

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças
e adolescentes**

Adriana Amorim de Farias Leal

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.

Orientador (a): Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões

Coorientador (a): Profa. Dra. Alessandra Teixeira

Campina Grande - PB

2013

Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes

Adriana Amorim de Farias Leal

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.

Orientador (a): Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões

Coorientador (a): Profa. Dra. Alessandra Teixeira

Campina Grande - PB

2013

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 DA UFCG

L435h Leal, Adriana Amorim de Farias.
Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes / Adriana Amorim de Farias Leal. – 2013.
89 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

"Orientação: Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões, Profa. Dra. Alessandra Teixeira Ramos".
Referências.

1. Doenças Cardiovasculares. 2. Homocisteína. 3. Crianças e Adolescentes - Obesidade. I. Simões, Mônica Oliveira da Silva. II. Ramos, Alessandra teixeira. III. Título.

CDU 616.1(043)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do candidato: Adriana Amorim de Farias Leal

Título da Dissertação: Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes

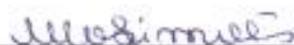
Orientador (a): Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões

Coorientador (a): Profa. Dra. Alessandra Teixeira

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.

Aprovada em: 28 / 02 / 2023

Banca Examinadora



Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões

Universidade Estadual da Paraíba



Profa. Dra. Carla Campos Muniz Medeiros

Universidade Estadual da Paraíba



Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

Universidade Federal de Sergipe

*Às minhas avós- anjos da guarda
celestes: Odacy e Maria de Lourdes;
Aos meus avôs-anjos da guarda
terrestres: Paulo e José; À Irmã Maria
José, responsável pelos primeiros
rabiscos.*

AGRADECIMENTOS

Um mantra bem antigo faz a seguinte alusão ao ato de agradecer: “Eu te agradeço, ó Deus, eu te agradeço, ó Deus. Todos que agradecem brilham como o sol, como o sol ao amanhecer”. Citando Samelly Xavier: “agradecer a Deus é pleonasmos religioso”. Todavia, a fim de me permitir o brilho do sol matutino e não cometer mais um pleonasmos agradeço, então, na segunda pessoa da Santíssima Trindade, a Jesus Cristo, mestre dos mestres, por ensinar que o verdadeiro mestre vive o que ensina, por meio da pedagogia do “Vinde e vede”.

E alguns mestres estão presentes em minha vida... Meus pais são mestres por excelência! Eu os amo muito, ainda que menos do que merecem, por terem abraçado o projeto de Deus para minha vida e, desde o ventre materno, enfrentando todas as dificuldades, prezaram por valores que não passam: educação, saúde, honestidade, humildade e amor ao próximo.

Aos seis anos de idade, ganhei o meu melhor presente de aniversário: o meu irmão, Arthur. Posso dizer que ele é meu fã número um. Sempre torce por mim, por minhas conquistas, e muitas vezes enxugou minhas lágrimas... Por isso, e por tudo o que ele significa para mim, eu o amo! Muito obrigada!

Santa Terezinha do Menino Jesus afirma em seu diário História de uma alma: “Deus não poderia me inspirar desejos irrealizáveis”. O meu maior sonho é ser professora e pesquisadora, pois além de se tratar de uma vocação, acredito que seja um caminho para levar saúde e bem-estar a quem precisa. Para tanto tive como espelho impecável as professoras-orientadoras: Alyne da Silva, Alessandra Teixeira, Mônica Simões e Carla Muniz. Cada uma me acolheu em sua vida de uma maneira bastante particular. Alyne foi a primeira incentivadora à pesquisa, transformando-se depois em uma amiga muito querida; Alessandra foi a primeira orientadora, confiando cegamente no meu amor pela pesquisa; Mônica foi uma mãe amorosa que, como qualquer mãe, soube, no momento certo, ensinar

e corrigir; Carla foi o maior exemplo de professora-pesquisadora, sendo sempre perseverante, não desistindo apesar das dificuldades.

Agradeço com igual carinho:

Ao Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Junior pela disponibilidade em participar da pré-banca e banca de minha dissertação e pela atenção despendida em relação às correções e sugestões oportunamente referidas em nosso trabalho.

À amiga Giovanna, por simplesmente existir, e existir em minha vida! Obrigada porque, ao longo de todo esse caminho acadêmico, você sempre acreditou em mim!

Aos amigos Rossana e Rômulo. Amigos extrinsecamente diferentes e intrinsecamente iguais. Mundos diferentes unidos pela mesma paixão: ser farmacêutico (a)!

