



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**Proteína C-Reativa e fatores de risco
cardiometabólicos em crianças e adolescentes com
excesso de peso**

Anajás da Silva Cardoso

Dissertação apresentada à
Universidade Estadual da Paraíba –
UEPB, em cumprimento dos
requisitos necessários para a
obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública, Área de
Concentração Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carla Campos Muniz Medeiros

Campina Grande

2012

**Proteína C-Reativa e fatores de risco
cardiometabólicos em crianças e adolescentes com
excesso de peso**

Anajás da Silva Cardoso

Dissertação apresentada à
Universidade Estadual da Paraíba –
UEPB, em cumprimento dos
requisitos necessários para a
obtenção do título de Mestre em
Saúde Pública, Área de
Concentração Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carla Campos Muniz Medeiros

Campina Grande

2012

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

C268p Cardoso, Anajás da Silva.
 Proteína C-Reativa e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso. [manuscrito] / Anajás da Silva Cardoso. – 2012.
 114 f. : il. color.

 Digitado
 Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2012.

 “Orientação: Prof. Dra. Carla Campos Muniz Medeiros, Departamento de Enfermagem”.

 1. Obesidade infantil. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Proteína C-Reativa. I. Título.

21. ed. CDD 616.398

FOLHA DE APROVAÇÃO

Anajás da Silva Cardoso

Proteína C-Reativa e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso

Banca examinadora:

Aprovada em: 14 / 12 / 12



Prof^a. Dra Carla Campos Muniz Medeiros
Orientadora



Prof^a. Dr^o Pedro Israel Cabral de Lira
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
Examinador Externo



Prof^a. Dr^a Danielle Franklin de Carvalho
Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Examinadora Interna

DEDICATÓRIA

"Os grandes propósitos são sempre atravessados por pedregulhos"

A meus pais, Mário Cardoso e Lili que me apoiaram nos pedregulhos da caminhada. Foram vocês que me incentivaram desde os primeiros passos e sempre acreditaram que era possível seguir em frente, não medindo esforços para a realização de meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que esteve norteando o meu saber durante a longa jornada, mantendo-me firme nas palavras, segura nos pensamentos, honesta nos meus atos, calma e confiante do dever cumprido.

Aos meus pais, os meus primeiros mestres, pelo amor, dedicação, incentivo, renúncias, orações, esforços... Eu os amo muito!

Aos meus irmãos Mário Filho e Lily, pelo apoio incondicional, força e por me fazer compreender que tudo que acontece em nossa vida tem um motivo maior.

Ao meu namorado e meu amor Rodrigo Cantalice, que entrou nessa caminhada trilhando os passos ao meu lado e me oferecendo força para permanecer firme nos objetivos.

À orientadora Carla, que acreditou em minha capacidade e me fez apaixonar-se pela pesquisa através de seu exemplo. A paciência, compreensão e amizade estiveram sempre presentes nesta parceria. Sou eternamente grata por seus ensinamentos e à tamanha dedicação em minha vida acadêmica.

Às minhas amigas: Nathalia Gonzaga, Flávia Albuquerque e Heloisy Medeiros a nossa amizade é um laço que nem o tempo, nem a distância são capazes de afastar, nós somos eternamente o quarteto fantástico.

Aos mestres de escola e a todos aqueles do Mestrado de Saúde Pública da UEPB, bem como funcionários, que contribuíram imensamente em minha formação.

Ao Centro de Obesidade Infantil, por possibilitar a realização deste estudo.

Aos membros do grupo de pesquisa de Síndrome Metabólica e do Núcleo de Estudos Epidemiológicos (NEPE), pela colaboração em tantos trabalhos.

Às professoras Cidinha e Dani e professor Pedro que contribuíram para o enriquecimento de nossa pesquisa.

Às crianças e adolescentes participantes deste estudo, que confiaram em nosso trabalho.

À UEPB pelo incentivo à pesquisa, na concessão do Laboratório de Análises Clínicas (LAC), a FAPESQ, PROPESQ e CNPq pelo suporte financeiro e bolsa de estudos concedida nesse período.

A todos que contribuíram na conclusão de mais uma etapa. Muito obrigada!

RESUMO

INTRODUÇÃO: A obesidade infantil é preocupante e está relacionada com as principais doenças metabólicas e cardiovasculares e ainda tem se associado a um processo inflamatório subclínico. **OBJETIVO: Artigo 1:** Verificar a relação entre o PCR, SM e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso. **Artigo 2:** Verificar a relação existente entre a PCR e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso. **OBJETIVO:** Verificar a frequência dos fatores de risco cardiometabólicos e sua relação com a Proteína C-Reativa ultrasensível (PCR us) em crianças e adolescentes com excesso de peso. **MÉTODOS: Artigo 1:** Trata-se de uma revisão sistemática, nas bases de dados *PubMed*, Biblioteca Virtual de Saúde – BVS, *Scielo* e *Scopus* através dos descritores: "*C-reactive protein*" and "*metabolic syndrome x*" and "*cardiovascular diseases*". Foram incluídos manuscritos publicados no período de 2006 a 2011. Dos 18 artigos encontrados, sete se repetiam na *Scopus*, de forma que a amostra foi composta por 11 artigos de interesse para o estudo. **Artigo 2:** Estudo transversal, realizado no Centro de Obesidade Infantil no período de abril/2009 a abril/2010, envolvendo 185 crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos com excesso de peso. Foram comparados os valores de PCR us de acordo com faixa etária, estado nutricional, sexo, raça, fatores de risco cardiometabólicos [circunferência abdominal (CA), perfil lipídico e glicemia de jejum alterada, pressão arterial elevada e presença de resistência insulínica (RI)] através do teste do qui-quadrado, da análise de variância e da correlação de Pearson. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS, adotando-se o nível de significância de 5%. **RESULTADOS: Artigo 1:** Dos 11 trabalhos selecionados três envolviam a população geral, cinco obesos e eutróficos, um envolvia apenas participantes com excesso de peso. O delineamento mais frequente foi o transversal e a idade dos avaliados variou entre 1 e 19 anos. A maioria dos estudos objetivou verificar a relação entre os marcadores inflamatórios e o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM) ou de doenças cardiovasculares, apenas em um dos estudos observou-se que os padrões de adiponectinas se relacionaram com o fenótipo de obesidade. **Artigo 2:** A PCR us esteve alterado em 31,4% da população estudada e o HDL-colesterol alterado foi o fator de risco cardiometabólico mais frequente; houve uma associação significativa entre os valores da PCR us alterada com obesidade acentuada ($p=0,005$), CA alterada ($p=0,000$) e RI ($p=0,002$), bem como valores significativamente mais elevados do IMC, CA, insulina e do índice da homeostase glicêmica (HOMA-RI). Foi observada correlação significativa da PCR us com a maioria dos fatores de risco cardiometabólicos, exceto com pressão arterial diastólica, colesterol total e LDL-colesterol. **CONCLUSÕES:** A maioria dos estudos avaliados sugeriu haver relação da PCR us com o aparecimento da SM e doenças cardiovasculares. Observou-se uma alta prevalência da PCR alterada e uma associação significativa da PCR com obesidade acentuada, CA e RI, na população estudada, podendo este marcador ser utilizado para identificar crianças e adolescentes com maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Palavras-Chave: Proteína C-Reativa; Fatores de risco; Doenças Cardiovasculares; Obesidade; Síndrome X Metabólica. Revisão

ABSTRACT

BACKGROUND: Childhood obesity is alarming and is associated with major metabolic and cardiovascular diseases and has even joined a subclinical inflammatory process. **OBJECTIVE: Article 1:** To investigate the relationship between PCR, MS and cardiovascular risk factors in children and adolescents overweight or obese. **Article 2:** To investigate the relationship between CRP and cardiometabolic risk factors in children and adolescents overweight. **METHODS: Article 1:** This is a systematic review, conducted from May to June 2011 in the databases PubMed, Virtual Health Library - VHL, SciELO and Scopus through the descriptors: "C-reactive protein" and "metabolic syndrome x "and" cardiovascular diseases " were included manuscripts published between 2006 to 2011. Of the 18 articles retrieved, seven were repeated in Scopus, so that the sample consisted of 11 articles of interest to the study. **Article 2:** Cross-sectional study in Central Childhood Obesity in the period from April/2009 to April/2010, involving 185 overweight children and adolescents aged 2 to 18 years. We compared the values of CRP us according to age, nutritional status, sex, race, cardiometabolic risk factors (waist circumference, lipid profile and impaired fasting glucose, blood pressure and presence of insulin resistance) through the test chi-square, analysis of variance and Pearson correlation. All analyzes were performed with SPSS version 17.0 program, adopting a significance level of 5%. **RESULTS: Article 1:** Of the 11 works selected three involved the general population, five obese and normal weight, one involved only participants overweight. The design was the most frequent cross-age and evaluated ranged between 1 and 19 years. Most of the studies aimed to verify the relationship between inflammatory markers and development of metabolic syndrome (MS) or cardiovascular disease, only one study looked at whether the patterns of adiponectin are related to the phenotype of obesity. **Article 2:** The CRP us was altered in 31,4% of the population studied and the HDL-cholesterol changed was cardiometabolic risk factor more frequent, and there was a significant association between CRP us levels changed with severe obesity ($p = 0.005$), waist circumference (WC) amended ($p = 0.000$) and insulin resistance ($p = 0.002$) as well as significantly higher values of BMI, WC, insulin and index of glucose homeostasis (HOMA-IR). We observed a significant correlation of CRP us with most cardiometabolic risk factors, except for diastolic blood pressure, total cholesterol and LDL-cholesterol. **CONCLUSIONS:** Most studies evaluated suggested a relation of CRP with the appearance of MS and cardiovascular disease. There was a high prevalence of CRP changed and a significant association of CRP with severe obesity, WC and IR, in the population studied, this marker may be used to identify children and adolescents at higher risk for developing cardiovascular disease

Key-Words: C-Reactive Protein; Risk Factors; Cardiovascular disease; Obesity. Metabolic Syndrome X. Review

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHA	American Heart Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Circunferência Abdominal
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
COI	Centro de Obesidade Infantil
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes Melittus
DM2	Diabetes Melittus tipo 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	High-density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostase Glicêmica da Resistência Insulínica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISEA	Instituto Elpídeo de Almeida
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
NECP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCR	Proteína C-Reativa
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RI	Resistência à Insulina
SM	Síndrome Metabólica
SIAB	Sistema de Informação da Atenção Básica
UBS	Unidade Básica de Saúde
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1	Fluxograma de etapas da revisão sistemática	41
Tabela 1	Tabela 1 – Distribuição da amostra de crianças e adolescentes com excesso de peso, segundo variáveis sociodemográficas, de saúde, nutricionais e bioquímicas. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.....	63
Tabela 2	Tabela 2 – Proteína C-Reativa em crianças e adolescentes com excesso de peso, segundo variáveis antropométricas e metabólicas. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.....	65
Tabela 3	Valores médios e desvio padrão da PCR de acordo com as variáveis clínicas e fatores de risco cardiometabólicos em 185 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.....	66
Tabela 4	Valores do coeficiente da correlação de Pearson entre os fatores de risco cardiometabólicos e PCR em 185 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características dos estudos com associação entre PCR e fatores de risco cardiovasculares, 2006/2011.....	43
Quadro 2	Principais resultados em ordem cronológica dos estudos com associação entre PCR e fatores de risco cardiovasculares, 2006/2011..	47

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SAÚDE PÚBLICA	16
2.2	ATEROSCLEROSE	17
2.3	OBESIDADE	19
2.4	REAÇÃO AGUDA DA INFLAMAÇÃO	21
2.5	O PAPEL DA PCR E OBESIDADE NA GÊNESE DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES	23
2.6	PCR E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS.....	26
3	OBJETIVOS.....	29
3.1	OBJETIVO GERAL	30
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
4	MÉTODOS.....	31
4.1	MÉTODO – ARTIGO 1.....	32
4.2	MÉTODO – ARTIGO 2.....	34
4.2.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	34
4.2.2	LOCAL DO ESTUDO.....	34
4.2.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	34
4.2.4	DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	35
4.2.5	PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS....	38
4.2.6	PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
4.2.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	41
5	RESULTADOS.....	42
5.1	ARTIGO 1.....	44
5.2	ARTIGO 2-	64
6	CONCLUSÕES	83
7	REFERÊNCIAS.....	85
	APÊNDICES.....	94
	APÊNDICE A:TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95
	APÊNDICE B: QUESTIONÁRIO.....	97
	ANEXOS	102
	ANEXOS A: CURVA DE CRESCIMENTO PARA O SEXO FEMININO	103
	ANEXOS B: CURVA DE CRESCIMENTO PARA O SEXO MASCULINO ..	104
	ANEXO C: PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA	105
	ANEXO D: ARTIGO 1 PUBLICADO NA REUOL UFPE	106
	ANEXO E: ARTIGO 2 ENCAMINHADO A REVISTA DO IMIP	107

1.INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde têm alertado para o risco de migração da epidemia de doenças cardiovasculares (DCV) dos países desenvolvidos para os de média e baixa rendas, decorrente do envelhecimento populacional, da urbanização e do aumento na capacidade de consumo de alimentos das populações desses países ¹

A elevação progressiva da incidência das DCV no século XX bem como o seu impacto na morbi-mortalidade mundial, vem motivando a realização de vários estudos, principalmente, em relação aos seus fatores de risco, que estão presentes em idade cada vez mais precoce ².

No Brasil, devido à alta relevância epidemiológica e ao alto custo de tratamento foi instituída uma política para o controle das DCV baseada no conceito de risco cardiovascular global, que representa um algoritmo para potenciais eventos futuros da doença coronariana e leva em consideração idade, sexo, níveis séricos das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol), pressão arterial sistólica, presença de diabetes e tabagismo ^{3,4}.

As DCV fazem parte do grupo das doenças crônicas não-transmissíveis, dentre as quais se destaca a síndrome metabólica (SM) por constituir um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos, que consiste em alterações do metabolismo dos glicídios – hiperinsulinemia, resistência à insulina, intolerância à glicose, ou diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); alterações do metabolismo dos lipídeos – aumento de triglicerídeos e/ou diminuição de colesterol ligado à lipoproteína de densidade alta (HDL-colesterol); obesidade abdominal; aumento da pressão arterial; distúrbios da coagulação – aumento da adesão plaquetária e do inibidor do ativador do plasminogênio-PAI-1; e que se caracteriza por um estado pró-trombótico ⁵

Têm-se estabelecido uma relação positiva entre as manifestações cardiovasculares e os fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Ressaltando-se ainda, o efeito multiplicativo da co-existência desses com os fatores de risco supracitados, os quais aumentam exponencialmente o risco da doença arterial coronariana ⁶.

No Brasil, a transição nutricional ocasionada, especialmente, pelo aumento no consumo de alimentos com alto teor calórico e a diminuição da prática de exercícios físicos resultou no aumento da prevalência da obesidade e sobrepeso na população, especialmente em crianças e adolescentes ^{7,8}, com o aparecimento de complicações cada

vez mais precoce como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias, apnéia obstrutiva do sono e alguns tipos de câncer. A obesidade também leva a efeitos negativos sobre a estrutura e função cardiovascular, apresentando um impacto importante sobre as DCV, como na aterosclerose ⁹.

Tem sido relatado que o processo aterosclerótico inicia-se na infância, progride com a idade e sua gravidade é diretamente proporcional ao número de fatores de risco apresentados pelo indivíduo, razão pela qual se acredita que a prevenção primária das doenças cardiovasculares deve começar na infância, principalmente pelo processo de educação para a promoção da saúde cardiovascular com ênfase na importância da dieta e da manutenção de uma prática regular de atividade física durante toda a vida ¹⁰.

A obesidade ainda tem-se associado a um processo inflamatório subclínico. O tecido adiposo é capaz de secretar uma variedade de peptídeos bioativos, conhecidos como adipocinas, que agem tanto localmente (ação autócrina e parócrina) como sistematicamente (ação endócrina), interagindo com funções metabólicas, imunes, endócrinas e podendo contribuir para o desenvolvimento da obesidade e co-morbidades ¹¹

No cenário do processo inflamatório surge a Proteína C-Reativa (PCR) um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas. É produzida para combater a invasão de antígenos sendo sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas através de células inflamatórias, principalmente a interleucina 6 (IL-6) ¹²

Tendo por base a forte relação entre parâmetros antropométricos, perfil lipídico, PCR e risco cardiovascular amplamente descrita na população adulta, estudos recentes têm investigado a concentração da PCR em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Visser et al (2001) ¹³ observaram que crianças com excesso de peso, quando comparadas às eutróficas, apresentaram maiores valores de PCR, além de apresentarem um risco sete vezes maior de terem síndrome metabólica na fase adulta caso se tornem obesas ¹⁴.

Desta forma, torna-se relevante maior entendimento da inter-relação entre a obesidade e o processo inflamatório especialmente em faixas etárias precoces.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A presente seção foi organizada em subseções para melhor compreensão da temática proposta.

2.1 Doenças Cardiovasculares e saúde pública

A doença cardiovascular é considerada mundialmente a principal causa de morte e de invalidez constituindo a primeira causa de morte no Brasil há mais de três décadas. Apesar do declínio, em países desenvolvidos, na proporção de mortes ocorridas por doença cardiovascular, nas últimas décadas, os índices têm aumentado acentuadamente em países de baixa e média renda ¹⁵

A crescente incidência das DCV no último século originou uma busca incessante pelos fatores de risco relacionados ao seu desenvolvimento. Ainda que a genética e a idade tenham importância nesta evolução, grande parte dos outros fatores de risco pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, de forma a reduzir os eventos cardiovasculares e aumentar a sobrevivência em indivíduos portadores ou em risco de DCV ^{16, 17}.

Têm-se estabelecido uma relação positiva entre as manifestações cardiovasculares e os fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. Apesar de um único fator de risco poder contribuir para o desenvolvimento de DCV, a associação de fatores de risco biológicos é muito frequente, o que contribui para o aumento do risco cardiovascular ^{18, 19}. Segundo Barakat et al. (2012) ²⁰, à medida que aumenta a associação de fatores de risco biológicos aumenta também a extensão e a severidade da lesão aterosclerótica.

Os achados de um estudo denominado AFIRMAR, desenvolvido em 104 hospitais de 51 cidades do Brasil, confirmam a importância dos fatores de risco tradicionais (tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia, história familiar de DCV) na associação com o infarto agudo do miocárdio ²¹.

A possibilidade de complicações cardiovasculares não depende de um elemento em particular, mas sim da presença concomitante de características individuais capazes de incrementar esta eventualidade – sintomática ou não – dos órgãos alvo e das

complicações clínicas associadas. O efeito dos diferentes fatores de risco é sinérgico e multiplicativo, amplificando, de forma considerável, o risco cardiovascular ²².

Os métodos utilizados para estimar o risco cardiovascular baseiam-se em estudos epidemiológicos de coortes, onde a presença dos fatores de risco foi relacionada com a incidência posterior de eventos cardio-cerebrovasculares. Desta forma, é possível calcular a probabilidade de ocorrência de um episódio em função do número e da intensidade dos fatores de risco presentes num indivíduo. Esta probabilidade é, normalmente, expressa numa percentagem, que indica a proporção de doentes, com as mesmas características, em que é esperada a ocorrência de um evento, num determinado período de tempo ²³.

Barker et al (1997) ²⁴, sugeriram a hipótese da “programação da cardiopatia isquêmica”, segundo a qual esta enfermidade na idade adulta seria o resultado da ação dos fatores ambientais que atuam desde a vida intra-útero e durante a infância.

É evidente que uma condição caracterizada por múltiplos fatores de risco terá um maior risco de resultados clínicos adversos ¹⁷. Segundo Roberts, Chen e Barnard (2007)²⁵, a redução do número de fatores de risco para a progressão do processo aterosclerótico em idades jovens pode ser facilmente atingida através da modificação dos hábitos alimentares e do nível de atividade física.

Cerca de 75% a 80% dos portadores de doença arterial coronariana (DAC) apresentam fatores de risco convencionais ou clássicos, representados por hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, idade avançada, sexo masculino e antecedentes familiares, sendo acrescentados, posteriormente, sedentarismo, estresse emocional e obesidade ²⁶.

