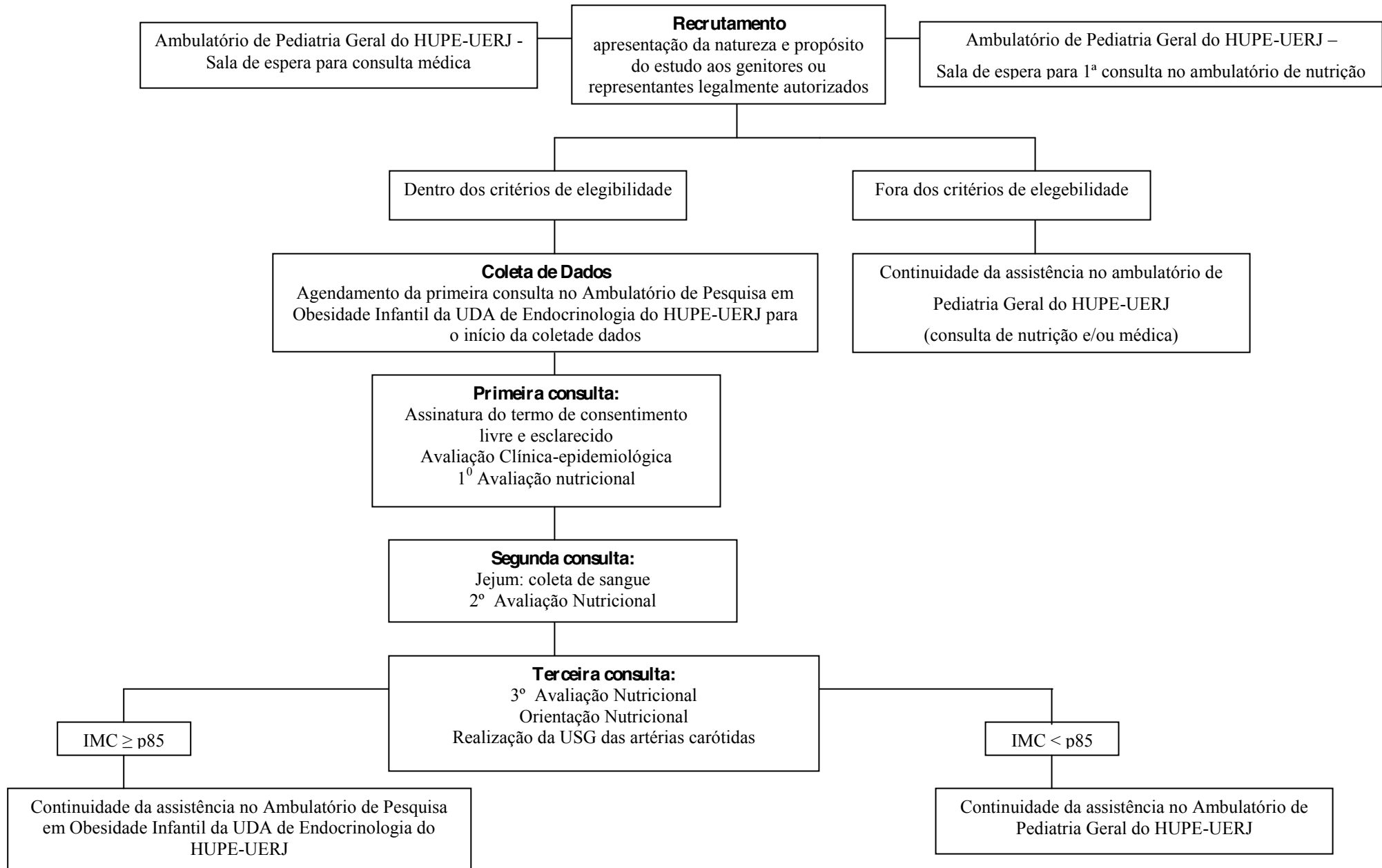
\_\_\_\_\_  
Assinatura do Responsável pelo estudo

Dr<sup>a</sup> Fernanda Gazolla



Nutricionista Suellen Martins Pinheiro

Tels. do ambulatório de obesidade infantil do HUPE: 2587-6485 / 6515 (terça de 12 às 17h ou sexta de 8 às 12h)





**APÊNDICE C** – Protocolo para coleta de dados - eutróficos

	UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS      INSTITUTO DE NUTRIÇÃO  <b>AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL</b>	
---	--	---

**PROCOLO PARA COLETA DE DADOS – CRIANÇAS EUTRÓFICAS****1 – IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Sexo ( )F ( )M Idade: \_\_\_\_\_ anos e \_\_\_\_\_ meses

Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade ( )Brasileira ( )Outra

Etnia ( )B ( )N ( )A ( )Outras

Endereço completo: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

Telefone (s) contato: \_\_\_\_\_ ( ) domicílio ( ) recado

Nome do pai: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Responsável/ acompanhante: \_\_\_\_\_ Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

**2 - HISTÓRIA DE GESTAÇÃO, PARTO E NASCIMENTO:**

Gestações da mãe: \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_ abortos: \_\_\_\_\_ Ordem da criança na prole: \_\_\_\_\_

Mãe fez pré-natal? ( )S ( )N Iniciou em que mês? \_\_\_\_\_

O ganho de peso durante a gestação foi normal? ( )S ( )N Quanto? \_\_\_\_\_

Alterações durante a gestação: ( ) hipertensão ( ) diabetes ( ) hemorragia ( ) infecções ( ) LUES

( ) acidente ( ) etilismo ( ) tabagismo ( ) uso de outras drogas

Tipo de parto: ( ) normal ( ) fórceps ( ) cesáreo Idade da mãe no parto: \_\_\_\_\_

Idade gestacional em semanas: \_\_\_\_\_ ( ) a termo ( ) pré-termo ( ) pós-termo

Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ Compr: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_ Apgar: ( ) 1º min ( ) 5ºmin

Doenças do RN: ( ) S ( ) N ( ) asfixia ( ) reanimação ( ) ex-sanguíneo ( ) infecções ( ) fototerapia

( ) distúrbio metabólico ( ) transfusões ( ) anomalias congênitas

Alojamento conjunto: ( ) S ( ) N Leite materno antes de 6h: ( ) S ( ) N Porque? \_\_\_\_\_

Teste do pezinho: ( ) S ( ) N

### 3 - HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO:

Desenvolvimento puberal:

Meninas: idade de telarca: \_\_\_\_\_ pubarca: \_\_\_\_\_ menarca: \_\_\_\_\_

Meninos: idade de aumento de testículo: \_\_\_\_\_ pênis: \_\_\_\_\_ pubarca: \_\_\_\_\_

Nível de Creche/escolaridade: \_\_\_\_\_ Escola: ( ) particular ( ) pública Horário escolar: \_\_\_\_\_

Desempenho escolar: ( ) péssimo ( ) ruim ( ) regular ( ) bom ( ) muito bom

Quais são as atividades de lazer: \_\_\_\_\_

Brincadeira (atividade de lazer) mais freqüente: \_\_\_\_\_

Horas de TV + computador + videogames / dia: \_\_\_\_\_

Atividade física:

( ) sedentária: realiza muito pouco exercício, por exemplo: anda ou corre menos que 1km/dia; quando não está na escola, gasta a maioria do seu tempo sentado, assistindo TV ou lendo.

( ) moderadamente ativa: realiza algum exercício, por exemplo: anda ou corre de 1 a 2km/dia; quando não está na escola, gasta mais o seu tempo em jogos ativos que em leitura ou em TV.

( ) ativo: está envolvida em exercícios programados de 2 a 3 vezes por semana, por exemplo: futebol, karatê, balé, natação, voleibol, capoeira, dança, anda ou corre 2km ou mais por dia.