Aos amigos-alunos Paulo e Felipe, pela alegria constante, ensinando-me a ser menos séria e a prezar pela tranquilidade!

Às colegas de mestrado Ástrid, Anajás, Nathalia, Waldeneide e Ana Carolina, pelo companheirismo em cada aula, pelo consolo quando algo parecia irrealizável, pelo apoio em cada apresentação pública e pelos sorrisos constantes.

Aos alunos de Iniciação Científica da UEPB que desempenharam atenciosamente sua função de pesquisadores: Gabriella, Mayara, Maísa, Neto, Débora e Nathaly.

Ao Grupo de Pesquisa sobre Obesidade Infantil, representado pela Dra. Carla Campos Muniz de Medeiros, pelo apoio multidisciplinar à pesquisa e pelo belíssimo trabalho de promoção da saúde às crianças e aos adolescentes com excesso de peso.

Ao Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida, especialmente ao Ambulatório de Endocrinologia e Obesidade Infantil e de Adultos, na pessoa de Zelma, por abrigar em seu interior a proposta do Centro de Obesidade Infantil e cumprir sua missão de gerar saúde materno-infantil.

Ao Programa de Incentivo à Pós-graduação e Pesquisa – PROPESQ/UEPB pelo apoio financeiro na fase de execução e coleta de dados da pesquisa e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de mestrado que me foi concedida.

Enfim, obrigada!

*“Sentir é melhor que
explicar”
(Samelly Xavier)*

RESUMO

Objetivo: Estudar a relação entre homocisteína (He) e demais fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. **Material e Métodos:** Artigo 1 - Foi realizada revisão sistemática da literatura, sendo rastreados estudos publicados entre 1997 e 2011 sobre He e risco cardiovascular na infância, nas bases de dados LILACS, IBECs, Science Direct, Medline e Cochrane. Artigo 2 – Foi realizado estudo transversal com crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, atendidos no Centro de Obesidade Infantil, no município de Campina Grande-PB, de julho de 2011 a maio de 2012. Verificou-se a associação entre He e demais fatores de risco cardiovascular pelo teste do qui-quadrado e a comparação das médias de He foi realizada por meio de análise de variância, utilizando-se significância de 5%. **Resultados:** Na revisão sistemática foram analisados 15 artigos que apontaram relação direta dos níveis plasmáticos de He com sexo masculino (dez estudos) e com aumento da idade (oito estudos), e relação inversa com os níveis sanguíneos das vitaminas B6, B12 e folato (dez estudos). No segundo artigo foram avaliados 165 crianças e adolescentes com média de idade de 12,5 (\pm 3,5) anos, dos quais 24,2% apresentaram níveis elevados de He. A média de He foi mais elevada (10,0 μ mol/L) nos pacientes que apresentaram resistência insulínica. **Conclusão:** Esta pesquisa reforça a importância do estudo dos fatores de risco cardiovascular emergentes, a exemplo da He, a fim de orientar medidas de prevenção e/ou tratamento da obesidade e das doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Homocisteína. Doenças Cardiovasculares. Criança. Adolescente. Obesidade.

ABSTRACT

Objective: Study the relationship between homocysteine (Hy) and cardiovascular risk factors in overweight or obese children and adolescents. **Material and Methods: Article 1** - Were performed a systematic review of literature, and screened studies published between 1997 and 2011 about Hy and cardiovascular risk in childhood, in the databases LILACS, IBECs, Science Direct, Medline and Cochrane. **Article 2** - Was developed a cross-sectional study was conducted with children and adolescents overweight or obese, seen at center Childhood Obesity, in Campina Grande-PB, from July 2011 to May 2012. The association between Hy and other cardiovascular risk factors were evaluated using the chi-square test and comparison of Hy means was conducted by analysis of variance, using a 5% of significance. **Results:** In the systematic review were analyzed 15 articles that pointed direct relation between plasma levels of Hy and males (ten studies) and with increasing age (eight studies), and an inverse relation with blood levels of B6, B12 and folate vitamins (ten studies). In the second article were evaluated 165 children and adolescents with a mean age of 12.5 (\pm 3.5) years, of which 24,2% had elevated levels of Hy. The Hy means was higher in patients with insulin resistance (10,0 μ mol/L). **Conclusions:** This research reinforces the importance of study emerging cardiovascular risk factors, such as the Hy, to guide prevention and / or treatment of obesity and cardiovascular diseases.