Em virtude da relevância das doenças cardiovasculares para o perfil de morbimortalidade mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reafirmou a importância do monitoramento e vigilância destas doenças e seus fatores de risco como estratégia para redução do problema ²⁷. Deste modo, ao se analisarem as condições de saúde de uma população é possível identificar a distribuição populacional dos principais fatores de risco, o que pode orientar a política de saúde na prevenção de agravos futuros ²⁸.

Dentre as doenças cardiovasculares a patogenia mais encontrada é a aterosclerose coronária, que pode acometer, inclusive, pacientes jovens. Considerando que os fatores de risco que a precedem têm início durante a infância, torna-se necessária uma maior compreensão desta problemática.

2.2 Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lípídeos e de elementos fibrosos na camada íntima das artérias. As complicações da aterosclerose, tais como, doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC) e a doença periférica das artérias, causam, aproximadamente, 50% de todas as mortes nos países industrializados. Embora estas doenças ocorram em indivíduos de meia-idade ou mais velhos, a aterosclerose inicia a sua evolução na adolescência.

Autópsias realizadas em vítimas da guerra do Vietnã e da Coreia demonstraram uma prevalência elevada de aterosclerose avançada em adultos jovens. Importantes estudos prospectivos desenvolvidos a partir de 1970, como o *Muscatine Study*, o *Bogalusa Heart Study*, o *Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, o *Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adults Study* (CARDIA), destacaram a importância dos fatores de risco na infância e do estilo de vida na patogênese da aterosclerose²⁹.

A doença aterosclerótica desenvolve-se precocemente e geralmente progride por décadas como um processo silencioso. Durante esse período, placas ateroscleróticas não-obstrutivas não causam isquemia no sentido clínico, mas promovem alterações funcionais no tônus vascular, relacionadas à liberação de mediadores vasoativos³⁰. Por muitos anos, a fisiopatologia da aterosclerose era considerada meramente um acúmulo de lipídios na parede arterial. No entanto, nas últimas duas décadas, o crescente desenvolvimento no campo da biologia vascular tem esclarecido que as lesões ateroscleróticas são de fato uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas e dinâmicas, essencialmente inflamatórias por natureza³¹.

A perda da ação protetora do endotélio pode ocorrer na presença de fatores inflamatórios e de risco cardiovascular, com aumento da propensão à vasoconstrição, trombose, inflamação e proliferação celular na parede do vaso. Assim, a disfunção endotelial, pode ser o evento desencadeante da doença aterosclerótica em humanos, e a sua avaliação, um marcador precoce de risco de aterosclerose³².

As manifestações clínicas da aterosclerose envolvem: o infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e a doença vascular periférica que geralmente têm início a partir da “meia idade”. No entanto, estudos indicam que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância. Estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, começam a aparecer na camada íntima da aorta aos três anos de idade e

nas coronárias durante a adolescência, podendo progredir significativamente na terceira e quarta décadas de vida ³³. A progressão das estrias gordurosas para lesões arteriais complexas requer a infiltração de células inflamatórias e também a proliferação de células musculares lisas produtoras de matriz extracelular, a qual constitui o maior volume do ateroma avançado ³⁴.

Uma vez que o “gatilho” é disparado, a aterosclerose tende a progredir de forma ininterrupta, desde a infância e juventude até a fase adulta. Esta taxa de progressão é influenciada pelos fatores de risco para DCV ^{35, 36}. Alterações que acompanham ou precedem as estrias gordurosas são associadas com os níveis de colesterol sérico ³⁵.

Dessa forma, a aterosclerose mudou gradualmente a partir de um modelo de uma doença crônica degenerativa que afetam exclusivamente pacientes com idade avançada para um modelo de uma doença inflamatória crônica subclínica, já existente na infância. Escores de risco, calculados a partir dos fatores de risco modificáveis, foram associados com a prevalência de lesões microscopicamente demonstráveis de aterosclerose estabelecidas pela American Heart Association (AHA) ³⁸.

O desenvolvimento da aterosclerose tem sido associado a diversos fatores de risco, dentre os quais a obesidade tem merecido papel de destaque, independente da idade, sexo ou pressão arterial. Assim sendo, torna-se relevante um maior entendimento desta inter-relação a fim de reduzir possíveis eventos cardíacos.

2.3 Obesidade

A obesidade é caracterizada por excesso de tecido adiposo, com consequente ganho de peso, e associação a diversas comorbidades. O tecido adiposo antes considerado apenas como depósito de triglicerídeos e ácidos graxos livres, hoje é tido como importante órgão endócrino e parácrino, produtor de diversas substâncias pró-inflamatórias ³¹. No processo de diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, estes adquirem a capacidade de produção de centenas de proteínas: enzimas, citocinas, fatores de crescimento e hormônios envolvidos em diversos eventos metabólicos ³⁹.

A obesidade vem se tornando uma epidemia global. Cerca de 1,1 bilhões de adultos e 10% das crianças do mundo são atualmente considerados portadores de

sobrepeso ou obesidade. Classicamente associada a fatores de risco para doença cardiovascular, como diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica, a obesidade vem sendo cada vez mais encarada como fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC) ³¹.

No Brasil, a transição nutricional, apesar de ocorrer em todos os estratos, tem ocorrido de forma heterogênea segundo a região geográfica, classe social, faixa etária e sexo e está especialmente relacionada às áreas urbanas e à região centro-sul do país ^{40,41}. A evolução do estado nutricional segundo o Índice de Massa Corpórea (IMC) avaliada em três inquéritos nacionais (1974/1975, 1989 e 2008/2009) demonstra que houve um salto no número de crianças de 5 a 9 anos com excesso de peso ao longo de 34 anos: em 2008-09, 34,8% dos meninos estavam com o peso acima da faixa considerada saudável pela OMS. Em 1989, este índice era de 15,0%, contra 10,9% em 1974-75. Observou-se padrão semelhante nas meninas, que de uma proporção de 8,6% na década de 70 avançaram para 11,9% no final dos anos 80 e chegaram aos 32,0% em 2008-09. Em 2008, o excesso de peso atingia 33,5% das crianças de cinco a nove anos, sendo que 16,6% do total de meninos também eram obesos; entre as meninas, a obesidade apareceu em 11,8% dos casos. O excesso de peso foi maior na área urbana do que na rural: 37,5% e 23,9% para meninos e 33,9% e 24,6% para meninas, respectivamente ⁴¹, ⁴²

As pesquisas mostram, ainda, que, desde 1989, entre os meninos de 5 a 9 anos de idade nas famílias dos 20% da população com menor renda, houve um importante crescimento daqueles com excesso de peso, com prevalência que variou de 8,9% para 26,5%. Na faixa de maior rendimento, o aumento notado foi de 25,8% para 46,2% no mesmo período. A obesidade, que atingia 6,0% dos meninos das famílias de maior renda em 1974-75 e 10,0% em 1989, foi registrada em 23,6% deles em 2008-09 ⁴²

Entre os adolescentes, o excesso de peso seguiu a mesma tendência nos últimos 34 anos, isso é mais perceptível no sexo masculino, em que o índice passou de 3,7% para 21,7%, o que representa um acréscimo de seis vezes. Já entre as jovens, as estatísticas triplicaram: de 7,6% para 19,% entre 1974-75 e 2008-09. A renda foi diretamente vinculada ao excesso de peso: ocorrendo três vezes mais entre os rapazes de maior renda do que nos de menor renda (34,5% contra 11,5%); no sexo feminino, a diferença foi de 24% para 14,2%.

No tocante a faixa etária, o estudo de Freedman et al (2001) ⁴³, com o uso de dados do *Bogalusa Heart Study*, verificou uma correlação moderada entre o Índice de

Massa Corpórea (IMC) na infância com o da fase adulta e demonstrou que 77% das crianças com excesso de peso tornaram-se obesas na vida adulta.

Do mesmo modo, estudo de coorte realizado no Brasil, com três avaliações ao longo de 17 anos, que se estendia da infância até o início da fase adulta, constatou que as crianças com IMC elevado em todas as fases do estudo, ou seja, permanentemente obesos, apresentaram na fase adulta maiores prevalências nas alterações de glicose, pressão arterial e HDL-c quando comparados com o grupo com IMC normal^{44,45}.

A associação da obesidade com fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemias e síndrome metabólica, é conhecida há bastante tempo. Porém, o conhecimento mais recente de que, mesmo após o controle destas condições, o risco de eventos cardiovasculares permanece elevado, faz com que na atualidade a obesidade seja considerada como fator de risco cardiovascular independente^{46,17}.

Do ponto de vista populacional a obesidade tem se configurado como um potente fator de risco para doença cardiovascular. Individualmente, entretanto, a relação entre o IMC e a doença cardiovascular ainda tem muito a ser discutida, pois existem questões referentes tanto às diferenças entre os depósitos de tecido adiposo, quanto à taxa global de disfunção dos adipócitos, vascularização do tecido e grau local de inflamação¹⁷.

2.4 Reação Aguda Inflamatória

A inflamação desempenha um papel relevante na aterogênese, expressão de adipócitos humanos e liberação de citocinas pró-inflamatórias IL-6, responsáveis por produzir um estado de inflamação de baixo grau em indivíduos obesos. É a reação de fase aguda que permite a sobrevivência durante o período pós-imediate à lesão tecidual, através do desencadeamento da síntese e secreção de vários mediadores celulares no local do dano, que mobilizam a resposta metabólica de todo o organismo⁴⁷.

A IL-6 estimula a produção hepática da PCR, uma proteína de fase aguda e marcador sensível de inflamação sistêmica. Estudo realizado com crianças e adolescentes dos Estados Unidos demonstrou que fibrinogênio e PCR estão associados com risco aumentado para doença arterial coronariana, e a PCR, particularmente, está

elevada na obesidade, mesmo em crianças⁴⁸

Dentre as adipocinas mais estudadas estão o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), a IL-6, a adiponectina e a leptina. A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que estimula a produção da PCR no fígado, responsável pela indução da expressão e atividade do inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), que estão associados ao desenvolvimento da aterosclerose e diabetes tipo 2 em humanos. A elevada concentração de PCR em indivíduos obesos pode ser explicada pela expressão da interleucina no tecido adiposo e sua liberação na circulação⁴⁹.

Sistemicamente, o fígado é o alvo principal dos mediadores inflamatórios, suprindo os metabólitos essenciais para a resposta de estresse e os componentes necessários para a defesa de primeira linha no sítio da inflamação⁵⁰. Através de seus receptores específicos, o hepatócito responde a quatro tipos de mediadores da resposta inflamatória. São eles as citocinas do tipo interleucina 1 (IL-1) e (TNF-alfa) que estimulam a produção hepática da PCR, do componente C3 do complemento e da proteína amilóide sérica A, constituindo as proteínas de fase aguda do tipo 1; as citocinas do tipo IL-6 (IL-6, IL-11) que estimulam a maioria das proteínas de fase aguda do tipo 1; os glicocorticóides que agem sinergicamente com as citocinas do tipo IL-1 e IL-6 estimulando a produção de algumas proteínas de fase aguda^{51,52}.

A PCR é considerada a principal proteína de fase aguda inflamatória. Entre as suas diversas funções, talvez a mais importante seja a sua capacidade de se ligar a componentes da membrana celular, formando complexos que ativam a via clássica do complemento, com liberação de opsoninas e eventual fagocitose e remoção dessas estruturas da circulação⁵³. A PCR também apresenta os seguintes efeitos na homeostase vascular: diminui a disponibilidade de óxido nítrico, aumenta a liberação de IL-6, estimula a expressão de selectinas nas células endoteliais, inibe a angiogênese, aumenta a captação de LDL-c nas células endoteliais, estimula a apoptose das células endoteliais, aumenta a proliferação e a migração de células musculares lisas e a reestenose³¹.

Observa-se ainda que a ligação da PCR às membranas celulares se dá apenas após a ruptura destas. Essa propriedade sugere importante papel da PCR na defesa inespecífica do hospedeiro, devido à remoção de restos celulares derivados de células necróticas ou danificadas no processo inflamatório. Outras funções atribuídas à PCR seriam a inibição do crescimento de células tumorais, modulação da função de polimorfonucleados e monócitos, agregação e secreção plaquetária^{54,52}.

Cleland et al. 2000 ⁵⁵ demonstraram que níveis mais altos de PCR apresentam relação inversa com a síntese de óxido nítrico, que é possui ação protetora contra inflamação vascular, disfunção endotelial e resistência insulínica. Tem-se considerado como origem da disfunção endotelial a ação de citocinas, o efeito lesivo de lipoproteínas oxidadas, o tabagismo e o estresse psicossocial crônico.

O óxido nítrico é um dos mais potentes mediadores vasodilatadores sintetizados pelo endotélio vascular e tem outros papéis importantes na homeostasia do endotélio vascular, como, por exemplo, inibindo a agregação plaquetária, a migração de leucócitos e a adesão de células circulantes ao endotélio ⁵⁶.

2.5 O papel da PCR e da obesidade na gênese das doenças cardiovasculares

Um aspecto que tem sido desafiante é a compreensão dos mecanismos celulares que ligam as anormalidades metabólicas com os efeitos fisiopatológicos que depois geram a doença clínica. A ligação a entre obesidade e a inflamação deriva da constatação de que citocinas pró-inflamatórias são expressas na obesidade ⁵⁷.

O tecido adiposo é uma mistura heterogênea de adipócitos, pré-adipócitos, células estromais imunes, e endoteliais, que podem responder rapidamente e de forma dinâmica a alterações na presença de excesso de nutrientes através da hipertrofia e hiperplasia de adipócitos. Com a obesidade e aumento progressivo dos adipócitos, o fornecimento de sangue para essas células pode ser reduzida com consequente hipóxia. A hipóxia pode causar necrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo levando, consequentemente, a uma superprodução de fatores pró-inflamatórios como as quimiocinas inflamatórias. Isto resulta em uma inflamação localizada no tecido adiposo que se propaga para uma inflamação sistêmica ^{58,17}.

Há mais de 60 anos tem-se conhecimento da ligação da PCR a lipoproteínas plasmáticas, mas a primeira sugestão de uma possível ligação à aterosclerose veio com a observação de que a proteína se liga seletivamente à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ⁵⁹. A partir de então, vários estudos vêm demonstrando a relação entre os níveis de PCR e a morbimortalidade associada à DCV ⁶⁰. Especula-se, ainda que, a PCR possa ter significativos efeitos pró-inflamatórios e que, ao se ligar a moléculas expostas nas células (resultantes de infecção, inflamação, isquemia e outras patologias) e

desencadear a ativação do complemento, ela possa exacerbar o dano tecidual⁶¹. A PCR elevada pode refletir maior formação de placas ateroscleróticas, maior tendência a ruptura da placa e trombose⁶².

Estudos longitudinais, nos quais homens e mulheres aparentemente saudáveis foram acompanhados por três a oito anos, mostraram que a PCR está associada a risco de eventos cardíacos, independentemente de níveis lipídicos, tabagismo e índice IMC. Recentemente, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e a *American Heart Association* (AHA) estabeleceram que indivíduos adultos com valores de PCR ultrasensível (us) > 3mg/L têm risco cardiovascular duas vezes maior que pessoas com níveis < 1mg/L⁶³.

Em condições inflamatórias, substâncias como TNF- α , IL-6 e o PAI-1, são secretadas pelo tecido adiposo, em altas concentrações e podem promover a infiltração de macrófagos e o acúmulo de tecido adiposo no espaço subendotelial. O fato de essas citocinas inibirem o efeito da insulina nas células endoteliais, pode ainda contribuir para a resistência à insulina através da limitação de nutrientes induzida pelo aumento do fluxo capilar nutritivo ao músculo, bem como pelo aumento ou diminuição da captação de glicose muscular⁶⁴. Estas substâncias merecem atenção especial, pois constituem um elo entre a resistência à insulina e a disfunção endotelial, período que antecede ao desenvolvimento de aterosclerose e que tem sido relatado por indivíduos que apresentam diabetes *mellitus* tipo 2 e por obesos não diabéticos⁶⁵.

Demonstrou-se que os níveis circulantes da PCR são diretamente relacionados ao IMC em indivíduos com ou sem diabetes⁶⁶. Assim, os indivíduos obesos estão caracteristicamente em um estado pró-inflamatório, o que contribui para a lesão endotelial incrementando o risco de doença arterial coronariana. Da mesma forma, a elevação da PCR que quando acompanha a obesidade, pode indicar excesso de citocinas e estado pró-inflamatório.

Acredita-se que com o ganho de peso e a hipertrofia dos adipócitos haja compressão dos vasos sanguíneos no tecido adiposo branco (TAB), que representa o agrupamento de adipócitos formado por células grandes e com capacidade de armazenar triglicérido em uma única e grande gota lipídica e tem a função central na regulação metabólica, decorrente da produção de adipocinas. Dessa forma, pode-se impedir um suprimento adequado de oxigênio, levando à hipóxia local e morte de alguns adipócitos. Esse quadro desencadearia a cascata da resposta inflamatória e também o processo de angiogênese, para formação de novos vasos. Portanto, a condição de hipóxia *per si* já

seria suficiente para estimular a quimiotaxia de macrófagos e induzir a expressão de genes pró-inflamatórios⁶⁷.

A elevação dos marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6, PCR, MCP-1), observados na obesidade, seria proveniente da produção destes pelos próprios adipócitos e pelos macrófagos infiltrados em resposta à hipóxia. De igual modo, há também liberação de marcadores inflamatórios em outros órgãos, como exemplo, a IL-6, liberada no TAB que estimula a produção da PCR no fígado^{68,69}.

Uma das teorias propostas para elucidar a relação da gordura visceral com as doenças cardiovasculares sugere que o influxo de ácidos graxos liberados pela adiposidade intra-abdominal na circulação portal seria responsável pela maior síntese de TG, aumento da neoglicogênese hepática e, conseqüentemente, pela hiperinsulinemia compensatória. Além disso, também é possível observar a influência que a gordura visceral exerce sobre os vasos, controle do apetite e níveis pressóricos⁷⁰.

Borges et al (2009)³⁴ sugerem que a redução da PCR-us é mais dependente da redução da gordura abdominal que da perda de peso em si. Em seu estudo, pacientes que apresentaram maior grau de centralização de gordura apresentaram também níveis mais elevados dos marcadores de inflamação.

A expressão aumentada da IL-6 parece estar relacionada à supressão de leptina e estimulação da produção da PCR. Indivíduos com níveis aumentados de PCR-us também apresentaram valores aumentados de IL-6, o mesmo acontecendo com indivíduos com doença cardíaca. Isso se torna um indicativo de que níveis aumentados de PCR poderiam prever morbidade em pessoas saudáveis e mortalidade em pessoas que apresentassem algum evento cardiovascular⁷¹.

A PCR é um potente estimulador da produção de fator tissular por macrófagos, ativa o sistema do complemento “in vivo” e liga-se a lipoproteínas como LDL e VLDL, facilitando sua agregação. Além disso, a PCR é expressa por monócitos, acumulando-se nas lesões ateroscleróticas incipientes na aorta e coronárias humanas. Esse novo enfoque chama a atenção para fatos de relevância clínica. Estudo verificou que o tratamento de vários componentes da síndrome metabólica (adiposidade, dislipidemia e hipertensão arterial) tem efeitos benéficos em termos de prevenção do diabetes do tipo 2 e da doença cardiovascular⁵⁶

Os níveis de PCR-us normalmente encontram-se aumentados em resposta às infecções ativas, processos inflamatórios agudos e situações crônicas inflamatórias como a aterosclerose⁷². Sua determinação tem-se mostrado como um preditor

moderado de eventos cardiovasculares e diabetes, uma vez que se associa a alterações na fibrinólise e componentes da SM ⁴⁹

Na patogênese da aterosclerose atuam inibindo a transcrição da óxido-nítrico-sintase endotelial nas células endoteliais, a captação de colesterol pelos macrófagos bem como, estimulando os monócitos a produzir IL-6 e TNF- α ⁷³. A PCR-us estimula ainda a expressão e a atividade do PAI-1 em células endoteliais provocando a elevação destes níveis na diabetes e na SM através da estimulação dos monócitos nestas células, aumentando em paralelo também os seus níveis ⁷¹.