Atividade física programada: ( ) S ( ) N Qual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ vezes na semana \_\_\_\_\_ ( ) minutos ( ) horas *por vez* há \_\_\_\_\_ ( ) dias ( ) meses ( ) anos

### 4- HISTÓRIA SOCIAL / FAMILIAR:

CLASSIFICAÇÃO DE PODER AQUISITIVO – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PESQUISAS DE MERCADO – ABIPEME

ITENS DE CONFORTO	NÃO TEM	QUANTIDADE			
		1	2	3	4 ou +
RÁDIOS	0	1	2	3	4
BANHEIROS	0	2	3	4	4
TELEVISORES COLORIDOS	0	2	3	4	5
AUTOMÓVEIS	0	2	4	5	5
EMPREGADA MENSALISTA	0	2	4	4	4
ASPIRADOR DE PÓ	0	1	1	1	1
MÁQUINA DE LAVAR ROUPA	0	1	1	1	1
GELADEIRA	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1
VÍDEO – CASSETE ou DVD	0	2	2	2	2

PONTUAÇÃO PELA ESCOLARIDADE DO CHEFE DA FAMÍLIA ( ) pai ( ) mãe ( ) outro

GRAU DE ESCOLARIDADE	PONTOS
ANALFABETO OU PRIMÁRIO INCOMPLETO	0
PRIMÁRIO COMPLETO / GINASIAL INCOMPLETO	1
GINASIAL COMPLETO / COLEGIAL INCOMPLETO	2
COLEGIAL COMPLETO / SUPERIOR INCOMPLETO	3
SUPERIOR COMPLETO	5

Pai trabalha? ( )S ( )N atividade: \_\_\_\_\_ escolaridade: \_\_\_\_\_

Mãe trabalha? ( )S ( )N atividade: \_\_\_\_\_ escolaridade: \_\_\_\_\_

Quem cuida da criança? \_\_\_\_\_ escolaridade: \_\_\_\_\_

Número de irmãos: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Peso da mãe: \_\_\_\_\_ Estatura da mãe: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_ (na admissão da criança)

Peso do pai: \_\_\_\_\_ Estatura do pai: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_ (na admissão da criança)

## ENFERMIDADES NA FAMÍLIA

### CARDIOVASCULOPATIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### ENDOCRINOPATIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS DERMATOLÓGICAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### NEOPLASIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

**OUTRAS** (etilismo, tabagismo, uso de drogas, atopias, doença mental, consangüinidade): \_\_\_\_\_

### DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS GENITOURINÁRIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_



DATA	IDADE (anos e meses)	Peso (kg)	Est. (m)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			Circunferência da Cintura (cm)
				Valor	Percentil	E -z.	

Diagnóstico nutricional: \_\_\_\_\_

## 7 - HISTÓRIA ALIMENTAR PREGRESSA

A criança recebeu leite materno? ( ) S ( ) N Porque? \_\_\_\_\_

Aleitamento materno exclusivo: de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_ meses.

Aleitamento materno predominante (leite materno, água ou bebidas à base de água como sucos de frutas e chás):  
de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_ meses.

Aleitamento materno (leite materno incluindo leite de outra espécie): de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_ meses.

Com que idade foram oferecidos sucos de frutas? \_\_\_\_\_

Que tipo de leite ou fórmula infantil foi oferecido à criança no 1º ano de vida? \_\_\_\_\_

Com quantos meses a criança começou a receber preparações a base de leite? \_\_\_\_\_



Com quantos meses a criança começou a receber alimentos sólidos? \_\_\_\_\_

Com que idade foi oferecido o cardápio comum da família? \_\_\_\_\_

Uso de ferro? ( ) S ( ) N dose: \_\_\_\_\_ período: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Responsável (assinatura e carimbo)

**APÊNDICE D** – Protocolo para coleta de dados – com excesso de peso

	UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS    INSTITUTO DE NUTRIÇÃO  <b>AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL</b>	
---	--	---

**PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS – CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO****1 – IDENTIFICAÇÃO:**

Nome: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_  
 Sexo ( )F ( )M Idade: \_\_\_\_\_ anos e \_\_\_\_\_ meses Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Naturalidade: \_\_\_\_\_ Nacionalidade ( )Brasileira ( )Outra Etnia ( )B ( )N ( )A ( )Outras  
 Endereço completo: \_\_\_\_\_  
 CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Telefone (s) contato: \_\_\_\_\_ ( ) domicílio ( ) recado  
 Nome do pai: \_\_\_\_\_ Nome da mãe: \_\_\_\_\_  
 Responsável/ acompanhante: \_\_\_\_\_ Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

**2 - QUEIXA PRINCIPAL:** “ \_\_\_\_\_ ”

**3 - HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL DIRIGIDA :****Para a criança:**

Porque você veio aqui? \_\_\_\_\_

Você acha que está com muito peso? ( )S ( )N

O que a(o) faz pensar assim? \_\_\_\_\_

Qual você acha ser a causa de estar com muito peso? \_\_\_\_\_

Você quer emagrecer? ( )S ( )N

Porque você (não) quer emagrecer? \_\_\_\_\_

O que você espera deste tratamento? \_\_\_\_\_

Porque você quer emagrecer? ( ) saúde ( ) estética ( ) outro: \_\_\_\_\_

**Para o responsável:**

Porque trouxe a criança à consulta? \_\_\_\_\_

Você acha que ela está com muito peso? ( )S ( )N

O que a(o) faz pensar assim? \_\_\_\_\_

Qual você acha ser a causa dela estar com muito peso? \_\_\_\_\_

Você quer que ela emagreça? ( )S ( )N

Porque você (não) quer que ela emagreça? \_\_\_\_\_

O que você espera deste tratamento? \_\_\_\_\_

Porque você quer que ela emagreça? ( ) saúde ( ) estética ( ) outro: \_\_\_\_\_

Idade de início da obesidade: \_\_\_\_\_ Quem percebeu: \_\_\_\_\_

Fatores desencadeantes: \_\_\_\_\_

Tratamento prévio: ( )S ( )N Nº de vezes: \_\_\_\_\_ Satisfatório: ( )S ( )N

Feito com profissional de saúde: ( )S ( )N Qual (is): \_\_\_\_\_ Perda/ganho de peso: \_\_\_\_\_ kg/ \_\_\_\_\_ meses

#### 4 - HISTÓRIA DE GESTAÇÃO, PARTO E NASCIMENTO:

Gestações da mãe: \_\_\_\_\_ para: \_\_\_\_\_ abortos: \_\_\_\_\_ Ordem da criança na prole: \_\_\_\_\_

Mãe fez pré-natal? ( )S ( )N Iniciou em que mês? \_\_\_\_\_

O ganho de peso durante a gestação foi normal? ( )S ( )N Quanto? \_\_\_\_\_

Alterações durante a gestação: ( ) hipertensão ( ) diabetes ( ) hemorragia ( ) infecções ( ) LUES ( ) acidente  
( ) etilismo ( ) tabagismo ( ) uso de outras drogas

Tipo de parto: ( ) normal ( ) fórceps ( ) cesáreo Idade da mãe no parto: \_\_\_\_\_

Idade gestacional em semanas: \_\_\_\_\_ ( ) a termo ( ) pré-termo ( ) pós-termo

Peso ao nascer: \_\_\_\_\_ Compr: \_\_\_\_\_ PC: \_\_\_\_\_ Apgar: ( ) 1º min ( ) 5ºmin

Doenças do RN: ( )S ( )N ( ) asfixia ( ) reanimação ( ) ex-sanguíneo ( ) infecções ( ) fototerapia  
( ) distúrbio metabólico ( ) transfusões ( ) anomalias congênitas

Alojamento conjunto: ( )S ( )N Leite materno antes de 6h: ( )S ( )N Porque? \_\_\_\_\_

Teste do pezinho: ( )S ( )N

#### 5 - HISTÓRIA DO DESENVOLVIMENTO:

Crescimento e intercorrências: \_\_\_\_\_

Desenvolvimento motor: sustentou a cabeça: \_\_\_\_\_ sentou: \_\_\_\_\_ andou: \_\_\_\_\_

Controle esfinteriano: \_\_\_\_\_

Fala: \_\_\_\_\_

Comportamento psicossocial (auto-estima, relacionamentos, ansiedade, agressividade, isolamento)

Desenvolvimento puberal:

Meninas: idade de telarca: \_\_\_\_\_ pubarca: \_\_\_\_\_ menarca: \_\_\_\_\_

Meninos: idade de aumento de testículo: \_\_\_\_\_ pênis: \_\_\_\_\_ pubarca: \_\_\_\_\_

Nível de Creche/escolaridade: \_\_\_\_\_ Escola: ( ) particular ( ) pública Horário escolar: \_\_\_\_\_

Desempenho escolar: ( ) péssimo ( ) ruim ( ) regular ( ) bom ( ) muito bom

Quais são as atividades de lazer: \_\_\_\_\_

Brincadeira (atividade de lazer) mais freqüente: \_\_\_\_\_

Horas de TV + computador + videogames / dia: \_\_\_\_\_



Atividade física:

( ) sedentária: realiza muito pouco exercício, por exemplo: anda ou corre menos que 1km/dia; quando não está na escola, gasta a maioria do seu tempo sentado, assistindo TV ou lendo.

( ) moderadamente ativa: realiza algum exercício, por exemplo: anda ou corre de 1 a 2km/dia; quando não está na escola, gasta mais o seu tempo em jogos ativos que em leitura ou em TV.

( ) ativo: está envolvida em exercícios programados de 2 a 3 vezes por semana, por exemplo: futebol, karatê, balé, natação, voleibol, capoeira, dança, anda ou corre 2km ou mais por dia.

Atividade física programada: ( ) S ( ) N Qual: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ vezes na semana \_\_\_\_\_ ( ) minutos ( ) horas *por vez* há \_\_\_\_\_ ( ) dias ( ) meses ( ) anos

## 6 – HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA:

---



---



---

## 7- HISTÓRIA SOCIAL / FAMILIAR:

CLASSIFICAÇÃO DE PODER AQUISITIVO – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PESQUISAS DE MERCADO – ABIPEME

ITENS DE CONFORTO	NÃO TEM	QUANTIDADE			
		1	2	3	4 ou +
RÁDIOS	0	1	2	3	4
BANHEIROS	0	2	3	4	4
TELEVISORES COLORIDOS	0	2	3	4	5
AUTOMÓVEIS	0	2	4	5	5
EMPREGADA MENSALISTA	0	2	4	4	4
ASPIRADOR DE PÓ	0	1	1	1	1
MÁQUINA DE LAVAR ROUPA	0	1	1	1	1
GELADEIRA	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1
VÍDEO – CASSETE ou DVD	0	2	2	2	2

PONTUAÇÃO PELA ESCOLARIDADE DO CHEFE DA FAMÍLIA ( ) pai ( ) mãe ( ) outro

GRAU DE ESCOLARIDADE	PONTOS
ANALFABETO OU PRIMÁRIO INCOMPLETO	0
PRIMÁRIO COMPLETO / GINASIAL INCOMPLETO	1
GINASIAL COMPLETO / COLEGIAL INCOMPLETO	2
COLEGIAL COMPLETO / SUPERIOR INCOMPLETO	3
SUPERIOR COMPLETO	5

Pai trabalha? ( )S ( )N atividade: \_\_\_\_\_ escolaridade: \_\_\_\_\_

Mãe trabalha? ( )S ( )N atividade: \_\_\_\_\_ escolaridade: \_\_\_\_\_

Quem cuida da criança? \_\_\_\_\_ escolaridade: \_\_\_\_\_

Número de irmãos: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Peso da mãe: \_\_\_\_\_ Estatura da mãe: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_ (na admissão da criança)

Peso do pai: \_\_\_\_\_ Estatura do pai: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ Classificação: \_\_\_\_\_ (na admissão da criança)

## ENFERMIDADES NA FAMÍLIA

### CARDIOVASCULOPATIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### ENDOCRINOPATIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS DERMATOLÓGICAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### NEOPLASIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS GENITOURINÁRIAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

### DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS

MÃE: \_\_\_\_\_

PAI: \_\_\_\_\_

AVÓS MATERNOS: \_\_\_\_\_

AVÓS PATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS MATERNOS: \_\_\_\_\_

TIOS PATERNOS: \_\_\_\_\_

IRMÃOS: \_\_\_\_\_

**OUTRAS** (etilismo, tabagismo, uso de drogas, atopias, doença mental, consangüinidade):

---

**8 – EXAME FÍSICO:**

FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_ PA: \_\_\_\_\_ X \_\_\_\_\_ mmHg. Classificação: \_\_\_\_\_

Fácies: ( ) atípica ( ) típica : \_\_\_\_\_

Giba: ( ) S ( ) N Estrias: ( ) S ( ) N ( ) branca ( ) violácea local: \_\_\_\_\_

Acantose nígricans: ( ) S ( ) N local: \_\_\_\_\_

(cervical, axilar, antecubital, face interna da coxa, superfícies extensoras falangianas)

Acne: ( ) S ( ) N grau: \_\_\_\_\_ local: \_\_\_\_\_

Hirsutismo: ( ) S ( ) N grau: \_\_\_\_\_ local: \_\_\_\_\_

Outras lesões de pele: \_\_\_\_\_

Mucosas: \_\_\_\_\_

Tireóide: \_\_\_\_\_

Reflexo Aquileu: ( ) N ( ) lento ( ) acelerado ( ) indiferente

AR: \_\_\_\_\_

Abdome: \_\_\_\_\_

Osteoarticular (coluna, coxa vara, geno valgo, pé chato): \_\_\_\_\_

Genitália: \_\_\_\_\_

Observações:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**9 - IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA:**

\_\_\_\_\_

**10 - CONDUTA:**\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**11 - EXAMES SOLICITADOS :**\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  
**Responsável (assinatura e carimbo)**

## 12 - AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

### a) ANTROPOMETRIA

DATA	IDADE (anos e meses)	Peso (kg)	Est. (m)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			Circunferência da Cintura (cm)
				Valor	Percentil	E -z.	

DATA	IDADE (anos e meses)	Peso (kg)	Est. (m)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			Circunferência da Cintura (cm)
				Valor	Percentil	E -z.	

Diagnóstico nutricional: \_\_\_\_\_

### 7 - HISTÓRIA ALIMENTAR PREGRESSA

A criança recebeu leite materno? ( ) S ( ) N Porque? \_\_\_\_\_

Aleitamento materno exclusivo: de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_ meses.

Aleitamento materno predominante (leite materno, água ou bebidas à base de água como sucos de frutas e chás):  
de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_ meses.

Aleitamento materno (leite materno incluindo leite de outra espécie): de \_\_\_\_\_ até \_\_\_\_\_ meses.

Com que idade foram oferecidos sucos de frutas? \_\_\_\_\_

Que tipo de leite ou fórmula infantil foi oferecido à criança no 1º ano de vida? \_\_\_\_\_

Com quantos meses a criança começou a receber preparações a base de leite? \_\_\_\_\_

Com quantos meses a criança começou a receber alimentos sólidos? \_\_\_\_\_

Com que idade foi oferecido o cardápio comum da família? \_\_\_\_\_

Uso de ferro? ( ) S ( ) N      dose: \_\_\_\_\_ período: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Responsável (assinatura e carimbo)

**APÊNDICE E** – Artigo submetido para publicação - Jornal de Pediatria

Fatores de Risco para Doença Cardiovascular e Espessura da Íntima Média Carotídea em Crianças  
Pré- púberes

Título abreviado: Íntima-Média Carotídea em Crianças

Nome, titulação mais importante e endereço eletrônico dos autores:

Fernanda M. Gazolla – Médica pediatra e endocrinologista da Unidade Docente Assistencial (UDA) de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – [mmgazolla@uol.com.br](mailto:mmgazolla@uol.com.br).

Maria Alice N. Bordallo – Doutora, professora associada da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Medicina Interna (DMI) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UERJ – [malicebordallo@terra.com.br](mailto:malicebordallo@terra.com.br).

Isabel R. Madeira –Doutora, professora adjunta do Departamento de Pediatria da FCM da UERJ – [isamadeira@oi.com.br](mailto:isamadeira@oi.com.br).

Cecilia N. M. Carvalho – Doutora, professora associada do Departamento de Nutrição Aplicada do Instituto de Nutrição (INU) da UERJ – [cnmcarv@gmail.com](mailto:cnmcarv@gmail.com).

Alexandra M. V. Monteiro - Doutora, professora associada da Disciplina de Radiologia do DMI da FCM da UERJ - [monteiroamv@gmail.com](mailto:monteiroamv@gmail.com).