Tendo por base a forte relação entre parâmetros antropométricos, perfil lipídico, PCR e risco cardiovascular amplamente descrita na população adulta, estudos recentes têm investigado a variação de PCR em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

Estudo realizado com adolescentes brasileiros por Silva et al (2010) ¹⁴, verificou que os valores de PCR foram diferentes entre os eutróficos, obesos e com sobrepeso. Além disso, os níveis da PCR apresentaram associação positiva com IMC, circunferência de abdominal, circunferência de braço, colesterol total, LDL-c e anticorpos anti-LDL oxidado (anti-LDLox) e negativa entre HDL-c.

Concentrações aumentadas de fibrinogênio e do PAI-1 também têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de trombose. Níveis elevados de certos marcadores inflamatórios como a IL-6, o TNF e a PCR também estão associados à obesidade abdominal ⁷⁴.

2.6 PCR e fatores de risco cardiometabólicos

A combinação dos fatores de risco cardiometabólicos (obesidade central, valores alterados de glicemia, colesterol total, triglicérides, HDL-c e pressão arterial – PA), tem sido relacionadas a marcadores de inflamação, entre eles, a PCR elevada ⁷⁵.

Estudiosos constataram que indivíduos metabolicamente saudáveis apresentaram níveis mais baixos da PCR-us quando comparadas àqueles com resistência à insulina. Também se observou que elevações discretas nas concentrações da PCR podem prever o aparecimento de DCV ^{76,77}.

Os fatores de risco cardiometabólicos se caracterizam-se por um alto grau de interação, uma vez que um contribui para o estabelecimento do outro. Porém, recentemente, dois estudos analisaram a sequência de eventos na fisiopatologia da SM. O primeiro, utilizando dados de três coortes, revelou que a circunferência abdominal pode prever de quatro a cinco outros fatores de risco cardiometabólicos, indicando que a obesidade visceral desempenha papel central no desenvolvimento da síndrome e parece preceder o aparecimento dos seus outros componentes ⁷⁸. O segundo estudo, utilizando os dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1999 a 2002), sugeriu também a ocorrência de um efeito sequencial na instalação da SM: a partir da obesidade (identificada por meio do IMC ou pela circunferência abdominal), seguem-se a inflamação subclínica (definida pela PCR), a resistência à insulina e a dislipidemia ⁷⁹.

O tecido adiposo abdominal tem sido considerado preditor de elevadas concentrações PCR-us devido à significativa expressão desta proteína nos depósitos de gordura abdominal, visceral e subcutâneo em populações brancas, negras e hispânicas ⁸⁰. A secreção de citocinas pró-inflamatórias associadas à obesidade, especialmente a abdominal, por sua vez desencadeia a produção hepática de proteínas de fase aguda como a PCR e o fibrinogênio. Estudo realizado por Costa et al (2012) aponta uma associação entre inflamação crônica e aumento do IMC, além disso, identifica a cascata inflamatória como uma potencial via de alvo para estratégias de intervenção visando reduzir o risco para doenças crônicas ⁸¹

O WHS (*Women's Health Study*), constituiu um estudo que avaliou 14.719 mulheres ao longo de oito anos. Ele demonstrou que quanto maior o número de fatores de risco cardiometabólicos, mais elevados eram os níveis da PCR e ainda que o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com PCR >3,0 mg/L era semelhante ao risco de ser portador da SM ⁸².

Porém, o maior desafio para os pesquisadores está em saber se a SM realmente é preditora de alterações cardiovasculares, além de seus componentes individuais, ou se há um processo patológico subjacente que interliga todos os fatores metabólicos. Fatores de risco associados à reação inflamatória e à resposta imunológica em conjunto, são os principais requisitos que levam ao processo aterosclerótico ⁸³.

Considerando que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência, é necessário maior investigação dos fatores que colaboram para o seu desenvolvimento, de forma a contribuir com intervenções cada vez mais precoces sobre esses fatores.

Além disso, existem poucos estudos na literatura científica e no Brasil que avaliaram a relação entre os níveis de PCR e os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso, sendo necessário, portanto, novas pesquisas que forneçam subsídios para utilização do monitoramento da PCR na avaliação do risco cardiovascular.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL.

Verificar a frequência da PCR ultrasensível (us) elevada e sua relação com os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a população estudada de acordo com variáveis: idade, sexo, cor, escolaridade materna, renda familiar; estado nutricional.
- Verificar frequência da PCR us elevada e dos demais fatores de risco cardiometabólicos (alterações no perfil glicídico e lipídico, pressão arterial elevada, sobrepeso/obesidade, adiposidade central) na população estudada.
- Avaliar a associação e a correlação entre a PCR us e os fatores de risco cardiometabólicos.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Método - Artigo 1

Estudo de revisão sistemática da literatura, nacional e internacional, realizado entre os meses de maio a junho de 2011. Os dados apresentados provêm de artigos científicos publicados no período de janeiro de 2006 a junho de 2011.

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados Publisher Medline (Pubmed), *Scopus*, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através da base Scientific Electronic Library Online (*Scielo*) e a própria *Scielo*. Foram estabelecidos para pesquisa e utilizados para cruzamento os seguintes descritores no *Medical Subject Headings*: "*C-reactive protein*" and "*metabolic syndrome x*" and "*cardiovascular diseases*".

Foram rastreados 102 artigos; em seguida procedeu-se à leitura dos títulos, resumos e foram selecionados aqueles que atenderam aos limites assim definidos: artigos com seres humanos, na língua inglesa, espanhola ou portuguesa, disponíveis on-line completos e que investigassem os indivíduos na faixa etária inferior a 19 anos.

Posteriormente procedeu-se a leitura dos artigos na íntegra, para analisar se os mesmos abordavam a relação da PCR com SM e fatores cardiovasculares em crianças e adolescentes. Ao final da seleção foram selecionados: um artigo na BVS, cinco no *Pubmed*, 10 na *Scopus* e um no *Scielo*. O artigo encontrado na BVS, *Scielo* e os cinco publicados no *Pubmed* também estavam presentes na *Scopus*, de forma que foram selecionados 11 artigos de interesse para o estudo. O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Para a análise do material coletado, dois revisores leram criticamente, de maneira independente, para eleger os artigos que relacionassem concomitantemente PCR, SM e doenças cardiovasculares. A discordância quanto aos artigos a participarem da análise foi resolvida por consenso entre os autores, considerando-se estudos que avaliassem concomitantemente SM, e não apenas seus componentes, fatores de risco cardiovasculares e a PCR. Tais unidades foram padronizadas e agrupadas conforme a correlação das ideias centrais apresentadas: características do artigo (periódico e ano de publicação); localidade e ano de desenvolvimento do estudo; características da

população estudada (sujeitos, número e faixa etária); desenho do estudo; metodologia utilizada; objetivos e principais resultados.

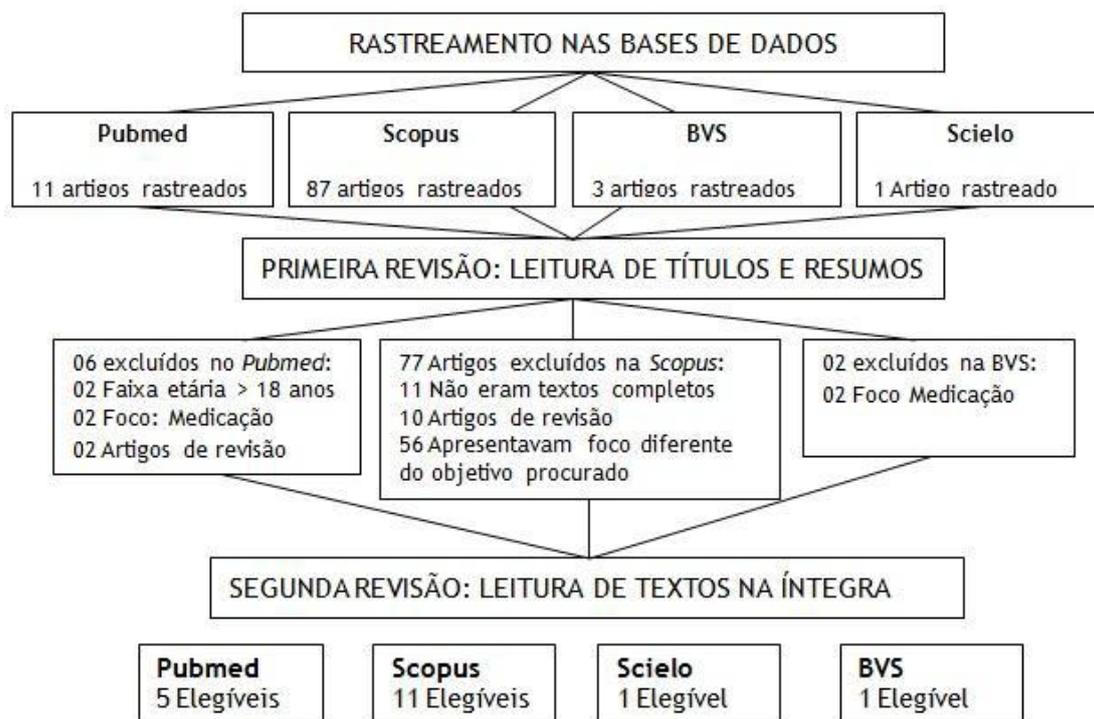


Figura 1: Fluxograma de etapas da revisão sistemática

4.2 Método - Artigo 2

4.2.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal, com abordagem quantitativa realizado entre abril/2009 e abril/2010, como parte de um projeto matriz intitulado: “Prevalência de fatores de risco cardiometabólicos entre crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso”.

O recrutamento das crianças e adolescentes ocorreu através da divulgação da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde, pela secretaria de saúde do município, sendo os indivíduos encaminhados pelas equipes de saúde ao Centro de Obesidade Infantil (COI), implantado no Instituto de Saúde Elpídio de Almeida (ISEA), em Campina Grande-PB, especificamente para atender a demanda deste estudo bem como para realizar o acompanhamento destes pacientes. O COI é formado por pesquisadores e equipe de profissionais, composta por médicos (pediatra e endocrinologista), farmacêuticos, nutricionistas, psicólogas, enfermeiras, assistente social e preparador físico.

4.2.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Centro de Obesidade Infantil localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida (ISEA) do município de Campina Grande-PB .

4.2.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram incluídas crianças e adolescentes com excesso de peso, considerando o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade, entre 2 e 18 anos, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), do município de Campina Grande-PB.

A amostra foi de conveniência e incluiu 200 crianças e adolescentes avaliados no

período do estudo e que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos aqueles que no momento da avaliação apresentassem:

- Doenças crônicas como hipertensão secundária e diabetes tipo 1;
- Doenças renais, hepáticas e/ou outras doenças que comprometessem o metabolismo glicídico ou lipídico;
- Doenças inflamatórias;
- Doenças que prejudicassem a locomoção;
- Uso de medicamentos que interferissem diretamente no metabolismo glicídico e/ou lipídico;
- Crianças e adolescentes que após a realização do exame laboratorial apresentaram a PCR ≥ 10 mg/dL.

Desta forma, dois foram excluídos por estarem em uso de corticoíde, 11 por apresentarem PCR ≥ 10 mg/dl e dois foram considerados como perda por não comparecimento a coleta sanguínea. Totalizando uma amostra final de 185 crianças e adolescentes.

A fim de oferecer suporte ao número mínimo de atendimentos capaz de representar as crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso atendidos pela demanda dos serviços de saúde do município, calculou-se através do Statcalc do Epi info o tamanho da amostra ideal. Para tanto, levantou-se inicialmente a população entre 2 a 19 anos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) em 2008 que correspondeu a 65.980. Considerou-se uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 25% ⁸⁴, e posteriormente a de síndrome metabólica de 42% em crianças e adolescentes brasileiras com esta condição ⁸⁵. Para um erro de 5%, o tamanho da amostra resultaria em 160 indivíduos. No entanto, trabalhou-se sempre com uma amostra maior devido a possíveis perdas.

4.2.4 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

Variáveis sócio-econômicas:

- Sexo: variável categórica (feminino/ masculino)

- Faixa etária: variável contínua que foi categorizada, expressa em anos completos de vida definidos em: pré-escolar (2 a 5 anos), escolar (6 a 9anos), e adolescente (10 a 18 anos).
- Cor: variável categórica auto-referida pelo indivíduo em branca, parda, negra e indígena e posteriormente categorizada em branca e não-branca.
- Escolaridade materna: variável categórica definida em nenhuma ou ensino fundamental incompleto; ensino fundamental completo ou médio incompleto; ensino médio completo ou superior incompleto; ensino superior completo; não soube informar.
- Renda: variável numérica categórica. Foi considerado como renda o salário e auxílios governamentais e utilizados valores de acordo com o salário mínimo de 2009 que era de R\$ 465,00: até $\frac{1}{4}$ do salário mínimo (R\$ 116,25); de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ (R\$ 116,26 - 232,50); de $\frac{1}{2}$ a 1 (R\$ 232,6 – 465,00); de 1 a 2 (R\$465,1 -930); de 2 a 5 (R\$ 930,1 - 2325,00); mais de 5 salários mínimos ($>$ R\$ 2325,1); não soube informar.

Variáveis clínicas e antropométricas aferidos pela equipe da pesquisa :

- Peso: variável contínua em quilogramas;
- Estatura: variável contínua em centímetros;
- IMC: variável contínua. Para a classificação do estado nutricional, calculou-se o IMC (Peso em quilograma dividido pela altura, em metros, ao quadrado), e conforme recomendações do Centers of Disease Control and Prevention (CDC), trabalhou-se, de acordo com os percentis, com as seguintes categorias: sobrepeso ($85 \geq \text{IMC} < 95$), obesidade ($95 \geq \text{IMC} < 97$) e obesidade acentuada ($\text{IMC} \geq 97$)⁸⁶.
- CA: variável numérica contínua que foi categorizada. Foi considerado como aumentado valores acima do percentil 90⁸⁷, porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos de acordo com o National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III⁸⁸.
- Pressão Arterial: variável numérica contínua que foi categorizada definida de acordo com a I Diretriz de Aterosclerose na Infância⁸⁹ e VI Diretriz Brasileira de Hipertensão⁸⁹ como normal a pressão sistólica ou diastólica abaixo percentil 90 para sexo, idade e estatura, pré-hipertensão ou limítrofe entre o percentil 90 e 95, e hipertensão acima ou no percentil 95⁹⁰

Variáveis Laboratoriais:

- PCR us: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em mg/L. Foi considerado como ponto de corte valores de PCR ≤ 3 mg/L (baixo risco para evento cardiovascular) e PCR > 3 mg/L (risco elevado para evento cardiovascular)⁹¹
- Colesterol total: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em mg/dl. Foram considerados normais <150 mg/dL⁸⁹
- LDL-c: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em mg/dl. Foram considerados normais <130 mg/dL⁸⁹
- HDL-c: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em mg/dl. Foram considerados normais ≥ 45 mg/dL⁸⁹
- Triglicerídeos: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em mg/dl. Foram considerados normais <130 mg/dL⁸⁹
- Insulina: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em μ UI/mL. Valor inferior a 15 mUI/ mL foi considerado normal⁸⁹
- Glicemia: variável numérica contínua que foi categorizada expressa em mg/dl. Os níveis plasmáticos de glicose de jejum normais estão entre 75 e 99mg/dL⁹²
- HOMA-RI: variável contínua que foi categorizada. Foi considerado como ponto de corte o HOMA- RI $\geq 2,5$. Calculado a partir da seguinte fórmula: Glicemia (mmol /L) * Insulina/22,5.⁹³

4.2.5 PROCEDIMENTOS E INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Ao ser recrutado para o estudo, o paciente foi atendido por pesquisadores previamente treinados, que aplicaram um *check list* para verificar os critérios de inclusão/exclusão do estudo. Atendendo aos critérios para participar do estudo, o paciente e/ou seu responsável foram informados sobre o mesmo, e, em caso de permissão, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

Neste momento também foi aplicado um questionário para o levantamento de dados pessoais, socioeconômicos e de antecedentes familiares (Apêndice B); aferida a pressão arterial, realizada a antropometria (peso, estatura, medida a circunferência

da cintura), de acordo com a curva do Center of Disease Control (2000) ⁸⁶ (Anexos A e B) e agendados os exames laboratoriais (Colesterol total, *Low-density lipoprotein* - LDL-colesterol, *High-density lipoprotein* - HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia, insulina de jejum, *homeostatic model assessment* – HOMA-IR e PCR ultrassensível). Após a liberação dos resultados os pacientes foram encaminhados para acompanhamento no COI.

- Parâmetros Antropométricos

As variáveis antropométricas, peso, estatura e CA, foram coletadas em duplicata, com base nos critérios de padronização recomendados pela OMS, e considerada a média das duas medidas ⁹⁴.

Para obtenção do peso, foi utilizada balança digital tipo plataforma da marca Welmy® com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg, com as crianças e os adolescentes descalços, usando roupas leves e posicionadas no centro da plataforma da balança.

A estatura foi medida por meio do estadiômetro da marca Toneli® com precisão de 0,1 cm, com as crianças descalças, em posição ortostática, braços ao longo do corpo, pés unidos, joelhos estirados, cabeça orientada no plano horizontal de Frankfurt, após inspiração profunda ⁹⁵.

A CA foi avaliada com fita métrica inelástica com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração ⁹⁶.

- Pressão arterial:

Foi aferida por método auscultatório (fases I e V dos ruídos de Korotkoff), utilizando um esfigmomanômetro com manguito adequado. Utilizou-se um manguito com a largura adequada para a circunferência do braço, na metade da distância entre o acrômio e o olécrano; e o seu comprimento, envolver 80 a 100% da circunferência do braço. A pressão arterial foi aferida três vezes, com o indivíduo sentado e após repouso, em intervalos de repouso de aproximadamente 2 minutos de acordo com o método estabelecido nas VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, sendo considerada como

resultado a média das duas últimas medidas⁹⁰. Quando a diferença entre medidas das pressões sistólicas e/ou diastólicas obtidas fossem maior que 4 mmHg, novas aferições foram realizadas⁹⁰.

Como a pressão arterial foi mensurada três vezes, mas apenas em uma ocasião, e segundo a recomendação da VI Diretriz de HAS para a confirmação do diagnóstico desta a aferição da PA deve ser repetida após 2 semanas em indivíduos assintomáticos, optou-se, então, nesta pesquisa adotar a nomenclatura PA elevada para PAS ou PAD acima ou no percentil 90 ao invés de hipertensão arterial⁹⁰.

-Parâmetros bioquímicos

As amostras de sangue periférico foram coletadas por punção venosa, preferencialmente na fossa antecubital, após breve garroteamento com paciente em repouso e 12 horas de jejum. As amostras foram coletadas em tubos com fluoreto, EDTA e em tubos sem anticoagulantes para obtenção do soro.

O CT e HDL-c foram dosados em equipamento automático (Modelo BioSystems 310®), através do método colorimétrico enzimático, seguindo as instruções do fabricante (BioSystems®). Para o cálculo do LDL-c, foi utilizada a fórmula de *Friedewald*: $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$, válida para valores de TG menores que 400mg/dL

A dosagem do TG foi realizada pelo método enzimático colorimétrico com fator clareante de lipídeos. A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático-colorimétrico, sem desproteinização. A determinação quantitativa da PCR-us foi realizada no soro através do método de quimioluminescência. Amostras > 10 mg/L foram excluídas por sugerirem processo infeccioso ou inflamatório agudo⁹¹

A glicemia foi mensurada através método enzimático colorimétrico com o kit Labtest®. Os valores de glicemia de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL confirmam o diagnóstico de diabetes mellitus. Uma glicemia de jejum igual ou maior que 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL é classificada como uma glicemia de jejum alterada, relacionada a uma alteração da homeostase da glicose⁹².