Nádia Cristina P. Rodrigues – Doutora, professora adjunta do Departamento de Tecnologias da Informação e Educação e Saúde da FCM da UERJ - [nadia@lampada.uerj.br](mailto:nadia@lampada.uerj.br).

Marcos A. Borges – Biólogo da UDA de Endocrinologia e Metabologia do HUPE da UERJ – [melloborges@terra.com.br](mailto:melloborges@terra.com.br).

Paulo F. Collett-Solberg - Doutor, professor adjunto da Disciplina de Endocrinologia do DMI da FCM da UERJ - [paulosolberg@yahoo.com](mailto:paulosolberg@yahoo.com).

Bruna M. Muniz – Nutricionista do Ambulatório de Pesquisa em Obesidade Infantil (Projeto APOIO) do HUPE da UERJ - [brunammuniz@yahoo.com.br](mailto:brunammuniz@yahoo.com.br).

Cecilia L. de Oliveira – Doutora, professora adjunta do Departamento de Nutrição Aplicada do INU da UERJ – [cecilacroix@yahoo.com.br](mailto:cecilacroix@yahoo.com.br).

Suellen M. Pinheiro – Mestre, nutricionista do Projeto APOIO do HUPE da UERJ – [suellenmp@ig.com.br](mailto:suellenmp@ig.com.br).

Todos os autores possuem currículo cadastrado na plataforma Lattes da CNPq.

Todos os autores prestaram contribuições substanciais à concepção do trabalho, bem como participaram da análise e da interpretação dos dados e de sua revisão crítica. O trabalho é parte do projeto de dissertação de mestrado da autora principal Fernanda M. Gazolla, sob orientação das coautoras: Maria Alice Neves Bordallo e Isabel Rey Madeira.

Não há conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

Trabalho realizado no Ambulatório de Pesquisa em Obesidade Infantil, projeto de pesquisa de parceria entre a UDA de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Medicina Interna, o Departamento de Pediatria, ambos da FCM – UERJ, e o Departamento de Nutrição Aplicada do INU - UERJ.

Autor responsável pelos contatos pré-publicação:

Nome: Fernanda Mussi Gazolla.

Endereço: Rua Hélio Maurício, 103. Barra da Tijuca. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Brasil. CEP: 22.631-300.

Telefone: (21) 33262107; (21) 99879595.

Fax: (21) 33262107.

Endereço eletrônico: [mmgazolla@uol.com.br](mailto:mmgazolla@uol.com.br)

Fonte financiadora:

O projeto de dissertação do qual o trabalho é parte recebeu Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), protocolo de número E-26/110.485/2010.

Contagem total de palavras do texto: 3132

Contagem total de palavras do resumo: 253

Número de tabelas: 4

Número de figuras: 0

## Resumo

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de fatores de risco cardiovascular e a espessura da íntima média carotídea em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso.

**Métodos:** Estudo transversal com 80 crianças obesas, 18 com sobrepeso e 31 eutróficas oriundas do ambulatório de pediatria geral de um hospital universitário. Avaliou-se, através de comparação de médias, medianas e proporções, o comportamento dos fatores de risco e da espessura íntima-média carotídea entre os sexos; entre obesos, com sobrepeso e eutróficos; entre resistentes e não resistentes à insulina.

**Resultados:** Houve diferença estatisticamente significativa das médias e medianas de escore Z de índice de massa corpórea (p-valor=0,02), pressão arterial sistólica (p-valor=0,04) e adiponectina (p-valor=0,02) entre sexos; de circunferência da cintura (p-valor=0,0001), pressão arterial sistólica (p-valor=0,0001), diastólica (p-valor=0,001), *homeostatic model assessment for insulin resistance* (p-valor=0,0001), colesterol total (p-valor=0,02), HDL (p-valor=0,01), LDL (p-valor=0,03), triglicerídeos (p-valor=0,01), proteína C reativa (p-valor=0,0001), interleucina 6 (p-valor=0,02), leptina (p-valor=0,0001), espessura da íntima-média carotídea esquerda (p-valor=0,03) entre obesos, com sobrepeso e eutróficos; de escore Z de índice de massa corpórea (p-valor=0,0009), circunferência da cintura (p-valor=0,0001), pressão arterial sistólica (p-valor=0,0001), diastólica (p-valor=0,0006), colesterol total (p-valor=0,0004), triglicerídeos (p-valor=0,0002), leptina (p-valor=0,004) entre resistentes e não resistentes à insulina. Apenas em relação ao HOMA-IR aumentado, houve diferença estatisticamente significativa (p-valor = 0,01) entre as proporções de crianças com excesso de peso (93,1%) e com eutrofia (71%).

**Conclusão:** Os achados mostram uma maior espessura da íntima-média carotídea nas crianças pré-púberes com excesso de peso e apontam para o papel central da obesidade na gênese da aterosclerose.

**Palavras chave:** Aterosclerose, infância, obesidade adipocinas, citocinas inflamatórias, espessura da íntima-média carotídea.



## Abstract

**Objective:** To investigate the presence of cardiovascular risk factors and the carotid intima media thickness in prepubertal children with normal and with excess weight.

**Methods:** Cross-sectional study with 80 obese, 18 overweight and 31 of normal weight children from the outpatient pediatric clinic from a university hospital. We compared the mean, the median and the proportion of cardiovascular risk factors as well as the carotid intima media thickness between gender, between obese, overweight and normal weight children and between children with insulin resistance and without.

**Results:** There was a statistically significant difference between the mean and median of the body mass index Z-score ( $p = 0,02$ ), systolic arterial blood pressure ( $p = 0,04$ ) e adiponectin ( $p = 0,02$ ) when comparing genders. When comparing obese, overweight and normal weight children there was a difference in abdominal circumference ( $p = 0,0001$ ), systolic arterial blood pressure ( $p = 0,0001$ ), diastolic arterial blood pressure ( $p = 0,001$ ), homeostatic model assessment for insulin resistance ( $p = 0,0001$ ), total cholesterol ( $p = 0,02$ ), HDL ( $p = 0,01$ ), LDL ( $p = 0,03$ ), triglycerides ( $p = 0,01$ ), C-reactive protein ( $p = 0,0001$ ), interleukin 6 ( $p = 0,02$ ), leptin ( $p = 0,0001$ ), and left carotid intima media thickness ( $p = 0,03$ ).

When comparing children with insulin resistance with the ones without insulin resistance there was a statistically significant difference between body mass index Z-score ( $p = 0,0009$ ), abdominal circumference ( $p = 0,0001$ ), systolic arterial blood pressure ( $p = 0,0001$ ), diastolic arterial blood pressure ( $p = 0,0006$ ), total cholesterol ( $p = 0,0004$ ), triglycerides ( $p = 0,0002$ ), and leptin ( $p = 0,004$ ). Only the increased HOMA-IR was different ( $p = 0,01$ ) when comparing children with excess body weight with children with normal weight.

**Conclusion:** These results demonstrate a thicker carotid intima media in prepubertal children with excess weight and point towards the central role of obesity in the genesis of arteriosclerosis.

**Keywords:** Atherosclerosis, childhood, obesity, adipokines, inflammatory cytokines, intima-media thickness of the carotid artery.

## Introdução

A aterosclerose é um processo multifatorial com clara influência de fatores ambientais sobre os fatores genéticos específicos de cada indivíduo (1). Assim, a exposição a estes fatores ambientais ainda na vida intrauterina e na infância, pode induzir inicialmente a disfunção endotelial e posteriormente a danos estruturais como o espessamento da camada íntima-média dos vasos, e por fim a doença aterosclerótica avançada culminando com o evento cardiovascular (2).

A disfunção do endotélio, ao longo do tempo, leva ao espessamento mensurável da íntima-média da parede de artérias de grande e médio calibre, como aorta, carótidas, e ilíacas. Este espessamento é considerado a primeira alteração anatômica da aterosclerose (3).