A insulina foi mensurada através do método de quimioluminescência, em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®).

Para avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado o índice HOMA-RI, descrito por Matthews et al⁹³. e validado por diversos autores para estudos

epidemiológicos.^{97,98}. Como ponto de corte, utilizou-se $\text{HOMA-RI} \geq 2,5$ ⁹⁹

Para a padronização dos exames laboratoriais as mensurações da glicemia de jejum foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e a insulina e PCR us foram verificadas em laboratório terceirizado com selo de qualidade pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) com verba de incentivo à pesquisa.

Desta forma foram considerados fatores de risco cardiometabólicos: $\text{CA} \geq$ percentil 90; PA sistólica e/ou diastólica \geq percentil 90; $\text{CT} \geq 170\text{mg/dL}$, $\text{LDL-c} \geq 130\text{mg/dL}$, $\text{TG} \geq 130\text{mg/dL}$ e $\text{HDL-c} < 45\text{mg/dL}$; glicemia de jejum $\geq 100\text{mg/dl}$; $\text{HOMA-IR} \geq 2,5$ e $\text{PCR us} > 3 \text{ mg/dL}$.

4.2.6 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados do estudo tiveram digitação dupla em banco de dados eletrônico, seguido da verificação da consistência dos dados.

Inicialmente foram calculadas as frequências absolutas e relativas das variáveis. Em seguida, foram comparadas as medidas de PCR us de acordo com faixa etária, estado nutricional, sexo, cor, escolaridade materna, renda e fatores de risco cardiometabólicos (CA, PAS, PAD, CT, TG, HDL-c, LDL-c, glicemia e RI). Foram comparadas as medidas de PCR-ultrassensível de acordo com faixa etária, estado nutricional, sexo, raça, fatores de risco cardiometabólicos (circunferência abdominal, perfil lipídico e glicemia de jejum alterada, pressão arterial elevada e presença de resistência insulínica) através do teste do qui-quadrado, da análise de variância e correlação de Pearson. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS, adotando-se o nível de significância de 5%.

4.2.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Do ponto de vista normativo, o estudo está em conformidade com a Resolução

196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A justificativa, os objetivos e os procedimentos para coletas de dados foram devidamente explicados aos responsáveis pelas crianças ou adolescentes através de um diálogo, no qual foi oportunizado o livre questionamento por parte dos mesmos.

Foi oportunizada a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, elaborado em linguagem compatível. Foram garantidos aos participantes: liberdade de não participar da pesquisa ou dela desistir, privacidade, confidencialidade e anonimato. Após resultados, os participantes tiveram os encaminhamentos normais necessários para o tratamento.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB e aprovado através do processo nº0040.0.133.000-08 (Anexo C). Seguindo a Resolução CNS 196/96, os dados coletados serão arquivados por cinco anos.

5. RESULTADOS

Artigo 1 – PCR, síndrome metabólica e fatores de risco cardiovasculares: Uma revisão sistemática

Artigo publicado na Revista de Enfermagem UFPE On Line, v.06, p.2234 - 2242, 2012
(Anexo D)

Artigo 2 - Proteína C-Reativa e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso

Submetido a Revista de Saúde Materno- Infantil de Pernambuco (Anexo E)

5.1 . Artigo 1 – PCR, síndrome metabólica e fatores de risco cardiovasculares: Uma revisão sistemática

CRP, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: A systematic review

Anajás da Silva Cardoso, UEPB

Caroline Evelin Nascimento Kluczynik Vieira, UEPB

Suellen Dantas de Amorim, UEPB

Mônica Oliveira da Silva Simões, UEPB

Carla Campos Muniz Medeiros, UEPB

Trabalho realizado na Universidade Estadual da Paraíba – UEPB.

Endereço: Avenida das Baraúnas, 351 - Cidade Universitária – Prédio dos Mestrados – 2º andar - Campina Grande-PB, CEP: 58429-500, Fone/Fax: (83) 3315-3300

RESUMO

Objetivo: verificar a relação da proteína c-reativa (PCR), síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso.

Método: estudo de revisão sistemática, realizada nas bases de dados Publisher Medline (Pubmed), Scopus, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) por meio da Scientific Electronic Library Online (Scielo) com emprego dos descritores: "C-reactive protein" and "metabolic syndrome x" and "cardiovascular diseases", em periódicos publicados entre janeiro de 2006 e junho de 2011, com vista a responder a seguinte questão de pesquisa: qual a relação da proteína c-reativa (PCR), síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso? Foram avaliados os estudos que enfatizaram a associação entre a PCR e SM com o risco cardiovascular, sendo excluídos revisões ou os que tratassem de medicação ou tivessem um foco diferente do objetivo. Procedeu-se com a leitura crítica por pares dos manuscritos encontrados para inclusão no estudo. **Resultados:** os 11 estudos selecionados avaliaram indivíduos entre 1 e 19 anos, a maioria foi realizado na Europa, o delineamento predominante foi o transversal. A maioria dos estudos preocupou-se em verificar a relação entre os marcadores inflamatórios e o desenvolvimento da SM ou de doenças cardiovasculares, apenas um dos estudos observou se os padrões de

adiponectinas se relacionavam com o fenótipo de obesidade. **Conclusões:** a maioria dos estudos avaliados sugeriu haver influência da PCR no aparecimento de SM e doenças cardiovasculares.

Palavras chaves: Proteína C-reativa; Síndrome X metabólica; Doenças Cardiovasculares; Obesidade.

ABSTRACT

Objective: to assess the relationship of C-reactive protein (CRP), metabolic syndrome (MS) and cardiovascular risk factors in overweight children and adolescents. **Method:** this is a systematic review, conducted in the Publisher Medline (PubMed) database, Virtual Health Library (VHL) through the base Scientific Electronic Library Online (SciELO) and the very Scielo and Scopus, through the descriptors: "C-reactive protein" and "metabolic syndrome X" and "cardiovascular diseases" in journals published between January 2006 and June 2011. We evaluated the studies emphasized the association between CRP and metabolic syndrome with cardiovascular disease were excluded or revisions that addressed medication or had a different focus of the goal. Proceeded with a critical reading of the manuscripts found by peers for inclusion in the study **Results:** the 11 selected studies evaluated individuals between 1 and 19 years, the most were conducted in Europe, the predominant design was cross. The most of the studies concerned to verify the relationship between inflammatory markers and development of MS or cardiovascular diseases, only one study looked if at whether the patterns of adiponectin are related to the phenotype of obesity. **Conclusion:** most studies evaluated suggested an influence of CRP in the onset of MS and cardiovascular diseases. **Descriptors:** c-reactive protein; metabolic syndrome x; cardiovascular diseases; obesity.

Keywords: C-reactive protein; metabolic syndrome X; cardiovascular disease; obesity.

INTRODUÇÃO

Considera-se síndrome metabólica (SM) um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, tais como: deposição central de gordura, dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão arterial. A SM tem sido correlacionada a fatores de risco preditivos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares na vida adulta (DCV), que representa atualmente uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo¹. Recente revisão sistemática de literatura examinou a prevalência da SM no mundo e encontrou valores entre 0,1% e 49,7%, concentrados principalmente nos indivíduos com excesso de peso².

Além dos componentes da SM, na gênese da doença aterosclerótica, estão também envolvidos fatores inflamatórios e suas complicações têm despertado a atenção de pesquisadores e instituições de saúde³. Nesse sentido, tem se buscado resposta a algumas perguntas que ainda não foram completamente esclarecidas: a inflamação é resultado de alguns ou de todos os componentes associados com a SM? A inflamação é consequência ou causa da SM? Tem sido sugerido que o aumento de citocinas inflamatórias derivadas de adipócitos pode ser parcialmente responsável por alterações metabólicas observada em pacientes obesos⁴.

Visser et al.⁵ publicaram o primeiro trabalho relacionando obesidade e Proteína C-reativa (PCR), e a partir desta publicação várias outras pesquisas vêm sendo realizadas para elucidar a relação entre o aumento dos níveis de PCR em resposta ao aumento na secreção de citocinas de origem adiposa, detectada em indivíduos obesos. Outros estudos encontraram valores elevados de PCR em crianças e adolescentes obesos, indicando que nas fases iniciais, já existe um certo grau de inflamação em relação à população não-obesa. No entanto, não há relatos suficientemente disponíveis e condensados que garantam a sua utilidade como marcador de risco cardiovascular e diabetes na infância^{6,7}.

A inflamação desempenha um papel relevante na aterogênese, através da expressão de adipócitos humanos e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) que são responsáveis por produzir um estado de inflamação de baixo grau em indivíduos. A IL-6 estimula a produção hepática da PCR, a qual é uma proteína de fase aguda e um marcador sensível de inflamação sistêmica. Estudo realizado com crianças e adolescentes dos Estados Unidos demonstrou que o fibrinogênio e PCR estão associados com risco aumentado para doença arterial

coronariana⁸. Além disso, de acordo com o *Physicians Health Study* indivíduos com altos níveis de PCR, independente do nível de dislipidemia, apresentam grande risco de sofrer infarto agudo do miocárdio⁹.

Diante do contexto, este artigo tem por objetivo verificar a relação entre o PCR, SM e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso.

MÉTODOS

Estudo de revisão sistemática da literatura, nacional e internacional, realizado entre os meses de maio a junho de 2011. Os dados apresentados provêm de artigos científicos publicados no período de janeiro de 2006 a junho de 2011.

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados Publisher Medline (Pubmed), *Scopus*, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através da base Scientific Electronic Library Online (*Scielo*) e a própria *Scielo*. Foram estabelecidos para pesquisa e utilizados para cruzamento os seguintes descritores no *Medical Subject Headings*: "*C-reactive protein*" and "*metabolic syndrome x*" and "*cardiovascular diseases*".

Foram rastreados 102 artigos; em seguida procedeu-se à leitura dos títulos, resumos e foram selecionados aqueles que atenderam aos limites assim definidos: artigos com seres humanos, na língua inglesa, espanhola ou portuguesa, disponíveis on-line completos e que investigassem os indivíduos na faixa etária inferior a 19 anos.

Posteriormente procedeu-se a leitura dos artigos na íntegra, para analisar se os mesmos abordavam a relação da PCR com SM e fatores cardiovasculares em crianças e adolescentes. Ao final da seleção foram selecionados: um artigo na BVS, cinco no *Pubmed*, 10 na *Scopus* e um no *Scielo*. O artigo encontrado na BVS, *Scielo* e os cinco publicados no *Pubmed* também estavam presentes na *Scopus*, de forma que foram selecionados 11 artigos de interesse para o estudo. O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Para a análise do material coletado, dois revisores leram criticamente, de maneira independente, para eleger os artigos que relacionassem concomitantemente PCR, SM e doenças cardiovasculares. A discordância quanto aos artigos a participarem da análise foi resolvida por consenso entre os autores, considerando-se estudos que avaliassem concomitantemente SM, e não apenas seus componentes, fatores de risco

cardiovasculares e a PCR. Tais unidades foram padronizadas e agrupadas conforme a correlação das ideias centrais apresentadas: características do artigo (periódico e ano de publicação); localidade e ano de desenvolvimento do estudo; características da população estudada (sujeitos, número e faixa etária); desenho do estudo; metodologia utilizada; objetivos e principais resultados.

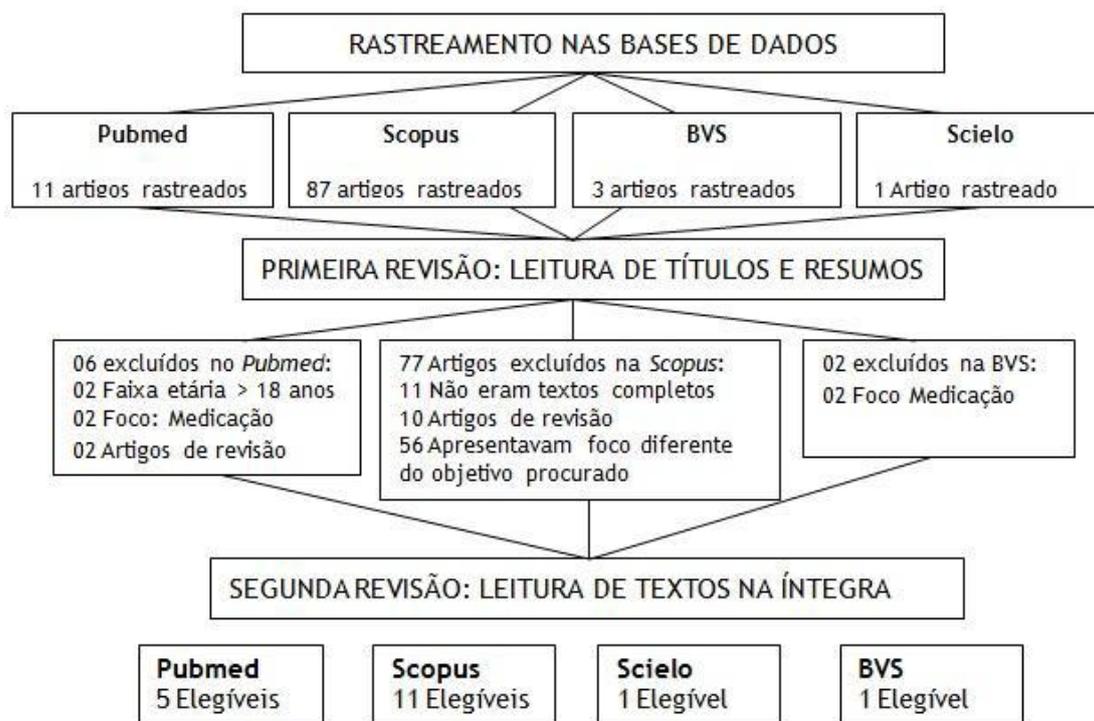


Figura 1: Fluxograma de etapas da revisão sistemática

RESULTADOS

Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 112 resumos nas bases de dados BVS, *Pubmed*, *Scielo* e *Scopus*. Foram excluídos 85 estudos, desses: 60 apresentavam foco diferente do objetivo procurado, 11 artigos não estavam disponíveis, completos e on-line, 12 eram revisão da literatura e dois não se referiram ao grupo etário em estudo (>19 anos). Dos 18 artigos elegíveis para o estudo, sete foram excluídos, pois estavam presentes em duas bases de dados, sendo selecionados no final 11 artigos para análise.^{3,8-18}

A figura 1 apresenta as principais características dos artigos sobre a influência da PCR no desenvolvimento da SM e DCV em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso. Dos 11 estudos selecionados quatro foram realizados na Europa. As publicações concentraram-se em periódicos sobre pediatria, diabetes e endocrinologia. O desenho predominante foi o transversal, apesar de ter sido encontrado três caso-controle.

Em relação aos critérios de inclusão dos participantes, cinco estudos selecionaram participantes agrupados em obesos e eutróficos, três envolveram a população geral, em um estudo os participantes apresentaram excesso de peso e um avaliou crianças indígenas. A idade das crianças e adolescentes variou entre 1 e 19 anos. A maioria dos estudos preocupou-se em verificar a relação entre os marcadores inflamatórios e o desenvolvimento da SM ou de doenças cardiovasculares, apenas um dos estudos observou se os padrões de adiponectinas se relacionam com o fenótipo de obesidade.

O objetivo e principais resultados estão descritos na figura 2. Os critérios mais utilizados para diagnosticar a SM foram obtidos com base na classificação proposta pelo NCEP-ATP III para adultos, mas os pontos de corte são adaptados para crianças e adolescentes

Quadro 1: Características dos estudos com associação entre PCR e fatores de risco cardiovasculares, 2006/2011.

Referências	Ano	Local	Sujeitos	Nº de Sujeitos	Idade (Anos)	Delineamento	Metodologia
Al-Daghri et al.	2011	Arábia Saudita	População geral	403	1-80	Transversal	Antropometria (peso, estatura, cintura e quadril) e aferição da pressão arterial (PA), exames laboratoriais (insulina, leptina, adiponectina, PCR, resistina, TNF e PAI-1)
Silva et al.	2010	São Paulo, Brasil	Adolescentes	84	10-15	Transversal	Avaliação clínica, seguida de antropometria, medida da circunferência abdominal e do braço e exames laboratoriais (Colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos, Anti-LDLox e PCR)
Mauras et al.	2010	Florida, EUA	Obesos e eutróficos	623	7-18	Caso-controle	Triagem inicial, aferição da PA, medida da circunferência abdominal (CA) e estatura, dosagem de glicose, lípideos, PCR, fibrinogênio, adiponectina, testosterona, insulina, níveis de IGF-I e transaminases hepáticas, absorptimetria por dupla emissão de

							raios-X (DEXA).
Huang et al.	2009	Austrália	População geral	1377	14	Transversal	Questionário sobre a renda familiar, escolaridade materna e frequência de exercício físico. Antropometria e aferição da PA, exames laboratoriais (insulina, glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL, PCR e ácido úrico), diagnóstico de SM.
Soriano-Guillén et al.	2008	Madrid-Espanha	Obesos	115	6-18	Transversal	Medidas antropométricas (peso e altura), aferição da PA, dosagem sanguínea para PCR, perfil lipídico, função hepática, glicose e insulina basal e diagnóstico de SM.
Yoshinaga et al.	2008	Kagoshima, Japão	Obesos e eutróficos	321	6-12	Transversal	Antropometria, verificação de PA, exames laboratoriais (adiponectina, leptina, grelina, resistina, PCR, lipoproteínas e HOMA-RI) e diagnóstico de SM.
Lin et al.	2008	Taiwan	População geral	993	12-19	Transversal	Questionário sobre os dados sociodemográficos,

							aferição da PA e CA, exames laboratoriais (glicose, triglicérides, HDL e PCR) e frequência cardíaca.
Oliveira et al.	2008	Feira de Santana-Bahia-BR	Obesos e eutróficos	407	4 -18	Transversal	Antropometria, IMC, CA, PA, dosagem de lipídios, insulina, PCR e alanino aminotransferase (ALT).
Gilardini et al.	2006	Milão-Itália	Obesos caucasianos	162	9-18	Transversal	Questionário sobre história familiar, antropometria e aferição da PA. Medidas dos níveis circulantes de adiponectina, inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), interleucina 18 (IL-18), PCR, fibrinogênio, ácido úrico, lipídeos, insulina e glicose.
Retnakaran et al.	2006	Ontario-Canadá	Indígenas	236	10-19	Transversal	Questionário sociodemográfico, antropometria, CA, percentual de gordura corporal, exames laboratoriais (insulina de jejum, PCR, IL-6, SAA, adiponectina, leptina, colesterol total, triglicérides,

							HDL e LDL, apolipoproteína B (apoB) e apolipoproteína A1 (apoA1), diagnóstico de SM.
Martos et al	2006	Espanha	Obesos e eutróficos	43	6-9	Caso-controle	Exames laboratoriais (PCR, interleucina-6 (IL-6), folato, leptina, vitamina B12, insulina, lipídios, LDL, HDL, glicose, colesterol, triglicérides, Hemoglobina glicada, insulina e fibrinogênio).
Invitti et al.	2006	Itália	Obesos caucasianos e eutrófico	588	6-16	Caso-controle	Questionário sobre antecedentes familiares, antropometria, aferição da PA e desenvolvimento puberal, exames laboratoriais (glicose, lipídios, albumina, ácido úrico, fibrinogênio, PAI-1, PCR, IL-6) e diagnóstico de SM.

Quadro 2: Principais resultados em ordem cronológica dos estudos com associação entre PCR e fatores de risco cardiovasculares, 2006/2011.

Referência	Objetivos	Principais Resultados
Al-Daghri et al. 2011	Determinar a relação entre os padrões de adiponectinas com fenótipos relacionados à obesidade e verificar se esse padrão é transmitida de pais para filhos.	O IMC foi influenciado por cinco hormônios (leptina, insulina, adiponectina, PAI-1 e PCR). Todas as variáveis mensuradas mostram evidência de herança significativa, exceto a PCR.
Silva et al 2010	Identificar a associação entre a proteína-C reativa e os marcadores clássicos de risco cardiovascular em adolescentes brasileiros com diferentes estados nutricionais	CT, HDL, CT/ HDL e LDL/HDL apresentaram diferenças significativas entre os grupos eutrófico e obeso. Os valores de PCR foram diferentes entre os três grupos ($p < 0,01$). PCR apresentou associação significativa com IMC, circunferência do braço e da cintura, CT, LDL e anticorpos anti-LDLox e negativa entre HDL.
Mauras et al. 2010	Investigar se os marcadores de inflamação e protrombose são anormais em crianças obesas sem SM.	Indivíduos obesos com resistência à insulina, mas sem SM tinham cerca de 10 vezes maiores concentrações de PCR do que os controles e maior de fibrinogênio, IL-6 e de PAI-1 ($p < 0,01$). PCR e fibrinogênio correlacionam-se com a CA ($r = 0,73$ e $0,40$ respectivamente) e o percentual de gordura ($r = 0,76$ e $0,47$) ($p < 0,0001$). Biomarcadores como o PCR e fibrinogênio estão associados ao risco cardiovascular.
Huang et al. 2009	Investigar a relação entre os marcadores inflamatórios e os componentes da síndrome metabólica.	Marcadores inflamatórios e função hepática foram mais altos no grupo de alto risco metabólico: PCR ($p < 0,001$), ácido úrico ($p < 0,001$), ALT ($p < 0,001$), e glutamyl transferase (GGT) ($P < 0,001$) e os maiores níveis de PCR, GGT e ALT estavam restritos a crianças com sobrepeso neste grupo.

		Adiposidade e SM são sinérgica na patogênese da inflamação
Soriano-Guillen et al. 2008	Avaliar a utilidade do PCR-ultra sensível como um marcador de risco cardiovascular	Entre os avaliados 24% apresentavam SM e estes cursavam com maiores níveis de PCR(3,8 +/- 2,8-4,8), em comparação com os pacientes obesos que não apresentam a síndrome (2 +/-1,5-2,5). Após análise multivariada, as variáveis que parecem influenciar as mudanças na PCR foram o IMC, TG e HDL. A PCR é um indicador de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com excesso de peso
Yoshinaga et al 2008	Identificar as adipocinas que são preditivas para fatores de risco cardiovascular ou a presença de SM	Houve diferença entre os gêneros dos valores de PCR e número de fatores de risco cardiovasculares no grupo de obesos. Níveis de PCR nos sujeitos eutróficos são preditivos independente para fatores de risco cardiovasculares.
Lin et al. 2008	Analisar a associação entre a frequência cardíaca basal e riscos metabólicos.	A frequência cardíaca basal foi inversamente correlacionada com a maioria dos riscos metabólicos e a CA foi o único parâmetro associado (p=0,038, 0,001) nos meninos. Nas meninas, a CA (P 0,001 e 0,001), PAS (p< 0,029), glicemia (p< 0,021) e PCR sérico (p< 0,007) foram os determinantes mais importantes.
Oliveira et al. 2008	Avaliar a associação entre PCR e alanina aminotransferase (ALT).	O aumento de peso, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), TG, insulina, HOMA-IR, PCR, ALT e AST aumentaram com o número de componentes da SM (p <0,001 para todos). Para cada aumento de 1 ponto no IMC z-score, houve uma chance 1,3 e 1,5 vezes maior de ter aumento da ALT e PCR, respectivamente. Mensuração simultânea do ALT e PCR seriam considerados como teste diagnóstico para SM e

		fatores de risco de DCV em obesos ou com sobrepeso.
Gilardini et al. 2006	Comparar o uso de vários biomarcadores para identificar crianças e adolescentes obesos com risco metabólico aumentado.	25% apresentaram SM, os sujeitos com SM tiveram significativamente maior o PAI-1, IL-18 e ácido úrico. Não houve aumento do risco de desenvolver SM com a elevação da IL-18, PCR e fibrinogênio e a hipoadiponectinemia foi independentemente associada com a SM.
Retnakaran et al. 2006	Verificar as relações entre os fatores cardiovascular não-tradicionais e componentes da síndrome metabólica.	18,6% das crianças preencheram os critérios para a SM. Medidas de adiposidade (IMC, CA,% de gordura) aumentaram com o aumento do número de anormalidades metabólicas ($p < 0,0001$). Os fatores de risco cardiovasculares não-tradicionais também mostraram um padrão similar, PCR, leptina, apoB e apo A1, que aumentaram ($p < 0,0001$), e a adiponectina diminuiu ($p = 0,0006$) entre os grupos.
Martos et al. 2006	Analisar a associação dos níveis de homocisteína total com a síndrome metabólica e vários biomarcadores inflamatórios e a leptina	Insulina ($p = 0,003$), PCR ($p = 0,033$), e a leptina ($p < 0,001$) foram elevados nos obesos e a homocisteína no grupo obeso esteve correlacionada positivamente com PCR e IL-6, mas não no controle
Invitti et al. 2006	Avaliar a prevalência da síndrome metabólica e se há associação com os riscos cardiovasculares.	A prevalência da SM foi de 23,3%. Indivíduos com SM apresentaram ácido úrico ($p < 0,0001$), PAI-1 ($p < 0,05$) e microalbuminúria ($p < 0,05$) maior do que aqueles sem SM. Não houve relação da PCR e da SM, exceto naqueles com o maior grau de obesidade.

DISCUSSÃO

Como em outras áreas da pesquisa, observou-se concentração de estudos no continente europeu e dois no Brasil, embora também tenha havido aumento da prevalência de obesidade e suas comorbidades entre crianças e adolescentes brasileiros. Pesquisas sobre a variação da PCR na população brasileira infanto-juvenil ainda são limitadas e não favorecem o monitoramento desse marcador inflamatório e de risco cardiovascular, sobretudo em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Quanto à população adulta, não existe consenso se a elevação da PCR é consequência ou está diretamente envolvida na fisiopatologia das doenças crônicas²⁰.

A maior parte dos estudos da presente revisão sistemática aponta associação dos valores da PCR no surgimento da SM e fatores de risco cardiovasculares, entretanto observou-se que em três dos manuscritos^{10,16,19} o aumento da PCR não correspondeu ao aparecimento de alterações metabólicas, exceto naqueles com maior grau de obesidade, da mesma forma artigo publicado recentemente afirma que a PCR pode não apresentar um papel tão relevante para prever doenças cardiovasculares¹⁴.

Mauras et al.⁸, através de estudo caso-controle com crianças e adolescentes da Flórida – EUA, concluíram que indivíduos obesos com resistência à insulina, mas sem SM tem 10 vezes maiores concentrações de PCR do que os controle. Por esse motivo, biomarcadores como o PCR são associados ao risco cardiovascular desde a infância, independente da presença de SM. Por outro lado, estudos realizados por Oliveira¹⁵ e Soriano-Guillen et al.¹² afirmam que valores mais altos da PCR são encontrados em indivíduos que apresentam maior número de componentes da SM, verificando que níveis superiores da PCR são observados em obesos que cursam com a síndrome.

A adiposidade e a SM demonstraram ser sinérgicas no processo inflamatório, Gilardini et al.¹⁶, reportaram uma associação entre SM e biomarcadores, incluindo adiponectina, interleucina-18, PAI-1, PCR, ácido úrico e fibrinogênio. Estes autores mostraram que um nível inferior de adiponectina esteve independentemente associado com a presença e SM em crianças e adolescentes caucasianos com média de idade de 14 anos.

Revisão sistemática e metanálise realizada em adultos por Correia e Esteves²¹, observou que, no longo prazo, evidências demonstram associação entre o valor da proteína C-reativa e a incidência de desfechos coronarianos nas análises univariadas e

multivariada. Vasos ateroscleróticos, tecidos inflamados e miocárdio infartado têm apresentado elevados níveis da PCR no sangue²².

Nas populações obesas e entre indivíduos com maior número de componentes da SM elevadas concentrações da PCR têm sido associadas a processos inflamatórios intracelulares, culminando com o desenvolvimento da aterosclerose e diabetes tipo 2.

Entre os estudos avaliados a maioria agrupou os participantes em obesos e eutróficos, para melhor comparação das variáveis, constatando em todos os casos que o grupo afetado apresentou maiores concentrações de PCR. Roh et al.²³ avaliando adolescentes com excesso de peso confirmaram que esses indivíduos apresentaram características inflamatórias semelhantes à de adultos obesos.

No Brasil, estudo realizado por Silva et al.¹¹ com adolescentes de São Paulo, verificou que os níveis de PCR variaram nos três grupos (eutróficos, sobrepeso e obesos) e que os valores observados no grupo obeso foram superiores aos valores de referência descritos na literatura para indivíduos adultos, os resultados desse estudo indicam ainda que, embora não haja um único *cut off* para PCR, os adolescentes incluídos no estudo apresentaram um processo inflamatório subclínico associado à obesidade, independentemente do ponto de corte adotado.

Estudo realizado na Arábia Saudita buscou determinar se havia transmissão hereditária dos padrões de adiponectinas e a relação desses com os fenótipos relacionados à obesidade, o qual concluiu que o IMC foi influenciado por cinco hormônios (leptina, insulina, adiponectina, PAI-1 e PCR), com as variáveis evidenciando herança familiar significativa, exceto a PCR. Dessa forma, a PCR é um marcador sensível de risco metabólico, presente em indivíduos com excesso de peso, contudo seu nível elevado não teve relação com herança paterna ou materna¹⁰. Nenhum outro manuscrito avaliou a hereditariedade dos fenótipos relacionados a obesidade, entretanto cinco deles também concluíram influência do IMC pelos hormônios^{3,8,16,17,18}.

Valores elevados da PCR também estiveram associados a circunferência abdominal aumentada e níveis elevados de enzima hepáticas⁸. Vários estudos demonstraram que a concentração de PCR em adultos está associada positivamente com valores de circunferência da cintura²⁴. Embora a relação entre PCR e vários fatores de risco cardiovascular seja amplamente documentada na população adulta, recentemente Denney-Wilson et al.²⁵ descreveram que a obesidade e valores elevados de CA, em adolescentes, apresentaram associação com a PCR.

Junqueira, Filho Romeu e Junqueira²⁶ afirmam que níveis elevados de PCR

associam-se ao acúmulo de tecido adiposo visceral e aos componentes da síndrome metabólica. Esses dados sugerem que existe um possível papel do tecido adiposo visceral na gênese da aterosclerose. Portanto, obesidade, síndrome metabólica e aterosclerose são intimamente relacionadas e podem ser determinantes de uma resposta aumentada da inflamação vascular.

Outros estudos realizados com crianças e adolescentes observaram que o acúmulo de gordura na região abdominal e a hiperinsulinemia tem se associado com um perfil trombogênico e inflamatório. Concentrações aumentadas de fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de trombose nestes. Níveis elevados de certos marcadores inflamatórios como a IL-6, o TNF e a PCR também estão associados à obesidade abdominal²⁷.

Hipertrigliceridemia, alteração nos níveis de PCR, estado pré-diabético e esteatose hepática podem desempenhar um papel no desenvolvimento da SM e diabetes tipo 2. Esta relação pode envolver elevação dos níveis de enzimas hepáticas como o ALT²⁸, considerado em dois dos artigos revisados^{3,15}, como fatores presentes nos indivíduos com maior risco cardiometabólico. Estudo brasileiro realizado na Bahia, concluiu que a relação entre altos níveis de PCR e ALT com ácido úrico, SM e aterosclerose coronariana subclínica encontrada, enfatizam o potencial uso destes marcadores combinados como método de rastreamento para identificar crianças com risco para doenças cardiovasculares¹⁵.

Apesar de não ter sido relatado nos manuscritos avaliados, Cleland et al.²⁹ demonstraram que níveis mais altos de PCR apresentam relação inversa com a síntese de óxido nítrico, que é um dos responsáveis pela disfunção endotelial, evento muito precoce no processo aterogênico, associado a inflamação. Tem-se considerado como origem da disfunção endotelial a ação de citocinas, o efeito lesivo de lipoproteínas oxidadas, o tabagismo e o estresse psicossocial crônico.

O uso quase exclusivo do delineamento transversal traz algumas limitações. As alterações metabólicas e antropométricas que compõem a síndrome são mutáveis, principalmente no período da puberdade, podendo haver mudanças na classificação de um mesmo indivíduo em curto espaço de tempo³⁰.

A demonstração de que as doenças cardiovasculares podem ter sua origem na infância e adolescência leva à necessidade de que esses fatores de risco sejam amplamente investigados nesse período, com o objetivo de planejar intervenções cada

vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbidade e mortalidade.

CONCLUSÕES

A maioria dos estudos avaliados sugeriu existir relação entre o PCR, a SM e os fatores de risco cardiovasculares, contudo, ainda se observou que a elevação dos níveis da PCR não correspondeu ao aparecimento de alterações metabólicas, exceto naqueles com maior grau de obesidade. Desta forma, o excesso de peso, a SM e aterosclerose parecem estar diretamente ligados ao aumento da resposta vascular inflamatória.

Considerando esses achados e a demonstração de que as doenças cardiovasculares podem ter sua origem na infância e adolescência, é necessário que esses fatores de risco sejam investigados nesse período, de forma a contribuir com intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas, reduzindo a morbidade e mortalidade, além disso são necessários para elucidação destas questões novos estudos, especialmente na população de crianças e adolescentes.

REFERÊNCIAS

1. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 2008;152: 201-6.
2. Moraes ACF, et al. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública* 2009; 25 (6): 1195-1202.
3. Huang RC. Synergy between adiposity, insulin resistance, metabolic risk factors and inflammation in adolescents. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 695-701.
4. Greenfield JR, Campbell LV. Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: 'cause or effect'? *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 195-211.
5. 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.
6. Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3–16 years. *Am J Prev Med* 2010; 39: 314–20.
7. Yeh ET. High-sensitivity c-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clinical Cardiology* 2005; 28: 408-12.

8. Mauras N, et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1060-8.
9. Ridker PM, Willerson JT. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(2):2-10
10. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS. et al. Parent-Offspring Transmission of Adipocytokine Levels and Their Associations with Metabolic Traits. *PLoS ONE* 2011 6(4): e18182
11. Silva IT, Sanches LB, Mello APQ, Damasceno NRT. Impacto da Proteína-C Reativa no Risco Cardiovascular de Adolescentes. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (5): 585-91
12. Soriano-Guillen'n L, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *European J Endocrinol* 2008; 159: R1-R4.
13. Yoshinaga M; Koji S; Yuji T, Akihiro W, Jun H, Hirofumi T. et al. Adipokines and the Prediction of the Accumulation of Cardiovascular Risk Factors or the Presence of Metabolic Syndrome in Elementary School Children *Circ J* 2008; 72: 1874– 1878
14. Lin YL, Kuo HK, Lai LP. et al. Inverse Correlation Between Heart Rate Recovery and Metabolic Risks in Healthy Children and Adolescents. *Diabetes Care* 31:1015–1020, 2008
15. Oliveira C, Oliveira AM, Almeida MS, Silva AM, Adan L, Ladeia AM.. Alanine Aminotransferase and High Sensitivity C-Reactive Protein: Correlates of Cardiovascular Risk Factors in Youth. *J Pediatr* 2008;152:337-42
16. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis* 2006; 189: 401-7.
17. Retnakaran R, Ziman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006;148:176-82
18. Martos R, Valle M, Morales R. et al. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; 55: 72–77
19. Invitti C, Maffei C, Gilardini L. et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity* (2006) 30, 627–633

20. Campbell P, Blake GJ. C-reactive protein and hypertension. In: Ridker PM, Rifai N, eds. C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. St Laurent, Canada: MediEdition; 2006:141–152.
21. Correia LCL, Esteves JP. Proteína C-reativa e prognóstico em síndromes coronarianas agudas: revisão sistemática e metanálise. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97 (1):76-85
22. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001; 17 (11-12): 953-66
23. Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Korean Med Sci* 2007; 22 (2): 192-7.
24. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, McDade TW, Sorensen MV, Aleksee VP, et al. Anthropometric correlates of C-reactive protein among indigenous siberians. *J Physiol Anthropol* 2007; 26 (2): 241-6.
25. Denney-Wilson E, Hardy LL, Dobbins T, Okely AD, Baur LA. Body mass index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162 (6): 566-73.
26. Junqueira ASM, Filho Romêo LJM, Junqueira CLC. Avaliação do grau de inflamação Vascular em Pacientes com Síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93 (3): 360-6.
27. Oliveira CL, Mello MT, Cintra I P, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev. Nutr.* 2004; 17 (2): 237-245
28. Burget TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4287-94.
29. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, et al. Endothelial Dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clinical Science* 2000; 98: 531-5
30. Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes brasileiros: revisão sistemática. *Cad Saúde Colet* 2010; 18 (4): 469-76.

5.2. Artigo 2 - Proteína C-Reativa e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso

C-Reactive Protein and cardiometabolic risk factors in overweight children and adolescents

Anajás da Silva Cardoso – Responsável pela correspondência. End.: Rua Treze de Maio, 221 – APT 001, Centro. Campina Grande – PB. Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Danielle Franklin de Carvalho – End.: Rua Quinze de Novembro, 189 – Palmeira. Campina Grande – PB. Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Carla Campos Muniz Medeiros – End.: Rua Agamenon Magalhães, 230 – APT 1302, Alto Branco. Campina Grande – PB. Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

Fontes Financiadora: Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Paraíba (FAPESQ) – Auxílio financeiro.

Resumo:

Objetivo: Verificar a relação existente entre a Proteína C-reativa ultrasensível (PCR us) e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Métodos:** Estudo transversal, realizado no Centro de Obesidade Infantil no período de abril/2009 a abril/2010, envolvendo 185 crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos com excesso de peso. Foram comparadas as medidas de PCR us de acordo com faixa etária, estado nutricional, sexo, raça, fatores de risco cardiometabólicos (circunferência abdominal, perfil lipídico e glicemia de jejum alterada, pressão arterial elevada e presença de resistência insulínica) através do teste do qui-quadrado e da análise de variância. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS, adotando-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** O HDL alterado foi o fator de risco cardiometabólico mais frequente; houve uma associação significativa entre os valores da PCR us alterado com obesidade acentuada ($p=0,005$), CA elevada ($p=0,000$), hipertrigliceridemia ($p=0,037$) e resistência insulínica ($p=0,002$), bem como com valores significativamente mais elevados do IMC, CA, insulina e HOMA-RI. Foi observado correlação da PCR us com a maioria dos fatores de risco cardiometabólicos, exceto com pressão arterial diastólica, colesterol total e LDL-c. **Conclusões:** Observou-se uma alta prevalência da PCR us alterada e uma associação significativa com obesidade acentuada, CA e resistência insulínica.

Palavras-Chave: Proteína C-Reativa; Fatores de risco; Doenças Cardiovasculares; Obesidade.

Abstract

Objective: To investigate the relationship between C-Reactive Protein (CRP) and cardiometabolic risk factors in overweight children and adolescents. **Methods:** Cross-sectional study in Center Childhood Obesity in the period from April/2009 to April/2010, involving 185 overweight children and adolescents aged 2 to 18 years. We compared measures of ultrasensitive PCR-according to age, nutritional status, sex, race, cardiometabolic risk factors [waist circumference (WC), lipid profile and impaired fasting glucose, blood pressure and presence of insulin resistance] through the test chi-square and analysis of variance. All analyzes were performed with SPSS version 17.0 program, adopting a significance level of 5%. **Results:** Altered HDL was cardiometabolic risk factor more frequent, and there was a significant association between CRP levels changed with severe obesity ($p = 0.005$), WC high ($p = 0.000$), hypertriglyceridemia ($p = 0.037$) and insulin resistance ($p = 0.002$) as well as significantly higher values of BMI, WC, insulin and HOMA-IR. We observed a significant correlation of CRP with most cardiometabolic risk factors, except for diastolic blood pressure, total cholesterol and LDL-c. **Conclusions:** We observed a high prevalence of CRP changed and a significant association of CRP with severe obesity, insulin resistance and WC.

Key-Words: C-Reactive Protein; Risk Factors; Cardiovascular disease; Obesity.