Assim, o conceito de que a aterosclerose é um fenômeno crônico degenerativo do idoso foi substituído pelo que a considera uma doença inflamatória crônica subclínica iniciada na infância. O tecido adiposo passou a não ser mais considerado um tecido apenas de depósito, surgindo uma nova maneira de abordar a obesidade, como uma doença inflamatória. Neste caso podemos considerar a célula adiposa como “disfuncional”, secretante de diversas substâncias bioativas como as adipocinas e citocinas inflamatórias (os biomarcadores de risco cardiovascular), que vão afetar a sensibilidade à insulina e a função endotelial (4).

O reconhecimento de que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, podendo gerar um estado de inflamação sistêmica crônica, abriu novas perspectivas de pesquisas para elucidar as relações entre obesidade, resistência insulínica (RI) e doença cardiovascular. A reação inflamatória gerada pela obesidade seria o “solo comum” entre a síndrome metabólica e a doença cardiovascular. Em longo prazo, os distúrbios do metabolismo da glicose e dos lipídeos presentes na síndrome metabólica poderiam se associar ao dano vascular induzido pela inflamação, facilitando a ocorrência de eventos cardiovasculares. (5).

Na literatura já se encontra descrição de crianças e adolescentes, com obesidade, com a espessura da íntima-média arterial maior do que a de crianças eutróficas (6).

Acreditando que alguns fatores e biomarcadores de risco cardiovascular já estão presentes desde os anos pré-púberes nas crianças obesas, já atuando no endotélio vascular e na íntima-média dos vasos, este estudo teve por objetivo avaliar a presença de fatores de risco cardiovascular e a espessura da íntima média carotídea (EIMc) em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso.

## Métodos

O estudo foi de observação, transversal, realizado num ambulatório de pesquisa em obesidade infantil de um hospital público universitário, com crianças oriundas do ambulatório de pediatria geral do mesmo hospital.

Foram selecionadas para compor a amostra crianças saudáveis eutróficas e com excesso de peso pré-púberes, segundo a avaliação clínica da maturação sexual pelo critério de Tanner (7), de ambos os sexos e com idades entre 5 e 11 anos.

As crianças recrutadas para o ambulatório de pesquisa foram atendidas com data marcada. O responsável legal foi informado e esclarecido previamente à realização de qualquer procedimento e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido. Foram submetidas à avaliação clínica-epidemiológica completa, seguindo um protocolo de coleta de dados, com adaptações de acordo com os objetivos específicos.

A pesagem das crianças foi sem sapatos e com roupas leves, em balança (Filizola, São Paulo, SP, Brasil), com resolução do peso de 100g, e suas estaturas foram medidas sem sapatos, em estadiômetro de parede do tipo Halpender-Holtain (Tonelli, Criciúma, SC, Brasil), com resolução de 1mm.

A medida da circunferência da cintura (CC) foi tomada com a criança despida, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal (8).

A aferição da pressão arterial foi tomada no braço direito, com a criança sentada, em repouso, com esfigmomanômetro (Tycos, Welch Allyn Company, Arden), usando-se manguitos de tamanhos adequados, pelo método auscultatório, com as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) correspondendo às fases I e V de Korotkoff, seguindo as recomendações de Hoekelman (9).

Os exames laboratoriais realizados foram glicose, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG), insulina, leptina, adiponectina, interleucina-6 (IL-6) e proteína-C reativa (PCR). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada pela fórmula de Friedwald:  $LDL = CT - (HDL + TG/5)$  (10). O *Homeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) foi calculado multiplicando-se a glicose de jejum (mmol/L) pela insulina de jejum ( $\mu$ IU/mL) e dividindo-se por 22,5 (11).

A bioquímica foi realizada no laboratório central do hospital do estudo, no equipamento Konelab, com o *kit* BT 3000 Winer, que utiliza o método enzimático: GOD-PAP (oxidase), para glicose; CHOP-POD (estearase-oxidase), para CT; GPO/PAP (oxidase), para TG. O método

utilizado para o HDL foi o enzimático colorimétrico sem precipitação (Winterlab, Rosário, Santa Fé, Argentina).

A insulina foi dosada no laboratório de endocrinologia do hospital do estudo, no equipamento GAMA-C12, por meio de um *kit* que utiliza o método *Coat-A-Count*, um radioimunoensaio fase sólida marcado com  $^{125}\text{I}$  (DPC, Los Angeles, CA, USA).

A leptina e a adiponectina foram dosadas por radioimunoensaio, no mesmo laboratório, no equipamento GAMA-C12, com *kits* que utilizam o método de duplo anticorpo PEG (Linco Research, St. Charles, MO, USA), em soro adequadamente armazenado para tal. O *Kit* para leptina utiliza leptina humana marcada com  $^{125}\text{I}$  e um anti-soro de leptina humana, e o da adiponectina, adiponectina de coelho marcada com  $^{125}\text{I}$  e um anti-soro de coelho para adiponectina multi-espécie.

A dosagem de IL-6 foi realizada no mesmo laboratório, a partir do soro usando-se Kit h-interleukin-6 (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse, Mannheim, Germany), pelo método eletroquimioluminescência.

A dosagem de PCR ultrasensível foi realizada a partir de soro usando kit de Proteína C-Reativa (PCR-hs), (BioSystems S.A., Barcelona, Spain), pelo método de turbidimetria.

A avaliação da EIMc foi realizada no Serviço de Radiologia do hospital do estudo, por um único profissional treinado, utilizando o aparelho de USG de marca Toshiba Aplio XG, modelo SSA-790A, com transdutor linear multifrequencial de alta resolução que fornece o cálculo digital da espessura intimal. As crianças foram examinadas na posição supina com a cabeça ligeiramente virada para o lado em exame. Foram realizadas, no mínimo, três aferições consecutivas, bilateralmente, nas artérias carótidas comuns, situado no plano cerca de 1,5-2,0 cm abaixo da bifurcação carotídea. Foi considerado o valor médio das aferições como o de referência para a pesquisa.

Para definição dos diferentes estados nutricionais, foram utilizados os padrões da Organização Mundial de Saúde do ano de 2007, que os define de acordo com o índice de massa corporal (IMC). Este foi calculado dividindo-se o peso (em quilogramas) pela altura (em metros) ao quadrado. O cálculo do score Z do IMC (ZIMC) foi feito no programa WHO Anthro Plus, versão 1.0.4 (WHO, Geneva, Switzerland). O critério estabelecido foi o de IMC maior ou igual ao percentil 97 para obesidade, o de IMC maior ou igual ao percentil 85 e menor que o percentil 97 para sobrepeso e para eutrofia foi o de IMC menor que o percentil 85 e maior que o percentil 3 (12).

Os pontos de corte adotados para glicemia, CT, HDL, LDL e TG, todos em jejum, foram os recomendados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da SBC e foram utilizados para definir o status das variáveis metabólicas sendo: glicemia, CT, LDL, TG aumentados: valores de 100 a 125mg/dL, maiores ou iguais a 170mg/dl, maiores ou iguais a

130mg/dl, maiores ou iguais a 130mg/dl, respectivamente; e HDL baixo: valores menores que 45mg/dL (13).

O índice HOMA-IR foi calculado multiplicando-se a glicose de jejum (mmol/L) pela insulina de jejum ( $\mu$ IU/mL) e dividindo-se por 22,5 (11). O ponto de corte do índice HOMA-IR de 2,5, definido na casuística de uma amostra de crianças com obesidade e sobrepeso de uma população com características semelhantes às da população estuda, foi utilizado para definir status de RI, sendo esta presente para valor maior ou igual a 2,5 (14).

Para definição da EIMc usamos a medida da distância entre a face luminal do endotélio e a interface distal da camada muscular da artéria carótida, como descrito por Pignoli (15).

A EIMc média (EIMc Med) foi definida como sendo a média dos valores da EIMc das artérias carótidas esquerda e direita.

Os dados coletados foram arquivados no programa Excel for Windows versão 8.0 (MapInfoCorporation, Troy, NY, USA) e analisados pelo programa Epi Info, versão 3.5.2 (CDC, Atlanta, GA, USA).

As variáveis categóricas estudadas foram sexo, estado nutricional, status de RI e status das variáveis metabólicas, e as contínuas, idade em meses, espessura íntima-média carotídea esquerda (EIMc Esq), espessura íntima-média carotídea direita (EIMc Dir), EIMc Med, ZIMC, CC, PAS, PAD, glicose, HOMA-IR, CT, HDL, LDL, TG, PCR, IL-6, leptina e adiponectina.