INTRODUÇÃO

A transição nutricional ocasionada, especialmente, pelo aumento no consumo de alimentos com alto teor calórico e a diminuição da prática de exercícios físicos indica o aumento da prevalência da obesidade e sobrepeso na população, especialmente em crianças e adolescentes ^{1,2} com o aparecimento de complicações cada vez mais precoces, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, apneia obstrutiva do sono e alguns tipos de câncer. Devido a seus efeitos negativos sobre estrutura e função cardiovascular, a obesidade também tem um impacto importante sobre as doenças cardiovasculares (DCV), como na aterosclerose ³

Antes considerado mero depósito de gordura, o tecido adiposo é visto atualmente como órgão endócrino e parácrino ativo, produtor de diversas citocinas inflamatórias. Nas últimas duas décadas, o crescente desenvolvimento no campo da biologia vascular tem esclarecido que as lesões ateroscleróticas são de fato uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas e dinâmicas, essencialmente inflamatórias por natureza ⁴.

A importância do reconhecimento da obesidade como um estado inflamatório se deve à possibilidade de a inflamação ser um dos elos entre a obesidade e a resistência à insulina, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença cardiovascular ⁵

A Proteína C Reativa (PCR) é um polímero não glicosilado, composta por cinco subunidades idênticas. É produzida pelo fígado a fim de combater a invasão de antígenos. Sua síntese pelo fígado é desencadeada pela liberação de alguns tipos de citocinas por células inflamatórias, principalmente a interleucina 6 (IL-6) ⁶

Ha mais de 60 anos se tem conhecimento da ligação da PCR a lipoproteínas plasmáticas, mas a primeira sugestão de uma possível ligação a aterosclerose veio com a

observação de que a proteína se liga seletivamente a lipoproteína de baixa densidade (LDL)⁷ A partir de então, vários estudos vem demonstrando a relação entre os níveis de PCR e a morbimortalidade associada as DCVs⁸

Especula-se ainda que a PCR possa ter significativos efeitos pró-inflamatórios e que, ao se ligar a moléculas expostas nas células (resultantes de infecção, inflamação, isquemia e outras patologias) e desencadear a ativação do complemento, ela possa exacerbar o dano tecidual⁹. A PCR elevada pode refletir maior formação de placas ateroscleróticas, maior tendência a ruptura da placa e trombose².

Tendo por base a forte relação entre parâmetros antropométricos, perfil lipídico, PCR e risco cardiovascular amplamente descrita na população adulta, o presente estudo objetiva verificar a relação existente entre a PCR e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso.

MÉTODOS

Estudo transversal realizado no Centro de Obesidade Infantil (COI) no período de abril/2009 a abril/2010. O COI é o serviço de referência em obesidade do município de Campina Grande/PB formado por equipe multiprofissional, composta por endocrinologistas, nutricionistas, psicóloga, enfermeira, farmacêuticos, assistente social e preparador físico e realiza atendimento a crianças e adolescentes com excesso de peso encaminhados pelas Unidades Básica de Saúde.

A amostra por conveniência foi composta por indivíduos entre 2 e 18 anos com sobrepeso/obesidade, sendo excluídos aqueles que, no momento da coleta de dados, fossem portadores de alguma doença crônica como hipertensão e diabetes ou que

estivessem em uso de medicação que interferisse no metabolismo glicídico ou lipídico, como corticóides.

Neste período foram avaliados 200 indivíduos. Destes, dois foram excluídos por estarem em uso de corticoíde, dois foram considerados como perda por não comparecimento a coleta sanguínea. Para fins de análise estatísticas 11 foram excluídos por apresentarem PCR maior ou igual a 10 mg/dl, totalizando uma amostra final de 185 crianças e adolescentes.

Foi aplicado um questionário, que abordava questões socioeconômicas, história pessoal e familiar; aferidas as medidas antropométricas e realizados exames laboratoriais.

Os dados antropométricos (peso, estatura e circunferência abdominal) foram verificados em duplicata, sendo considerado o valor médio das duas aferições. Para obtenção do peso utilizou-se uma balança digital tipo plataforma da marca Welmy[®] com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. A altura foi aferida através de um estadiômetro da marca Tonelli[®] com precisão de 0,1 cm e a circunferência abdominal (CA) com fita métrica inelástica da marca Cardiomed[®], com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal. Durante a aferição, o indivíduo encontrava-se com roupas leves e foram seguidos os procedimentos preconizados pela OMS¹⁰.

Para a classificação do estado nutricional, calculou-se o índice de massa corpórea (IMC) conforme as recomendações do Centers of Disease Control and Prevention, e foram utilizadas as seguintes categorias: sobrepeso ($85 \leq \text{IMC} < 95$), obesidade (percentil $95 \leq \text{IMC} < 97$) e obesidade acentuada ($\text{IMC} \geq$ percentil 97)¹¹.

A pressão arterial foi aferida em três momentos com intervalos de repouso de aproximadamente 2 minutos, de acordo com o método estabelecido nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial¹², com esfigmomanômetro de mercúrio da marca Tycos ®, usando-se manguitos de tamanhos adequados. A média das duas últimas medidas foi considerada como as pressões sistólica e diastólica.

A coleta sanguínea foi realizada após 12 horas de jejum, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba (LAC/UEPB). O Colesterol total (CT), HDL-c, triglicerídeos (TG) e glicemia foram avaliados através do método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems ® 310), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Labtest®. Para o cálculo do LDL-c foi utilizada a fórmula de *Friedewald*: $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$, válida para valores de TG menores que 400mg/dL. Foram considerados como valores de referência os adotados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência¹³.

A determinação da PCR-us e da insulina foi realizada por quimioluminescência em um laboratório terceirizado com selo de qualidade, sendo esta última mensurada em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®). Valores maiores ou iguais a 10 mg/L foram excluídas por sugerirem processo infeccioso ou inflamatório agudo¹⁴.

Como critério para diagnóstico da resistência insulínica, foi utilizado o índice HOMA-IR, descrito por Matthews et al¹⁵ e validado por diversos autores para estudos epidemiológicos, que é o produto da insulina de jejum ($\mu UI/mL$) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5^{16,17}. Como ponto de corte, utilizou-se $HOMA-IR \geq 2,5$ ¹⁸.

Foram considerados como fatores de risco cardiometabólicos: CA \geq percentil 90, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos¹⁹; PA sistólica e/ou diastólica \geq percentil 90; CT \geq 170mg/dL, LDL-c \geq 130mg/dL, TG \geq 130mg/dL e HDL-c $<$ 45mg/dL; glicemia de jejum \geq 100mg/dL; HOMA-IR \geq 2,5 e PCR $>$ 3 mg/L.

A amostra foi descrita através de frequência absoluta e relativa das variáveis. A avaliação da associação entre o risco cardiovascular pelo PCR com as variáveis clínicas (sexo, raça, escolaridade materna, faixa etária) e os fatores de risco cardiovascular foi realizada através do teste do qui-quadrado. A comparação da média do PCR de acordo com a presença dos fatores de risco cardiovascular foi verificada através da análise de variância. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EUA), e foi considerado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Das 185 crianças e adolescentes acompanhados, a maioria era do sexo feminino, se enquadrava na faixa etária adolescente e apresentavam renda igual ou inferior a 2 salários mínimos. Quanto ao estado nutricional, observou-se a predominância de obesidade acentuada (Tabela 1).

Verificou-se que o HDL foi o fator de risco cardiometabólico mais frequente (81,6%), seguido da CA alterada (79,5%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição da amostra de crianças e adolescentes com excesso de peso, segundo variáveis sociodemográficas, de saúde, nutricionais e bioquímicas. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.

Variáveis	n=185	%
Sexo		
Masculino	60	32,4
Feminino	125	67,6
Faixa etária		
2-5 anos	13	7,0
6-9 anos	56	30,3
10-18 anos	116	62,7
Estado nutricional		
Sobrepeso ($85 \geq \text{IMC} < 95$)	30	16,2
Obesidade ($\text{IMC} \geq 95$)	34	18,4

Obesidade Acentuada (IMC \geq 97)	121	65,4
Cor		
Branca	67	36,2
Não-Branca	118	63,8
Renda		
\leq 2 Salários mínimos	101	59,4
$>$ 2 Salários mínimos	69	40,6
Glicemia (mg/dL)		
\geq 100	3	1,6
$<$ 100	182	98,4
CT (mg/dL)		
\geq 170	75	41,0
$<$ 170	108	59,0
LDL (mg/dL)		
\geq 130	28	15,3
$<$ 130	155	84,7
HDL (mg/dL)		
$<$ 45	151	81,6
\geq 45	34	18,4
TG (mg/dL)		
\geq 130	72	38,9
$<$ 130	113	61,1
PCR (mg/L)		
$>$ 3	58	31,4
\leq 3	127	68,6
CA (cm)		
Elevada	147	79,5
Normal	38	20,5
PAS (mmHg)		
\geq P90	70	37,8
$<$ P90	115	62,2
PAD (mmHg)		
\geq P90	119	64,3
$<$ P90	66	35,7
Resistência à Insulina		
Presente	78	42,6
Ausente	105	57,4
Fatores de risco cardiometabólicos		
0	3	1,6
1	19	10,4
2	67	36,8
3	91	50,0
4	2	1,1

Na tabela 2 foi observada uma associação significativa entre os valores da PCR, quando maior ou igual a 3 mg/dL, com obesidade ($p=0,005$), CA elevada ($p=0,000$), hipertrigliceridemia ($p=0,037$) e resistência insulínica ($p=0,002$).

Tabela 2 – Proteína C-Reativa em crianças e adolescentes com excesso de peso, segundo variáveis antropométricas e metabólicas. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.

Variáveis	PCR				P
	Elevada		Normal		
	n	%	n	%	
Sexo					0,784
Masculino	18	30,0	42	70,0	
Feminino	40	32,0	85	68,0	
Faixa Etária					0,388
Infância	19	27,5	50	72,5	
Adolescência	39	33,6	77	66,4	
Cor					0,187
Branca	17	25,4	50	74,6	
Não-Branca	41	34,7	77	65,3	
Estado Nutricional					0,005
IMC \geq P95	55	35,5	100	64,5	
IMC $<$ P95	3	10,0	27	90,0	
Escolaridade Materna					0,861
Ensino fundamental	27	32,1	57	67,9	
Ensino médio/superior	30	30,9	67	69,1	
Renda					0,869
\leq 2 salários	31	30,7	70	69,3	
$>$ 2 salários	22	31,9	47	68,1	
CA					0,000
Elevada	56	38,1	91	61,9	
Normal	2	5,3	36	94,7	
PAS					0,099
PAS \geq P90	27	38,6	43	61,4	
PAS $<$ P90	31	27,0	84	73,0	
PAD					0,919
PAD \geq P90	37	31,1	82	68,9	
PAD $<$ P90	21	38,1	45	68,2	
TG					0,037
Elevado	29	40,3	43	59,7	
Normal	29	25,7	84	74,3	
HDL-c					0,277
Reduzido	50	33,1	101	66,9	
Normal	8	23,5	26	76,5	

LDL-c					0,571
Elevado	10	35,7	18.....	64,3	
Normal	47	30,3	108.....	69,7	
CT					0,659
Elevado	22	29,3	53.....	70,7	
Normal	35.....	32,4	73.....	67,6	
Glicemia					
Elevada	1	33,3	2	66,7	
Normal	57	31,3	125	68,7	
Resistência à Insulina					0,002
Presente	34	43,6	44	56,4	
Ausente	23	21,9	82	78,1	

Na análise de variância, para comparação das médias das variáveis antropométricas e metabólicas, verificou-se valores significativamente mais elevados do IMC ($p=0,000$), CA ($p=0,001$), TG ($p=0,008$), PAS ($p=0,009$), insulina ($p=0,005$), HOMA-RI ($p=0,005$) e mais baixo de HDL ($p=0,008$) naqueles com PCR elevada (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores médios e desvio padrão da PCR de acordo com as variáveis clínicas e fatores de risco cardiometabólicos em 185 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2008-2010.

Variáveis	PCR		P
	Alterada	Normal	
	Média (DP)	Média (DP)	
Idade (anos)	11,48 (3,48)	11,09 (3,78)	0,508
CA (cm)	90,48 (12,71)	83,61 (12,24)	0,001
IMC (Kg/m²)	29,38 (4,85)	26,25 (4,02)	0,000
TG (mg/dL)	149,88 (78,69)	121,53 (60,27)	0,008
PAS (mmHg)	111,04 (11,02)	106,24 (11,73)	0,009
PAD (mmHg)	72,94 (9,39)	72,02 (9,80)	0,551
Glicemia(mg/dL)	82,10 (8,27)	80,85 (7,42)	0,306
Insulina (mg/dL)	14,88 (9,53)	11,14 (7,69)	0,005
HOMA-RI	3,04 (1,98)	2,26 (1,58)	0,005
CT	163,49 (39,76)	164,06 (35,70)	0,923

LDL-c	97,22 (30,45)	100,40 (29,81)	0,505
HDL-c	35,83 (7,41)	39,30 (8,52)	0,008

DISCUSSÃO

A ligação entre obesidade e inflamação tem se derivado da constatação de que citocinas pró-inflamatórias são frequentes na obesidade⁵. Com o aumento progressivo dos adipócitos, o fornecimento de sangue para essas células pode ser reduzida com consequente hipóxia. A hipóxia parece para ser a causa de necrose e infiltração de macrófagos no tecido adiposo levando consequentemente a uma superprodução de fatores pró-inflamatórias. Isto resulta em uma inflamação localizada no tecido adiposo que se propaga para uma inflamação sistêmica²⁰.

No presente estudo, observou-se uma elevada prevalência de PCR alterada. Estudo realizado por Brasil et al²¹ com 131 crianças e adolescentes eutróficas e obesas, encontrou no grupo obeso uma prevalência semelhante (37%), entretanto o ponto de corte utilizado foi de 2 mg/dL. Já Simões 2008 avaliando 77 crianças e adolescentes portadores de diabetes tipo 1, encontrou a PCR maior ou igual a 3 mg/dL em 18,8% dos avaliados. Estudos experimentais demonstraram que a PCR pode ser encontrada nas paredes arteriais afetadas pela aterosclerose, mas não nas paredes de veias saudáveis²³.

No presente estudo, verificou-se que o colesterol HDL foi o fator de risco cardiometabólico mais presente. Considerando os baixos valores de HDL-C obtidos, independentemente do estado nutricional e, previamente, descritos por outros autores²⁴,² se questiona se esse seria o ponto de corte ideal para essa população ou se o conjunto desses resultados indica um grave problema de saúde pública.

O presente estudo evidenciou também, uma associação significativa entre os

valores alterados da PCR com a obesidade acentuada, CA e resistência insulínica.

No *Cardiovascular Health Study* (CHS) a PCR foi também positivamente correlacionada com o IMC ²⁵. Indicando que, embora não haja um único *cut off* para PCR, as crianças e adolescentes incluídos no estudo apresentaram um processo inflamatório subclínico associado à obesidade ²⁵

A obesidade é um potente fator de risco para doença cardiovascular e metabólica a nível da população. Ao nível individual, no entanto, as correlações entre o índice de massa corporal e doença cardiovascular nem sempre são simples, devido, em parte, às diferenças entre os depósitos de tecido adiposo e em parte à taxa global de disfunção dos adipócitos, vascularização do tecido, e grau local de inflamação ²³.

O tecido adiposo abdominal tem sido considerado preditor de elevadas concentrações PCR-us devido à significativa expressão desta proteína nos depósitos de gordura abdominal, visceral e subcutâneo. Embora a relação entre PCR e vários fatores de risco cardiometabólicos seja amplamente documentada na população adulta, recentemente Denney-Wilson et al. ²⁶ descreveram que a obesidade e valores elevados de CA, em adolescentes, apresentaram associação com a PCR.

O papel da gordura visceral na fisiopatologia da RI e no contexto dos fatores de risco cardiometabólico se comprova em modelos animais submetidos à remoção cirúrgica do omento, os quais apresentam remissão de todos os fatores de risco. Também em pacientes obesos grau III submetidos a gastroplastia associada à remoção do omento maior houve, em 12 meses, melhora do perfil metabólico mais acentuada que aquela dos pacientes que realizaram apenas gastroplastia. ²⁵

Nesse sentido, outros estudos realizados com crianças e adolescentes observaram que o acúmulo de gordura na região abdominal e a hiperinsulinemia se associam com um perfil trombogênico e inflamatório. Estudo realizado por Cameron et

al²⁷, utilizando dados de três coortes, revelou que a circunferência da cintura abdominal pode prever a deflagração de quatro a cinco outros fatores de risco cardiometabólico, indicando que a obesidade visceral desempenha papel central no desenvolvimento da síndrome metabólica e parece preceder o aparecimento de outros fatores de risco.

Tem sido sugerida, a ocorrência de maior risco cardiovascular a partir da obesidade (identificada por meio do IMC ou pela circunferência da cintura), seguida da inflamação subclínica (definida pela PCR), a dislipidemia e resistência à insulina. Estudo caso-controle com crianças e adolescentes constatou que indivíduos obesos com RI tem 10 vezes maiores concentrações de PCR do que os indivíduos controle².

Devido à perda da capacidade inibitória da insulina, ocorre uma contínua migração de ácidos graxos ao fígado, sendo liberados em abundância da massa de tecido adiposo estimulando maior produção de glicose e triglicerídeos no fígado e forte estímulo para síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), havendo aumento da neoglicogênese hepática e consequente hiperinsulinemia compensatória, com posterior resistência a insulina. Com isso, a lipase lipoprotéica reduz sua atividade e favorece um catabolismo mais lento dessas lipoproteínas e de quilomícrons, reduzindo o colesterol das HDL e enriquecendo estas de triglicérides. Além disso, ocorre aumento da LDL, uma vez que as grandes VLDL sofrem hidrólise de triglicérides no fígado e são convertidas em partículas mais densas e aterogênicas de LDL²⁰.

Estudo realizado com 209 crianças chilenas afirma que a PCR é capaz de prever a presença de maior número de componentes cardiometabólicos permitindo uma evolução mais rápida da aterosclerose na vida adulta²⁸

As crianças e adolescentes deste estudo apresentaram uma média total de PCR de 2,6 mg/dl. Na análise de variância, observou-se que as médias do IMC, CA, insulina e HOMA foram significativamente superiores naqueles que apresentaram PCR alterada.

Os valores significativamente mais elevados de IMC (obesidade acentuada), durante a infância e adolescência e o aumento da inflamação pode promover a ativação de mecanismos relacionados com a iniciação do processo aterosclerótico²⁶

Estudo realizado por Serrano et al²⁹ também observou médias superiores de insulina e HOMA entre adolescentes com excesso de peso, apesar de não ter encontrado correlação significativa com nenhuma das variáveis avaliadas (peso, estatura, IMC, percentual de gordura, circunferência de cintura, circunferência de quadril e relação cintura-quadril).

Na análise de correlação observou-se que, além do IMC, CA, HDL e HOMA o triglicérido também surge como um fator associado a elevada concentração da PCR.

O aumento na quantidade de tecido adiposo está diretamente ligado a hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Alguns estudos indicam que o excesso de peso é o fator de risco mais fortemente associado à dislipidemia e isto se deve a múltiplas causas metabólicas: resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia, aumento da proteína transferidora de ésteres de colesterol secretada pelos adipócitos, entre outros³⁰

A relação entre as concentrações de triglicérido e PCR também foram observadas por Simões et al²². Segundo o autor esta associação sugere que um perfil lipídico desfavorável leva ao aumento da atividade inflamatória.

Embora seja bem estabelecido que o excesso de peso, prospectivamente, leva a uma inflamação crônica, também é plausível que a inflamação pode preceder o excesso de peso. Dada a natureza transversal do presente estudo, não houve como determinar a direção da associação entre marcadores inflamatórios com o excesso de peso.

Sabe-se ainda, que o conceito da “somatória dos componentes cardiometabólicos” são mais importantes do ponto de vista preditivo que a definição

absoluta “presença-ausência” da síndrome metabólica²⁸

Poucos estudos apresentam uma relação precisa entre obesidade e marcadores inflamatórios, principalmente na faixa etária aqui avaliada. Portanto, este estudo visa contribuir na detecção de fatores associados a alterações cardiometabólicas, permitindo a identificação e intervenção precoces e a consequente redução das taxas de morbimortalidade por doenças cardiovasculares e metabólicas.

Considerando esses achados e a demonstração de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência, é necessário que a PCR seja utilizada no *screening* para avaliação do risco cardiometabólicos, de forma a contribuir com intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Rodrigues AN. et al. Cardiovascular risk factors, their associations and presence of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2009; 85(1): 55-60.
2. Gobel RJ, Jensen SM, Frokiare H, Molgaard C, Michaelsen KF. Obesity, inflammation and metabolic syndrome in Danish adolescents. *Acta Pædiatrica* 2012 101:192-200.
3. Lavie CJ, Milani R V, Ventura H O. Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *JACC* 2009; 53 (21): 1925–32.
4. Gomes et al Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(2):273-279
5. Borges et al, Impacto da Perda de Peso nas Adipocitocinas, na Proteína C-Reativa e na Sensibilidade à Insulina em Mulheres Hipertensas com Obesidade Central *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(6):409-14.
6. Weiss et al. O papel da Proteína C Reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes. *Revista da AMRIGS* 2007; 51 (2): 128-31
7. Miller M., Zhan M., Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005;165(18):2063-8.
8. Pai JK. *et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004;351:2599-610.
9. Pepys M.; Hirschfield G. C-Reactive Protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003, 111:1805-12.
10. World Health Organization – WHO. Physical Status: the study and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series n. 854. Geneva: WHO, 1995
11. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistic in with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Acesso em: 23 Ago 2012.
12. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). 2006.
13. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 1-36

14. 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
15. Matthews, DR. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28:412-419.
16. Vasques AC, Rosado LE, Cássia G, Alfenas R, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol e Metabol* 2008;52:32-9
17. Huang TT, Johnson MS, Goran MI. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care* 2002;25:1203-10
18. Madeira IR et al. 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 e Metab*. Dez 2008; 9:52.
19. International Diabetes Federation (IDF). Worldwide Definition of Metabolic Syndrome. Disponível em: www.idf.org/home/index.cfm?node=1429. Acesso em: 24 Jul 2012.
20. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2008;37(3):753–768
21. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr* 2007; 83(5):477-480.
22. Simões AFR, Níveis séricos de Proteína C Reativa e Perfil Lipídico numa população de crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1 [Dissertação]. Porto: Universidade do Porto, 2008.
23. Silva IT, Sanches LB, Mello APQ, Damasceno NRT. Impacto da proteína-C reativa no risco cardiovascular de adolescentes. *Arq Bras Cardiol [Internet]* 2010. [cited 2012 Jul 10];94(5):[585-91]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000500003&script=sci_arttext
24. Siervo M, Ruggiero D, Sorice R, Nutile T, Aversano M, Iafusco M, Vetrano F, Wells JC, Stephan BC, Ciullo M. Body mass index is directly associated with biomarkers of angiogenesis and inflammation in children and adolescents. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):262-6.

25. Emanuela F, Grazia M, De Robertis M, Luconi MP, Furlani G, Boscaro M. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 476380
26. Denney-Wilson E, Hardy LL, Dobbins T, Okely AD, Baur LA. Body mass index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet] 2008. [cited 2012 Jul 10]; 162(6): [566-73]. Available from: <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/162/6/566.pdf>
27. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Soderberg S, Alberti KG, et al. Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab Study and Mauritius. *Obesity* (Silver Spring) 2008
28. Arnaiz P, Pino F, Marín A, Barja S, Aglony M, Cassis B, Navarrete C, Acevedo M. Association between a cardiovascular risk score and early markers of atherosclerotic disease in Chilean children. *Rev Med Chil.* 2010 Oct;138(10):1226-31.
29. Serrano Hiara Miguel Stanciola, Carvalho Gisele Queiroz, Pereira Patrícia Feliciano, Peluzio Maria do Carmo Gouveia, Franceschini Sylvia do Carmo Castro, Priore Silvia Eloiza. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. *Arq. Bras. Cardiol.* [serial on the Internet]. 2010 Oct [cited 2012 June 26] ; 95(4): 464-472. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001400008&lng=en.
30. Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. *Paediatr Child Health* 2009;14 (3):177-82

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Na amostra estudada dois terços apresentavam obesidade acentuada e um terço PCR us elevada. Dentre os fatores de risco cardiometabólicos avaliados os baixos níveis de HDL-c e a adiposidade central foram os mais frequentes e a maioria tinham pelo menos dois fatores associados.

A PCR us apresentou associação com diversos fatores de risco cardiometabólicos (CA, PAS, IMC, HDL, TG e HOMA-RI), demonstrando ser um fator relevante a ser considerado no *screening* para avaliação do risco cardiometabólico.

A prevenção da obesidade desde a infância pode evitar que o estado metabólico/inflamatório desfavorável persista ao longo dos anos, trazendo graves consequências na vida adulta.

Pesquisas longitudinais são necessárias para um melhor entendimento do papel do PCR us como marcador na infância de eventos cardiovasculares futuros a fim de que este possa ser utilizado na saúde pública para identificação e intervenção mais precoce de indivíduos com maior risco cardiovascular, reduzindo desta forma a morbimortalidade por doenças cardiovasculares.

7. REFERÊNCIAS

7.REFERÊNCIAS

1. Bassanesi SL, Azambuja MI, Achutti A. Mortalidade Precoce por Doenças Cardiovasculares e Desigualdades Sociais em Porto Alegre: da Evidência à Ação. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(6): 403-12
2. Santos MG et al . Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq. Bras. Cardiol* 2008; São Paulo, 90 (4): 301-08
3. Lessa I, Araújo MJ, Magalhães L, Almeida Filho N de, Aquino E, Costa MCR. Simultaneidade de fatores de risco cardiovascular modificáveis na população adulta de Salvador (BA), Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16(2): 131-137
4. Gottlieb MG, Cruz IBM, Schwanke CHA, Bodanese LC. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. *Scientia Medica* 2010; 20 (3): 243-49
5. Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*. 2004;109:433-8
6. Castro LCV, Franceschini SCC, Priore SE, Pelúzio MCG. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. *Rev Nutr*. 2004; 17 (3): 369-77
7. Oliveira CL, Fisberg M. Obesidade na Infância e Adolescência – Uma Verdadeira Epidemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(2):107-108
8. Rodrigues AN. et al. Cardiovascular risk factors, their associations and presence of metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2009; 85(1): 55-60.
9. Lavie CJ, Milani R V, Ventura H O. Obesity and Cardiovascular Disease: Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *JACC* 2009; 53 (21): 1925–32.
10. Silva MAM et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. *Arq. Bras. Cardiol* 2005; 84 (5): 2573-81
11. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab* 2005; 5(1): 70-5
12. Weiss et al. O papel da Proteína C Reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes. *Revista da AMRIGS* 2007; 51 (2): 128-131
13. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediatrics*. 2001;107(1): E13
14. Silva IT, Sanches LB, Mello APQ, Damasceno NRT. Impacto da Proteína-C Reativa no Risco Cardiovascular de Adolescentes. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (5): 585-91
15. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, Bell R, Field AE, Fortmann SP, Franklin BA, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive

promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance. A scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the Expert Panel on Population and Prevention Science). *Circulation* 2008; 118:428-64

16. Block RC, Dozier AM, Hazel-Fernandez L, Guido JJ, Pearson TA. An epidemiologic transition of cardiovascular disease risk in Carriacou and Petite Martinique, Grenada: the Grenada Heart Project, 2005-2007. *Prev Chronic Dis* 2012;9:1101-67.
17. Emanuela F, Grazia M, De Robertis M, Luconi MP, Furlani G, Boscaro M. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab.* 2012; 2012: 476380.
18. Coelho AM. Estratificação do risco cardiovascular em doentes hipertensos de uma lista de utentes. *Rev Port Clin Geral* 2006; 22: 41-8.
19. Ngoc NQ, Pham ST, Loi D D, Nguyen VL, Stig W, Weinehall L et al. Cardiovascular Disease Risk Factor Patterns and Their Implications for Intervention Strategies in Vietnam. *Int J Hypertens.* 2012; 2012: 560397.
20. Barakat H, Barakat H, Baaj M.. CVD and obesity in transitional Syria: a perspective from the Middle East. *Vasc Health Risk Manag.* 2012; 8: 145–150
21. Piegas LS et al. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *American Heart Journal* 2003; 146 (2): 331-338.
22. PORTUGAL, Risco Cardiovascular Global. Ministério da Saúde: Direção Geral da Saúde: 2007
23. Silva PAVS. Risco Cardiovascular dos Adolescentes do Concelho de Matosinhos. Dissertação de mestrado em Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. Universidade do Porto. 2008.
24. Barker SG, Talbot A, Cottam S, Baskerville PA and Martin JF. - Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig. *Arterioscler Thromb* 1997; 13:70-7.
25. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis.* 2007; 191: 98-106
26. Lao XQ, Zhang YH, Wong MCS, Xu YJ et al. The prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in adults in southern China. *BMC Public Health.* 2012; 12: 64.
27. WHO. Integrated management of cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization julho, 2002.

28. Barata RB. Condições de saúde da população brasileira. In: GIOVANELLA, L. et al. Políticas e sistema de saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008: 167-213.
29. Juonala M. Cardiovascular risk factors and their associations with markers of subclinical atherosclerosis in young adults. Turku 2005
30. Garcia MMO et al . Influência da aterosclerose subclínica na função diastólica em indivíduos sem doença cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol 2010; 95(4).
31. Gomes et al Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascul arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 273-279
32. Santos BT, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. Arq Bras cardiol. 2003; 80 (4): 452-6.
33. Romaldini CC. et al . Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. J. Pediatr. (Rio J) 2004; 80(2)
34. Borges RBK. IgA autoantibody to beta2-glycoprotein I and metabolic syndrome [dissertação na internet]. Porto Alegre; 2009 [capturado em 2009 Out 15]. Disponível http://tede.pucrs.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=222
35. Raitakari O, Juonala M, Kahonen M. Cardiovascular risk factors in childhood as predictors of carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA. 2003;290, 2277–2283,
36. Li S.; Chen W.; Srinivasan SR. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. JAMA 2003; 290:2271–2276.
37. Raitakari OT, Ronnema T, Jarvisalo MJ. Endothelial function in healthy 11-year-old children after dietary intervention with onset in infancy: the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for children (STRIP). Circulation 2005; 112: 3786–3794.
38. 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
39. Lau D, Dhillon B, Yan H, Szmitko P, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Heart Circ Physiol. 2005; 288: 2031-41
40. Barros AJD, Victora CG, Santos IS, Matijasevich A, Araújo CL, Barros FC. Infant malnutrition and obesity in three population-based birth cohort studies in Southern Brazil: trends and differences. *Cad Saude Publica* 2008; 24(Supl. 3):S417-S426.
41. Strufaldi MWL; Silva, EMK; Puccini RF. Sobrepeso e obesidade em escolares pré-púberes: associação com baixo peso ao nascer e antecedentes familiares para doença

cardiovascular. Embu região metropolitana de São Paulo, 2006. Ciênc. saúde coletiva 2011;16 (11).

42. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. Brasil, 2010.

43. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Bereson GS. Relation of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2001; 108 (3): 712-8.

44. Fonseca FL, Brandão AA, Pozzan R, Campana EMG, Pizz OL, Magalhães MEC, et al. Overweight and cardiovascular risk in youth. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94 (2): 193-201.

45. Lavrador MSF, Abbes PT, Escrivão MAMS, Taddei JAAC. Riscos cardiovasculares em adolescentes com diferentes graus de obesidade. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2011 Mar [cited 2012 May 04] ; 96(3): 205-211.

46. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197-209

47. Chiu FH, Chuang CH, Li CW, Weng YM et al. The association of leptin and C-reactive protein with the cardiovascular risk factors and metabolic syndrome score in Taiwanese adults

48. Mauras N, et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (3): 1060-8.

49. Valle M et al. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and high concentration of leptina are present in very young obese children and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2005; 31(1):55-62.

50. Danesh J.; Whincup P.; Walker M.; Lennon L.; Thomson A.; Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321:199–204

51. Ikeda U; Ito T; Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2001; 24:701–704.

52. Pegoraro M. Análise da concentração de proteína-C reativa em crianças pré-púberes ativas e sedentárias Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Educação Física. Defesa: Curitiba, 2008

53. Mortensen R. F. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res*. 2001; 24:163–176.

54. Mosca, L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347: 1615–1617.

55. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, et al. Endothelial Dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clinical Science* 2000; 98: 531-5.
56. Gagliardi, a.r.t. Obesidade central, bases hormonais e moleculares da síndrome metabólica. *Rev Soc Cardiol.* vol 14(4), 557-66,2004
57. Borges SC et al, Impacto da Perda de Peso nas Adipocitocinas, na Proteína C-Reativa e na Sensibilidade à Insulina em Mulheres Hipertensas com Obesidade Central *Arq Bras Cardiol* 2007; 89(6) : 409-414
58. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2008;37(3):753–768
59. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005; 165 (18): 2063-8.
60. Nissen, S. E. *et al.* Statin Therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 29-38.
61. Pepys M.; Hirschfield G. C-Reactive Protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-12.
62. Wang T. J. *et al.* Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1662-7
63. Pearson T. A. *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 (3): 499-511.
64. Yudkin JS. Resistência a insulina e a síndrome metabólica – ou as armadilhas da epidemiologia. *Diabetologia.* 2007;50(8):1576-86.
65. Barbalho SM, Mclellan KCP, Lerario AC. A síndrome metabólica e sua relação com a resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese. *Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição.* *Nutrire* [periódico online], 2007 [capturado 2007 Out 18];32(1):65. Disponível em: www.sban.com.br/educacao/nutrire/32-1/nut32-1_7.htm
66. Quadros FF, Ribeiro JL. Exercício Físico: Prevenção da Síndrome Metabólica. *Rev Bras de Ed Física, Esporte, Lazer e Dança* 2008;3(3):102-15.
67. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(4):370-7
68. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55.

69. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56.
70. Ribeiro Filho FF; Zanella MT. Síndrome metabólica e diabetes Tipo 2. In: Nobre F, Serrano Jr, CV. *Tratado de cardiologia.* Barueri/SP: Manole; 2005. p. 341-53
71. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:813-23.
72. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):537-49
73. 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;99:15-26.
74. Oliveira, C.L. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr.* 2004; 17 (2): 237-45.
75. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):537-49.
76. Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;63:135-42
77. Costa MC et al. Fatores associados ao baixo risco cardiometabólico em mulheres obesas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54/1
78. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Soderberg S, Alberti KG, et al. Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the Aus Diab Study and Mauritius. *Obesity (Silver Spring)* 2008
79. Lin LY, Kuo HK, Li HY, Hwang JJ, Lin JW. Confirming a biological pathway in the metabolic syndrome-insight from the NHANES 1999-2002. *Obesity (Silver Spring).* 2008.
80. Franco R. Marcadores inflamatórios e infecciosos em pacientes com síndrome metabólica. dissertação de mestrado. Porto Alegre 2010.
81. Costa LAD, Arora P, García-Bailo B, Karmali M, El-Sohemy A, Badawi A. The association between obesity, cardiometabolic disease biomarkers, and innate immunity-related inflammation in Canadian adults. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012:5.
82. Ridker PM et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events. An 8-years follow-up 14.719 initially healthy American woman. *Circulation* 2003;107:391-97

83. Amini F. Metabolic syndrome, insulin resistance and oxidative stress: adding insights to improve cardiovascular prevention. *Journal of Hypertension*. 2009; 27:1352-54.
84. Silva RC, Miranda WL; Chacra AR; Dib AS. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 716-18
85. Buff CG. et al. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev. paul. Pediatr* 2007; 25(3): 221-26
86. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>. Acesso 23 de maio 2011.
87. International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em:<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>. Acesso em 23 de maio de 2011
88. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421
89. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 1-36
90. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Arq Bras Cardiol*. ISSN-1809-4260 . 2010 : 13, Volume 13, Número 1
91. Lande MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger P, Fernandez I D. Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and C-Reactive Protein Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2008;122 (6);1252-1257
92. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position statement). *Diabetes Care* 2004; 27:5-10.
93. Matthews DR et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-19
94. World Health Organization: The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland 2002.

95. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical series report 854. Geneva: WHO; 1995
96. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.
97. Madeira IR et al. 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 Metab* Dez 2008;52(9).
98. Huang TT, Johnson MS, Goran MI. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care* 2002;25:1203-10
99. Vasques AC, Rosado LE, Cássia G, Alfenas R, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol e Metabol* 2008;52:32-9

APÊNDICES

APÊNDICE A -Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: “Prevalência de fatores de risco cardiometabólico entre crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso”.

O motivo que nos leva a estudar este problema a síndrome metabólica é a repercussão que esta doença pode levar a saúde futura das crianças e dos adolescentes. A Síndrome Metabólica é a associação de obesidade com alteração na glicemia, triglicérides alto ou colesterol HDL (fração protetora) baixo e hipertensão arterial. Os indivíduos portadores desta síndrome têm uma probabilidade maior de desenvolver doença cardiovascular e diabetes tipo 2, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes. **Justificativa:** Esta afecção ocorre cada vez mais na infância, principalmente naquelas com excesso de massa corporal ou seja gordura. A detecção precoce, seguida pela mudança no estilo de vida e hábito alimentar, é importante para evitar a progressão da SM, proteger a saúde futura das crianças e dos adolescentes. **Objetivo:** Nossa pesquisa tem como objetivo: Verificar a prevalência de Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos, com diagnóstico prévio de sobrepeso e obesidade, atendidos pelos serviços de saúde pública e privada de Campina Grande-PB. **Procedimentos:** os pacientes com diagnóstico de obesidade ou sobrepeso obtido através da relação peso dividido pela altura ao quadrado, serão submetidos inicialmente a entrevista onde será pesquisados os antecedentes familiares de fatores de risco para SM, posteriormente será realizada avaliação antropométrica: peso e estatura, aferição de pressão arterial e medida da circunferência abdominal. Posteriormente, os pacientes serão submetidos a coleta de sangue (5ml) em jejum para a análise bioquímica de glicemia de jejum, insulinemia de jejum, colesterol total, HDL-c e LDL-c, e triglicérides e a realização da bioimpedância. Os exames serão realizados no laboratório de análises clínicas (LAC) da UEPB e a insulina em um laboratório terceirizado. Existe apenas um desconforto mínimo na coleta de sangue o que justifica pela importância da detecção precoce das alterações metabólicas. Uma vez detectado alguma alteração em seus exames o paciente continuará sendo acompanhado e tratado em serviço especializado com a própria pesquisadora.

A criança ou adolescentes e seus responsáveis serão esclarecidos(as) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. O paciente será livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perdas de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, complementares e da pesquisa serão enviados para o responsável pela criança ou adolescentes e permanecerão confidenciais. Seu nome ou material que indique a sua participação não será liberado sem sua permissão. A criança ou o adolescente não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivado no NEPE (Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas) da Universidade Estadual da Paraíba.