A população estudada foi dividida em grupos segundo sexo, estado nutricional e status de RI.

As variáveis categóricas foram descritas por percentuais ou proporções. Utilizou-se o qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher para comparação das proporções.

As variáveis contínuas foram descritas através de médias, medianas, desvios padrão e distâncias interquartis. Utilizou-se o teste t de student, a análise de variância e o teste Kruskal-Wallis para a comparação das médias e medianas respectivamente.

Em todos os testes estatísticos adotou-se como ponto de corte o nível de significância de até 5% ( $p \leq 0,05$ ).

Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do HUPE-UERJ, onde está cadastrado sob o número 2218-CEP/HUPE – CAAE; 0292.0.228.000-12. Está também cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sob a folha de rosto de número 489827.

## Resultados

A tabela 1 descreve as características gerais da amostra investigada.

Na tabela 2 encontram-se compilados os resultados da comparação das médias dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular entre o sexo feminino e masculino. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias do ZIMC (p-valor = 0,02), PAS (p-valor = 0,04) e adiponectina (p-valor = 0,02). As médias de ZIMC e PAS foram maiores para o sexo masculino, enquanto a mediana dos valores da adiponectina apresentou-se menor no sexo masculino.

Na tabela 3 observa-se a distribuição dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e da EIMc, de acordo com o estado nutricional. Observa-se diferença estatisticamente significativa (p-valor < 0,05) entre as médias e medianas de CC, PAS, PAD, HOMA-IR, CT, HDL, LDL, TG, PCR, IL-6, leptina e EIMc Esq nas diferentes categorias de estado nutricional. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à proporção de meninos e meninas (p-valor = 0,46) e à média de idade (p-valor = 0,27).

Foram comparadas as proporções do status das variáveis metabólicas CT, TG, LDL, glicose, HOMA-IR aumentados e HDL baixo, entre os grupos de crianças eutróficas e com excesso de peso. Apenas em relação ao HOMA-IR aumentado, houve diferença estatisticamente significativa (p-valor = 0,01) entre as proporções de crianças com excesso de peso (93,1%) e com eutrofia (71%).

A tabela 4 apresenta a comparação das médias, medianas e proporções dos fatores e biomarcadores de risco de acordo com o status de RI. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às médias de idade (p-valor = 0,06) e as proporções de sexo (p-valor = 0,41) entre as crianças com e sem RI. Houve diferença estatisticamente significativa (p-valor < 0,05) quanto às médias e medianas do ZIMC, CC, PAS, PAD, CT, TG e leptina.

## Discussão

A escolha em se estudar uma amostra de crianças em tenra idade, deu-se frente à preocupação de que alguns FRCV convencionais modificáveis e nãoconvencionais já estivessem presentes desde os anos pré-púberes nas crianças obesas, já atuando no endotélio vascular e na íntima-média dos vasos, levando ao espessamento dessas camadas à USG.

Chama-se atenção para o fato do presente estudo ter sido realizado em uma faixa etária jovem, excluindo crianças em puberdade, onde os efeitos dos esteroides sexuais já se fazem presentes. Sabe-se que com a evolução da puberdade, a insulina (16), o índice de HOMA-IR (17) e a frequência da síndrome de RI (18) aumentam, por influência dos esteroides sexuais. Os níveis de adipocinas também sofrem influências dos esteroides sexuais, caindo à medida que a puberdade vai se instalando (19).

Frente a preocupação inicial, o presente estudo avaliou o comportamento da EIMc nos diferentes gêneros, nos diferentes estados nutricionais e na presença de RI.

Nos diferentes gêneros, as médias de EIMC esquerda, direita e média não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,51, 0,90 e 0,68, respectivamente), diferente do descrito na literatura para a população adulta, aonde a EIMc se encontra mais espessada no sexo masculino (20).

Estes resultados encontram-se de acordo com as descrições na literatura, de que a EIMc não é afetada, nem por gênero, nem por idade, até os 18 anos. Uma destas descrições da literatura teve por objetivo avaliar a distribuição dos valores da EIMc em uma população de 160 crianças saudáveis na faixa etária de 10 a 18 anos (21). Outra o fez em uma população de 247 crianças saudáveis na faixa etária de 10 a 20 anos (22). Uma terceira descrição, realizada numa população menor com 60 crianças, pesquisou a mesma distribuição na faixa etária compreendendo crianças entre 5 e 14 anos (23).

Foi encontrada também diferença estatisticamente significativa, em relação às médias de ZIMC, PAS e adiponectina, quando o grupo foi dividido por sexo masculino e feminino. Foram maiores, em meninos, as médias de ZIMC (p-valor 0,02) e PAS (p-valor 0,04), enquanto a mediana dos valores da adiponectina (p-valor 0,02) apresentou-se menor nestes. É importante ressaltar que tanto a PAS como a adiponectina podem ter apresentado essas diferenças significativas entre os sexos, por os meninos apresentarem valores de ZIMC mais elevados, denotando um grau maior de obesidade nestes. Por outro lado, o estudo de Böttner, 2004, mostrou que as meninas têm níveis de adiponectina mais altos que os meninos (19).

Nos diferentes estados nutricionais, houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, quais sejam, eutróficos, com sobrepeso e obesos ( $p$ -valor 0,03), em relação a EIMc Esq. Porém a EIMc Dir e a EIMc Med não apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p$ -valor 0,35 e 0,07, respectivamente).

Os estudos que comparam a EIMc em crianças pré-púberes são escassos e nem sempre incluem crianças com sobrepeso. Além disto, a metodologia ultrassonográfica não apresenta padronização uniforme. Adicionalmente, são estudos realizados em populações de etnia e área geográfica diferentes, o que faz com que os fatores genéticos sejam expostos a uma diversidade de fatores ambientais, resultando em expressões fenotípicas diferentes.

Desta feita, foram encontrados na literatura dois estudos (6, 24) em pré-púberes. O primeiro estudo avaliou uma amostra de crianças de  $8,8 \pm 1,5$  anos, e não encontrou diferença estatisticamente significativa da EIMc ao comparar crianças obesas ( $0,49 \pm 0,03$ mm) e eutróficas ( $0,48 \pm 0,02$ mm). Foi avaliada apenas a carótida direita (24). Já no segundo estudo, desenvolvido por Giannini, no ano de 2008, foram avaliadas as carótidas esquerda e direita, e a média das duas. Encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre crianças obesas e eutróficas, em uma amostra de crianças de 5 a 10 anos de idade (6).

Os outros estudos encontrados na literatura foram realizados em crianças com puberdade. Em muitas das vezes não incluíram crianças com sobrepeso e não avaliaram a íntima-média nos dois lados. Em sua grande maioria, houve diferença estatisticamente significativa da EIMc ao se comparar crianças obesas com eutróficas (4, 25, 26), não tendo sido encontrada essa diferença nos estudos de Di Salvo, 2006 e Morrison, 2010 (27, 28).

Em relação às outras variáveis estudadas, ao se comparar os diversos estados nutricionais, a tabela 3 mostra que as médias de CC, PAS, PAD, HOMA-IR, CT, LDL, TG, PCR, IL-6 e leptina apresentaram-se mais altas nos obesos que nas crianças com sobrepeso e com eutrofia. Já o HDL se apresentou mais baixo nos obesos. Também foi observado que a proporção de crianças com excesso de peso com RI era maior que a proporção das eutróficas com RI. Estes resultados mostram que o aumento da obesidade nessa fase da vida já exerceria algum impacto sobre os componentes da síndrome metabólica e sobre os níveis de adipocinas, conforme já descrito na mesma população em estudo prévio (29).

O achado de FRCV neste grupo de crianças pré-púberes com excesso de peso, conforme foi observado, é preocupante, e reforça a hipótese de que já estaria se iniciando a instalação e agregação precoce dos fatores convencionais modificáveis (antropométricos e metabólicos), e não-convencionais, os biomarcadores de risco cardiovascular, no grupo de crianças com sobrepeso e obesidade.