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE

Eu, _____
 _____ fui informada(o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora Dra Carla Campos Muniz Medeiros certificou que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que os exames laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicédeos, insulinemia de jejum) e a bioimpedância serão absorvidos pelo o orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar Dra Carla Campos Muniz Medeiros no telefone : 083-3315-3415. Declaro que concordo participar desse estudo. Recebi uma cópia deste consentimento livre esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Nome _____ do
 responsável: _____

Assinatura _____ do
 responsável _____

Nome _____ do
 pesquisador: _____

Assinatura _____ do _____ pesquisador:-

Data

Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Pesquisa Epidemiológica da UEPB

Dra Carla Campos Muniz Medeiros

CRM 4792

APÊNDICE B- Questionário aplicado às crianças e adolescentes



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

CENTRO DE OBESIDADE INFANTIL

Determinantes de Risco para Doenças Cardiovasculares em crianças e adolescentes

obesos ou com sobrepeso

Nº QUEST:

DENTREV:

1. DADOS PESSOAIS DA CRIANÇA/ADOLESCENTE		
Nome:		
Data de Nascimento (DN):	Idade (IDCRI):	Sexo: () M () F
Rua:		Nº:
Bairro:	Cep:	
Cidade / UF:		
Telefone residencial:	Celular:	
Escola (ESCOLA): (1) Pública (2) Privada Ano em curso	Faixa etária: (1) Pré-escolar (2) Escolar (3) Adolescente	
2. Raça / cor (CORCRI):(1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena (9) NS/NR		
3. CDC- Diagnóstico (CDC): (1) Sobrepeso (2) Obesidade Percentil: _____		
4. Nome do responsável (nome da pessoa que está acompanhando a criança / adolescente no momento da entrevista) (RESP):		
5. Grau de parentesco do responsável com a criança (PARENTE): (1) Mãe (2) Pai (3) Avô/Avó (6) Outro _____		
Nome do pai (PAI):		
Nome da mãe (MAE):		
Idade do pai (IDPAI):	Idade da mãe (IDMAE):	

Peso do pai (PPAI):	Peso da mãe (PMAE):		
Estatura do pai (EPAI):	Estatura da mãe (EMA):		
IMC do pai (IMCPAI):	IMC da mãe (IMCMAE):		
Escolaridade do pai (ESCPAI):	Escolaridade da mãe (ESCMAE):		
Quantas pessoas moram na casa (NMORA)?	Renda mensal da família (RENDA): R\$ _____ Cont.		
DADOS CLÍNICOS DA CRIANÇA / ADOLESCENTE			
Peso ao nascimento (PNASC) _____ Kg			
Diagnóstico Pós-natal (DIAGPN): (1) PIG (2) AIG (3) GIG			
Idade Gestacional (IDGEST): _____ semanas (1) Prematuro (2) A Termo (3) Pós-termo (9) NS/NR			
A criança / adolescente mamou no seio (MAMOU)? (1) Sim (2) Não (9) NS/NR			
Se mamou, por quanto tempo (TEMPOMAMOU)? Amamentação exclusiva: _____ meses Amamentação associada: _____ meses (9) NS/NR			
Com que idade a criança / adolescente começou a ganhar peso? _____			
Motivo do ganho de peso: _____ (9) NS/NR			
Percebe algum sintoma associado ao ganho de peso? (1) Sim (2) Não (9) NS/NR			
Quais dos sintomas relacionados abaixo associados ao ganho de peso? (1) Fadiga (2) Cefaléia (3) Dor no peito (4) Falta de ar (5) Dor nas costas (6) Outro: _____			
A criança / adolescente faz uso de algum medicamento? (1) Sim (2) Não Se sim, qual? _____			
A criança ou adolescente sente-se incomodado com o excesso de peso? (1) Sim (2) Não			
Antecedentes familiares (considerar parentes de 1º grau):	Quem?	Idade	Valor
() Obesidade			
() Diabetes tipo 2			
() IAM			
() AVC			
() HAS			
() Síndrome Metabólica			
() Hipercolesterolemia			
() Hipertrigliceridemia			

A criança apresenta: (1) Diabetes (2) Alteração Renal (3) Alteração Hepática (4) Doença que prejudique na locomoção (5) Em uso de medicação (corticóide) Qual? _____ (6) Síndrome Genética (7) Outro problema Qual? _____
Cont.
CARACTERÍSTICAS E HÁBITOS MATERNOS
Ocupação:
Quantos dias por semana você trabalha fora de casa?
Quem cuida da criança enquanto você trabalha?
Fuma? (1) Sim, fumo (2) Não, nunca fumei (3) Fumava, mas parei
Se parou de fumar, há quanto tempo?
Se fuma, costuma fumar todos os dias?
Nos dias em que fuma, quantos cigarros costuma fumar?
Bebe? (1) Não, nunca (2) Já bebi, mas parei (3) Sim, sempre (4) Sim, às vezes
Se parou de beber, há quanto tempo?
Se bebe, relatar a frequência: Nº de vezes por semana: _____ Nº de vezes por dia: _____
Intercorrências no período gestacional: (1) Hipertensão (2) Diabetes gestacional (3) Tabagismo (4) Elitismo (6) Outros: _____ (9) NS/NR
Qual o tipo de parto? (1) Vaginal (2) Cesário
Quantos quilos você pesava antes da gravidez? _____ E depois? _____
A mãe sente-se incomodada com o excesso de peso da criança/adolescente? (1) Sim (2) Não
HÁBITOS ALIMENTARES
Número de refeições por dia: _____
Quais? _____
Prefere almoçar ou fazer um lanche?
Durante o intervalo escolar, qual o tipo de lanche de sua escolha? (1) Não lancha (2) Fruta, suco ou iogurte (3) Sopa, arroz de leite e macarronada (4) Biscoito, salgadinho e refrigerante
Quais os alimentos consumidos diariamente / semanalmente / mensalmente?

<input type="checkbox"/> Carne vermelha		<input type="checkbox"/> Pão	<input type="checkbox"/> Mingau
<input type="checkbox"/> Carne branca		<input type="checkbox"/> Bolos e doces	<input type="checkbox"/> Papa
<input type="checkbox"/> Peixe		<input type="checkbox"/> Macarrão	<input type="checkbox"/> Biscoito
<input type="checkbox"/> Ovos		<input type="checkbox"/> Feijão	<input type="checkbox"/> Refrigerante
<input type="checkbox"/> Leite e derivados		<input type="checkbox"/> Arroz	<input type="checkbox"/> Sucos naturais
<input type="checkbox"/> Vegetais em geral		<input type="checkbox"/> Batata	<input type="checkbox"/> Café
<input type="checkbox"/> Frutas em geral		<input type="checkbox"/> Frituras	Cont.

ATIVIDADE FÍSICA

Transporte para a escola: (1) a pé (2) carro
(3) ônibus (4) bicicleta

Tempo total gasto: _____ min/dia

Atividade física na escola (dias/semana): (1) nenhum (2) 1 a 2 (3) 3 ou mais min/dia: ____

Atividade física extra-curricular (dias/semana): (1) nenhum (2) 1 a 2 (3) 3 ou mais
min/dia: _____ Qual?

Televisão: min/dia: _____

Computador:
min/dia: _____

Videogame: min/dia: _____

Quando não está na escola, a criança e o adolescente passa a maior parte do seu tempo:

(1) lendo; em frente à TV, vídeo-game ou computador;

(2) com jogos ou brincadeiras ativas como pique-esconde, amarelinha, soltar pipa, jogar bola na rua, etc;

(3) com atividade programadas com 2 a 3 vezes por semana como natação, vôlei, karatê, etc.

ANTROPOMETRIA

Peso 1:

Peso 2:

Percentil Peso:

Estatura 1:

Estatura 2:

Percentil Estatura:

Circunf. Abdominal 1:

Circunf. Abdominal
2:

IMC:

PAS 1:

PAD 1:

PAS
PAD 2:

2:

PAS 3:

PAD 3:

Média PA:

Percentil PAS:

Percentil PAD:

Presença de acantose nigra: (1) Sim (2) Não
Local

Menarca: (1) Sim (2) Não
Idade: _____

Desenvolvimento Puberal: _____

EXAMES LABORATORIAIS

Data	CT	HDL	LDL	VLDL	TG	GLI
	TGO	TGP	Ac. Úrico	Creatinina	Uréia	Ferro
	Hb	IBC	Insulina	Leptina	PCR	Gama GT

DISLIPIDEMIA:	(1) TIPO I	(2) TIPO II	(3) TIPO III	(4) TIPO IV	
Síndrome Metabólica: (1) Sim (2) Não		Componentes alterados:			
		Cont.			
FATORES DE RISCO CDV					
<input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial		<input type="checkbox"/> Dislipidemia		<input type="checkbox"/> Hiperglicemia	
<input type="checkbox"/> Hereditariedade		<input type="checkbox"/> Sedentarismo		<input type="checkbox"/> Resistência à insulina	
<input type="checkbox"/> Obesidade Abdominal					

34

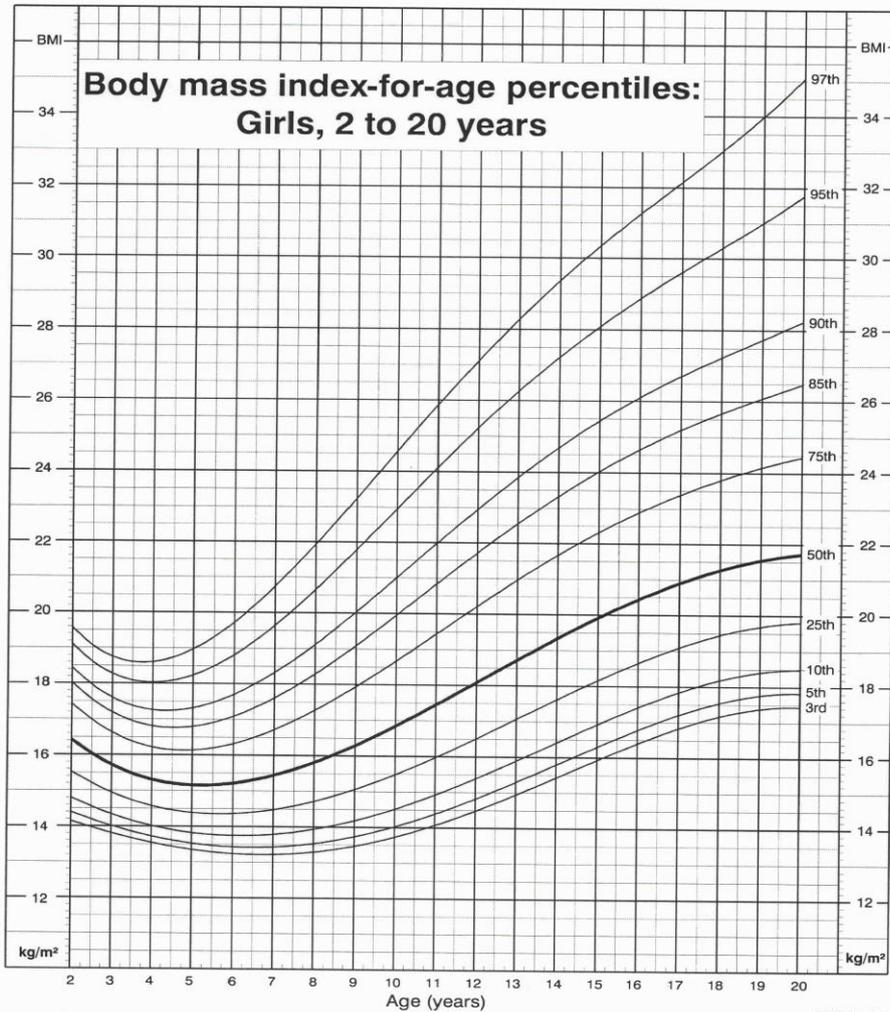
Diagnóstico: _____

Crítica - Nome: _____

Data: _____

ANEXO A – Curva de Crescimento CDC para o sexo feminino, faixa etária 2 a 20 anos

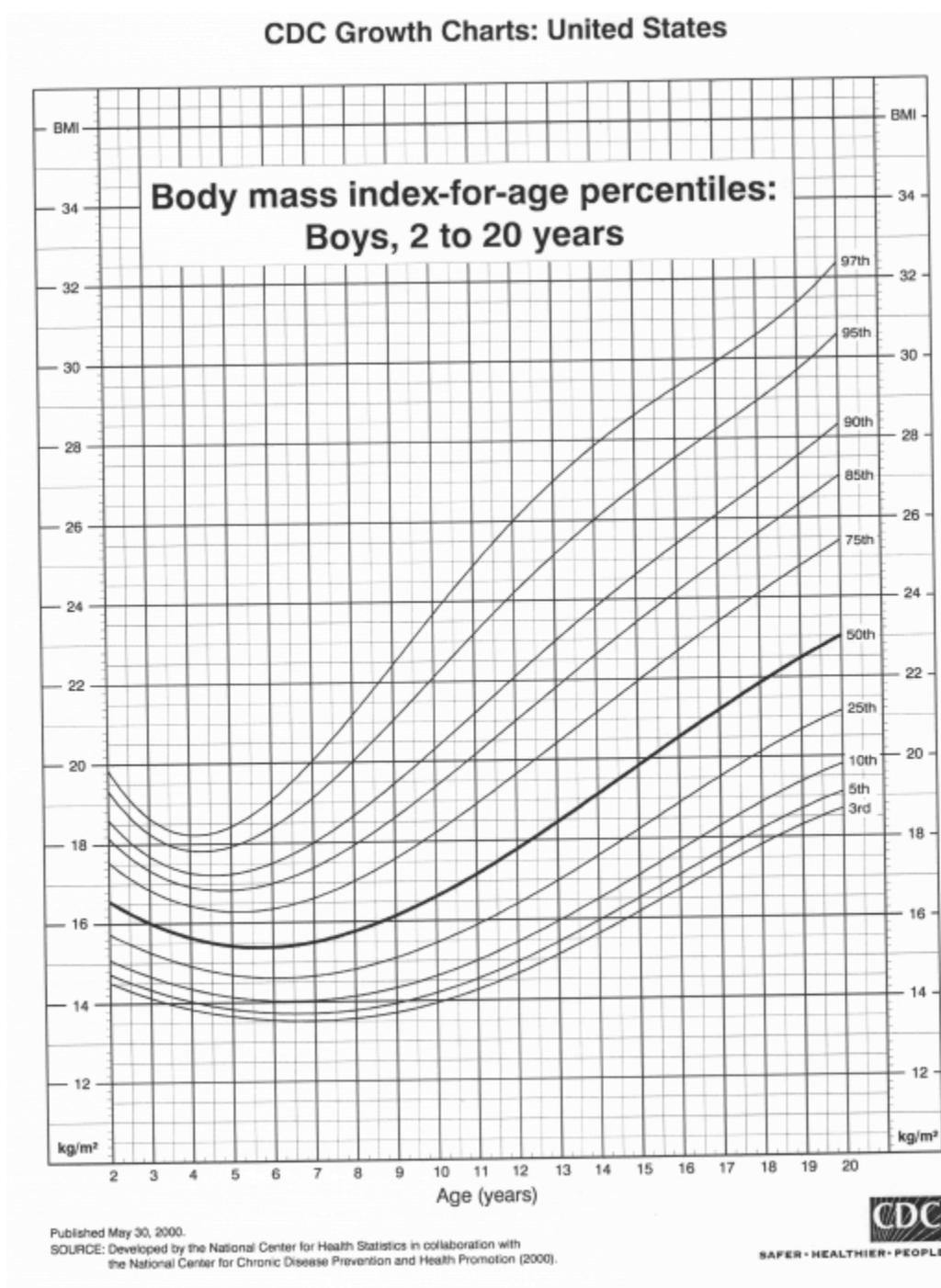
CDC Growth Charts: United States



Published May 30, 2000.
SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).



ANEXO B - Curva de Crescimento CDC para o sexo masculino, faixa etária 2 a 20 anos



ANEXO C – Protocolo de aceite do comitê de ética

Andamento do projeto - CAAE - 0040.0.133.000-08				
Título do Projeto de Pesquisa				
PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS E COM SOBREPESO.				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	24/03/2008 14:51:01	09/11/2009 09:52:21		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
3 - Protocolo Aprovado no CEP	09/11/2009 09:52:20	Folha de Rosto	0040.0.133.000-08	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	17/03/2008 12:08:32	Folha de Rosto	FR181812	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	24/03/2008 14:51:02	Folha de Rosto	0040.0.133.000-08	CEP
Voltar				

ANEXO D – Artigo 1 publicado na Revista de Enfermagem da UFPE

Outlook - jajas-cardoso@h x Entrada (994) - anajascard x Cardoso x RBSMI - Sistema de Gestã x

www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/2696/pdf_1160

ISSN: 1981-8963 DOI: 10.5205/revol.2570-20440-1-LE.0609201229

Cardoso AS, Vieira CENK, Amorim SD de et al. C-reactive protein, metabolic syndrome and...



Journal of Nursing
Revista de Enfermagem
UFPE On Line

ISSN: 1981-8963

LITERATURE SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE

C-REACTIVE PROTEIN, METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS: A SYSTEMATIC REVIEW

PROTEÍNA C-REATIVA, SÍNDROME METABÓLICA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PROTEÍNA C-REACTIVA, SÍNDROME METABOLICO AND FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Anajás da Silva Cardoso¹, Caroline Evelin Nascimento Kluczynik Vieira², Suellen Dantas de Amorim³, Carla Campos Muniz Medeiros⁴

ABSTRACT

Objective: to assess the relationship of C-reactive protein (CRP), metabolic syndrome (MS) and cardiovascular risk factors in overweight children and adolescents. **Method:** this is a systematic review, conducted in the **Publisher Medline (PubMed)** database, **Virtual Health Library (VHL)** through the base **Scientific Electronic Library Online (SciELO)** and the **very Scielo** and **Scopus**, through the descriptors: "C-reactive protein" and "metabolic syndrome X" and "cardiovascular diseases" in journals published between January 2006 and June 2011. We evaluated the studies emphasized the association between CRP and metabolic syndrome with cardiovascular disease were excluded or revisions that addressed medication or had a different focus of the goal. Proceeded with a critical reading of the manuscripts found by peers for inclusion in the study **Results:** the 11 selected studies evaluated individuals between 1 and 19 years, the most were conducted in Europe, the predominant design was cross. The most of the studies concerned to verify the relationship between inflammatory markers and development of MS or cardiovascular diseases, only one study looked if at whether the patterns of

JNUOL/REUOL
Vol. 6, No 9 (2012)

SUMÁRIO

Ferramentas de Leitura

C-reactive protein...

Cardoso, Kluczynik Vieira, de Amorim, Medeiros

Resumo
Política de Avaliação
Exibir biografia do autor
Como citar este documento
Exibir metadados
Documentos
Suplementares
Versão de Impressão
Look up terms
Enviar para outros
E-mail ao autor
Pesquisando Referências

ITENS RELACIONADOS

Author's work
Related studies
Multimedia
Book searches
Pay-per-view
Government health sites
Relevant portals
Databases
Online forums
Teaching files
Government policy
Media reports
Web search

PESQUISAR NESTA REVISTA

17:16
01/11/2012

ANEXO E – Artigo 2 encaminhado a Revista de Saúde-Materno Infantil de Pernambuco.

The screenshot shows a web browser window with the following details:

- Browser Tabs:** Outlook - jajas-cardoso@h..., Entrada (994) - anajascard..., IMIP | Apresentação, RBSMI - Sistema de Gestão.
- Address Bar:** www.beehiveweb.com.br/rbsmi/detalharartigo.aspx?modo=L&id=2810
- Page Header:** Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Languages: português | english | español. Contact: Fale conosco, Críticas ou dúvidas sobre este site?, enviar mensagem.
- User Profile:** anajascardoso@gmail.com, sair.
- Article Section:** DETALHES DO ARTIGO (2715). Ler artigo.
- Article Title:** Proteína C-Reativa e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso.
- Authors:** Anajás da Silva Cardoso, Danielle Franklin de Carvalho, Carla Campos Muniz Medeiros.
- English Title:** C-Reactive Protein and cardiometabolic risk factors in overweight children and adolescents.
- Resumo:** Objetivo: Verificar a relação existente entre a Proteína C-reativa (PCR) e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso. Métodos: Estudo transversal, realizado no centro de Obesidade Infantil no período de abril/2009 a abril/2010, envolvendo 185 crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos com excesso de peso. Foram comparadas as medidas de PCR-ultrasensível...
- Abstract:** Objective: To investigate the relationship between C-Reactive Protein (CRP) and cardiometabolic risk factors in overweight children and adolescents. Methods: Cross-sectional study in Central Childhood Obesity in the period from April/2009 to April/2010, involving 185 overweight children and adolescents aged 2 to 18 years. We compared measures of ultrasensitive PCR-according to age, nutritional...
- Taskbar:** Windows taskbar with icons for Internet Explorer, Firefox, Chrome, and other applications. System tray shows PT, 17:10, and 01/11/2012.