Nos diferentes status de RI, as médias de EIMC esquerda, direita e média não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,85, 0,42 e 0,51, respectivamente). Apenas um estudo comparando as médias da EIMC em relação aos status de RI foi encontrado na literatura.

Este estudo foi realizado em adultos (30), com o ponto de corte de HOMA-IR próprio para aquela faixa etária (idade entre 50 a 60 anos) e sem relato de qual EIMC foi avaliada, tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa (p-valor 0,018) entre as médias de EIMC dos indivíduos com ( $0,76 \pm 0,17$ mm) e sem RI ( $0,71 \pm 0,13$ mm).

Em relação às outras variáveis estudadas, a tabela 4 mostra que na presença de resistência insulínica, as médias de CC, PAS, PAD, CT, TG e leptina apresentaram-se mais altas, mostrando que a presença de RI nessa época da vida já exerceria algum impacto sobre os componentes da síndrome metabólica e sobre os níveis de adipocinas.

Prevalece o pensamento de que ainda se tem muito a pesquisar a cerca deste assunto. Mas com base no que já se conhece do processo de desenvolvimento da aterosclerose, sem dúvida, o controle dos FRCV em crianças pré-púberes é mandatório para a prevenção da doença cardiovascular e das outras doenças associadas a esses fatores.

### Agradecimentos

O projeto recebeu Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), protocolo de número E-26/110.485/2010.

## Referências bibliográficas

1. Guerra A. Factores de risco cardiovascular na infância de doença com expressão clínica na idade adulta. *Acta Pediatr Port.* 2008;39(1):23-9.
2. Koskinen J, Kähönen M, Viikari JSA, Taittonen L, Laitinen T, Rönnemaa T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: The cardiovascular risk in young finns study. *Circulation.* 2009;120:229-36.
3. Slyper AH. Clinical review 168: what vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3089–95.
4. Beauloye V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8):3025-32.
5. Brasil, Adriana Reis. Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade [manuscrito]: avaliação da reação inflamatória através da dosagem da proteína C-reativa ultra-sensível e prevalência de síndrome metabólica / Adriana Reis Brasil. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. 2006.
6. Giannini C, de Giorgis T, Scarinci A, Ciampani M, Marcovecchio ML, Chiarelli F, Mohn A. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in pre-pubertal children. *Atherosclerosis.* 2008;197:448-56.
7. Marchall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls and boys. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
8. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD et al. Circunferences. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric Standardization Reference Manual.* Champaign IL: Human Kinetics, 1988.
9. Hoekelman RA. Exame físico de lactentes e crianças – pressão arterial. In: Bickley LS, Hoekelman RA, editores. *Bates Propedêutica Médica.* 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Coogan;1999.p.617-20.
10. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugate. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.

11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
12. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85:660-7.
13. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(supl VI):1-36.
14. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, de Matos AJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva receiver operating characteristic (roc) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1466-73.
15. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
16. Burrows AR, Leiva BL, Burgueño AM, Maggi MA, Giadrosic RV, Díaz BE, et al. Sensibilidad insulínica en niños de 6 a 15 años: asociación con estado nutricional y pubertad. *Ver Méd Chil*. 2006;134:1417-26.
17. Copeland K, Pankratz K, Cathey V, Immohotichey P, Maddox J, Felton B, et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among native American children. *J Okla State Med Assoc*. 2006;99:19-24.
18. Druet C, Dabbas B, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C, et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:672-8.
19. Böttner A, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4053-61.
20. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieleyka L, Berenson GS. Bogalusa Heart Study. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2002;90:953-8.
21. Sass C, Herbeth B, Chapel O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*. 1998;16:1593-602.

22. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005;23:1707–15.
23. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004;19:189–95.
24. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio ABR, Beghetti, M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J*. 2008;29:792–9.
25. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano, ML. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diab Care*. 2004;27:2506–8.
26. Verçoza AM, Baldisserotto M, de Los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d’Avilla DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:1055–60.
27. Di Salvo G, Pacileo G, Del Giudice, Natale F, Limongelli G, Verrengia M, et al. Abnormal myocardial deformation properties in obese, non-hypertensive children: an ambulatory blood pressure monitoring, standard echocardiographic, and strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2006; 27(22):2689-95.
28. Morrison KM, Dyal L, Conner W, Helden E, Newkirk L, Yusuf S, Lonn E. Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*. 2010;208:501–5.
29. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MAN. O impacto da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e as adipocitoquinas em crianças pré-púberes. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):261-8.
30. Cabrera-Rego JO, Gandarilla-Sarmientos JC, Del Busto-Mesa A, Valiente-Mustelier J. Association between epicardial fat, HOMA-IR and carotid Intima-media thickness. *Rev Argent Cardiol*. 2012;80:222-9.

Tabela 1

Descrição das características gerais e fatores de risco para doença cardiovascular de crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso investigadas

Variáveis	Grupos de crianças (n = 129)
Idade (anos); média (DP†)	7,74 ( $\pm$ 1,34)
Sexo masculino:feminino, n (%)	67: 62 (51,9: 48,1)
Estado nutricional; n (%)	
Eutrofia	31 (24)
Sobrepeso	18 (14)
Obesidade	80 (62)
Escore Z de IMC; média (DP†)	
Eutrofia	- 0,14 ( $\pm$ 0,67)
Sobrepeso	1,67 ( $\pm$ 0,25)
Obesidade	3,34 ( $\pm$ 1,22)
EIMc‡ (mm); mediana (DIQ§)	
Esquerda	0,50 (0,40 - 0,50)
Direita	0,50 (0,40 - 0,50)
Média ¶	0,45 (0,40 - 0,50)

†DP = Desvio padrão, ‡EIMc = Espessura da íntima-média carotídea, §DIQ = Distância interquartis, ¶EIMc média = Média dos valores da espessura íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

Tabela 2

Comparação das médias e medianas dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea entre as crianças do sexo feminino e masculino, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso

Variáveis	Grupos de crianças (n = 12)		Valor p
	Feminino (n = 62)	Masculino (n = 67)	
Idade (anos)†	7,6±1,22	7,87±1,44	0,27
Escore Z de IMC†	1,9±1,6	2,6±1,9	<b>0,02*</b>
CC‡ (cm)†	68±11,6	72,2±13,4	0,07
PAS¶ (mmHg)†	88,1±6,8	90,9±7,9	<b>0,04*</b>
PAD   (mmHg)†	53,5±5,7	55,4±7,5	0,11
Glicose (mg/dL)†	85,4±7,7	86,4±9,1	0,50
HOMA-IR§	1,1 (0,01-1,9)	1,2 (0,07-2,5)	0,55
Colesterol (mg/dL)†	160,3±31,3	158,4±30,6	0,73
HDL (mg/dL)†	41,9±8,6	45±10,5	0,07
LDL (mg/dL)†	100,1±30,7	94,2±28,8	0,24
Triglicerídeos (mg/dL)§	78,5 (34-116)	82 (25-117)	0,88
PCR** (mg/dl)§	0,19 (0,04-0,42)	0,22 (0,04-0,43)	0,87
IL-6†† (mg/dl)§	2,53 (1,50-3,78)	2,56 (1,50-4,12)	0,80
Adiponectina (µg/mL)§	11,7 (1,4-15,9)	9,2 (0,9-15,5)	<b>0,02*</b>
Leptina (ng/mL)§	13,4 (2,0-22,5)	10,5 (0,9-18,5)	0,26
EIMc‡‡ (mm)§			
Esquerda	0,50 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	0,51
Direita	0,50 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	0,90
Média¶¶	0,45 (0,40-0,50)	0,49 (0,40-0,50)	0,68

†Desvio padrão, ‡Circunferência da cintura, ¶Pressão arterial sistólica, ||Pressão arterial diastólica, §Distância interquartis, \*\*Proteína-C reativa, ††Interleucina-6, ‡‡Espessura da íntima-média carotídea, ¶¶Média dos valores da espessura íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\*Diferença estatisticamente significativa (p-valor menor do que 0,05).

Tabela 3

Comparação das médias, medianas e proporções dos fatores de risco cardiovascular em crianças pré-púberes eutróficas e com excesso de peso, de acordo com o estado nutricional

Variáveis	Grupos de crianças (n = 129)			Valor p
	Eutrofia (n = 31)	Sobrepeso (n = 18)	Obesidade (n = 80)	
Idade (anos)†	7,77±1,05	7,62±1,65	7,76±1,38	0,92
Sexo; M:F	14:17	8:10	45:35	0,46
CC‡ (cm)§	56,2 (49-58)	62,7 (56-67,5)	76,5 (55,8-83)	<b>0,0001*</b>
PAS¶ (mmHg)§	80 (80-90)	90 (80-100)	90 (80-100)	<b>0,0001*</b>
PAD   (mmHg)§	50 (40-50)	50 (40-60)	60 (40-60)	<b>0,001*</b>
Glicose (mg/dL)†	83,6±6,3	88,3±9,0	86,2±8,8	0,14
HOMA-IR§	0,5 (0,03-0,9)	1,5 (0,2-1,9)	1,4 (0,2-3,0)	<b>0,0001*</b>
Colesterol (mg/dL)†	146±34	161,2±31	164±28,3	<b>0,02*</b>
HDL (mg/dL)†	45,4±10,8	48,5±8,8	41,6±9,0	<b>0,01*</b>
LDL (mg/dL)†	85,6±31,3	97,3±29,8	101,3±26,7	<b>0,03*</b>
TG** (mg/dL)§	64 (35-92)	76 (42-88)	86,5 (25-126)	<b>0,01*</b>
PCR†† (mg/dl)§	0,11(0,04-0,18)	0,13 (0,04-0,42)	0,30 (0,04-0,56)	<b>0,0001*</b>
IL-6‡‡ (mg/dl)	1,81 (1,50-2,74)	2,38 (1,50-5,72)	2,79 (1,50-4,24)	<b>0,02*</b>
Leptina (ng/dl)§	3,8 (1,0-5,0)	5,8 (0,9-8,5)	17,5 (2,1-24,1)	<b>0,0001*</b>
Adiponectina(µg/ml)§	12,1 (4,8-17,2)	10,4 (2,3-14,3)	10,2 (0,9-15,4)	0,08
EIMc¶¶ (mmHg)§				
Esquerda	0,40 (0,40-0,50)	0,47 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	<b>0,03*</b>
Direita	0,40 (0,40-0,50)	0,45 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	0,35
Média	0,45 (0,40-0,50)	0,45 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	0,07

†Desvio padrão, ‡Circunferência da cintura, ¶Pressão arterial sistólica, ||Pressão arterial diastólica, §Distância interquartis, \*\*Triglicerídeos, ††Proteína-C reativa, ‡‡Interleucina-6, ¶¶Espessura íntima-média carotídea, |||Média dos valores da espessura íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\*Diferença estatisticamente significativa (p-valor menor do que 0,05).




Tabela 4

Comparação das médias, medianas e proporções dos fatores e biomarcadores de risco cardiovascular e da espessura da íntima-média carotídea entre as crianças com e sem resistência insulínica, pré-púberes, eutróficas e com excesso de peso


Variáveis	Grupos de crianças (n = 129)		Valor p
	HOMA-IR $\geq$ 2,5 (n = 29)	HOMA-IR < 2,5 (n = 100)	
Idade (anos)†	8,15 $\pm$ 1,23	7,62 $\pm$ 1,35	0,06
Sexo; M:F	17:12	50:50	0,41
Escore Z de IMC†	3,2 $\pm$ 1,6	1,9 $\pm$ 1,7	<b>0,0009*</b>
CC‡ (cm)†	80,3 $\pm$ 12,5	67,2 $\pm$ 11,1	<b>0,0001*</b>
PAS¶ (mmHg)†	95 $\pm$ 7,7	87,9 $\pm$ 6,6	<b>0,0001*</b>
PAD¶ (mmHg)†	58,2 $\pm$ 7,5	53,4 $\pm$ 6,1	<b>0,0006*</b>
Glicose (mg/dL)†	87,4 $\pm$ 7,5	85,4 $\pm$ 8,6	0,27
Colesterol (mg/dL)§	172 (139-186)	150 (71-171)	<b>0,0004*</b>
HDL (mg/dL)†	41 $\pm$ 9,3	44,2 $\pm$ 9,7	0,11
LDL (mg/dL)†	105,4 $\pm$ 22,0	94,6 $\pm$ 30,1	0,07
Triglicerídeos (mg/dL)§	122 (46-169)	77 (25-96,5)	<b>0,0002*</b>
PCR** (mg/dl)§	0,27 (0,04-0,52)	0,19 (0,04-0,42)	0,12
IL-6†† (mg/dl)§	2,36 (1,50-3,78)	2,55 (1,50-3,83)	0,77
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)§	9,3 (0,9-13,5)	11,5 (1,4-15,8)	0,05
Leptina (ng/mL)§	17,5 (1,0-24,3)	9,8 (0,9-18,7)	<b>0,004*</b>
EIMc‡‡ (mm)§			
Esquerda	0,50 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	0,85
Direita	0,50 (0,40-0,50)	0,50 (0,40-0,50)	0,42
Média¶¶	0,50 (0,40-0,50)	0,45 (0,40-0,50)	0,51

†Desvio padrão, ‡Circunferência da cintura, ¶Pressão arterial sistólica, ¶Pressão arterial diastólica, §Distância interquartis, \*\*Proteína-C reativa, ††Interleucina-6, ‡‡Espessura da íntima-média carotídea, ¶¶Média dos valores da espessura íntima-média das artérias carótidas esquerda e direita.

\*Diferença estatisticamente significativa (p-valor menor do que 0,05).

**ANEXO A – Aprovação do projeto pelo comitê de ética e pesquisa**

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



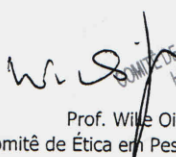
Rio de Janeiro, 05 de novembro de 2008

Do: Comitê de Ética em Pesquisa  
Prof. Wille Oigman  
Para: Prof<sup>a</sup>. Maria Alice N. Bordallo

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (2218-CEP/HUPE) "ESTUDO DOS COMPONENTES METABÓLICOS, HORMONAIS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM CRIANÇAS OBESAS. ÊNFASE NA ASSOCIAÇÃO COM ADIPOSIDADE VISCERAL E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

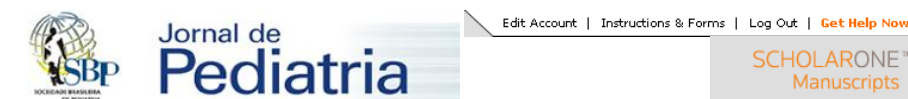
O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

  
Prof. Wille Oigman  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030  
TEL: 21 2587-6353 – FAX: 21 2264-0853 - E-mail: cep-hupe@uerj.br

**ANEXO B – Confirmação da submissão do artigo - Jornal de Pediatria**

ScholarOne Manuscripts

<http://mc.manuscriptcentral.com/jpediatr>[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Fernanda Gazolla

## Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Jornal de Pediatria*.

Manuscript ID: JPED-2012-0506

Title: Fatores de Risco para Doença Cardiovascular e Espessura da Íntima Média Carotídea em Crianças Pré- púberes

Gazolla, Fernanda  
Bordallo, Maria Alice  
Madeira, Isabel  
Carvalho, Cecília  
Monteiro, AlexandraAuthors: Rodrigues, Nádia Cristina  
Borges, Marcos  
Solberg, Paulo  
Muniz, Bruna  
de Oliveira, Cecília  
Pinheiro, Suellen

Date Submitted: 10-Nov-2012

Print Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.10.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved.  
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

De: jped@jped.com.br  
Assunto: **Jornal de Pediatria - Manuscript ID JPED-2012-0506**  
Data: 10 de novembro de 2012 00:53:14 BRST  
Para: mmgazolla@uol.com.br

---

10-Nov-2012

Dear Ms. Gazolla:

Your manuscript entitled "Fatores de Risco para Doença Cardiovascular e Espessura da Íntima Média Carotídea em Crianças Pré-púberes" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the *Jornal de Pediatria*.

Your manuscript ID is JPED-2012-0506.

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

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

Thank you for submitting your manuscript to the *Jornal de Pediatria*.

Sincerely,  
Jornal de Pediatria Editorial Office