Key words: Homocysteine. Cardiovascular Diseases. Child. Adolescent. Obesity.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	OBESIDADE INFANTIL: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	16
1.2	DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SEUS FATORES DE RISCO.....	18
1.3	HOMOCISTEÍNA E ATROSCLEROSE.....	21
1.3.1	HOMOCISTEÍNA: UM MARCADOR ATROGÊNICO	21
1.3.2	HOMOCISTEÍNA E O PROCESSO ATROGÊNICO – ALGUMAS HIPÓTESES	23
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	OBJETIVO GERAL.....	26
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
3	MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1	ARTIGO 1	27
3.2	ARTIGO 2	28
3.2.1	TIPO DE PESQUISA E DELINEAMENTO DO ESTUDO	28
3.2.2	LOCAL DA PESQUISA.....	28
3.2.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	28
3.2.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	29
3.2.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO	29
3.2.6	TÉCNICAS E MÉTODOS DE COLETA	31
3.2.7	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	35
3.2.8	ASPECTOS ÉTICOS	35
4	RESULTADOS	37
4.1	PRIMEIRO ARTIGO	38
4.2	SEGUNDO ARTIGO	56
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICES.....	79
	APÊNDICE A: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	80
	APÊNDICE B: TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR.....	84
	APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	85
	ANEXOS	87

ANEXO I: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	88
ANEXO II: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1	89

LISTA DE QUADROS E TABELAS

		Página
Quadro I	Classificação do IMC para adultos, segundo a OMS (1995).	32
Quadro II	Valores de referência lipídica propostos para crianças e adolescentes, de acordo com a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (2005).	34
Artigo 1	Homocisteína: um fator de risco cardiovascular em crianças e adolescentes?	
Quadro 1	Características dos estudos rastreados de 1997 a 2011.	45
Artigo 2	Níveis de homocisteína e fatores de risco cardiovascular: estudo de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade	
Tabela 1	Distribuição percentual dos dados demográficos e socioeconômicos, de acordo com o sexo, das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), Campina Grande, 2011-2012.	62
Tabela 2	Distribuição percentual dos antecedentes familiares das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), em relação à presença, número e tipo de antecedente, Campina Grande, 2011-2012.	63
Tabela 3	Frequência e razão de chances com respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para os fatores de risco cardiovascular segundo os níveis plasmáticos de He das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), Campina Grande, 2011-2012.	64
Tabela 4	Valores médios, desvio padrão e intervalo de confiança de He de acordo com os demais fatores de risco cardiovascular das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), Campina Grande, 2011-2012.	65

LISTA DE FIGURAS

		Página
Artigo1	Homocisteína: um fator de risco cardiovascular em crianças e adolescentes?	
Figura 1	Fluxograma do processo de inclusão na revisão sistemática dos artigos rastreados de 1997 a 2011.	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

COI	Centro de Obesidade Infantil
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
He	Homocisteína
Hhe	Hiper-homocisteinemia
IMC	Índice de Massa Corpórea
ISEA	Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PROPESQ/UEPB	Programa de Incentivo à Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba

APRESENTAÇÃO

O Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) é composto por diversos grupos de pesquisa, dentre os quais se destaca o Grupo de Estudos em Doenças Metabólicas, coordenado pela Professora Dra. Carla Campos Muniz Medeiros, o qual no ano de 2008 criou o Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida (ISEA), no município de Campina Grande-PB, a fim de acompanhar, por meio de equipe multidisciplinar, crianças e adolescentes com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade, encaminhados a partir das Unidades Básicas de Saúde. O ISEA é uma maternidade pública municipal que desenvolve atividades de assistência e ensino e atende à comunidade do município e regiões próximas, desde o ano de 1951. O COI faz parte do Ambulatório de Endocrinologia e Obesidade Infantil e de Adultos do ISEA e é constituído por pesquisadores e equipe de profissionais, composta por médicos (pediatra e endocrinologista), farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos, enfermeiros, assistente social e preparador físico.

Nesse cenário, desenvolveu-se a dissertação *“Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso”*, realizada pela aluna Adriana Amorim de Farias Leal, graduada em Farmácia pela UEPB, sob orientação da Professora Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões e coorientação da Professora Dra. Alessandra Teixeira. É um estudo oriundo da pesquisa conduzida no COI intitulada *“Risco cardiovascular e para o diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes obesos com síndrome metabólica: um estudo longitudinal”*, aprovada e financiada pelo edital 2010/2012 do Programa de Incentivo à Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (PROPESQ/UEPB).

Este trabalho foi estruturado conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, de acordo com as seguintes seções: Introdução, Objetivos, Material e Métodos, Resultados, Considerações Finais, Referências, Apêndices e Anexo. A seção Resultados é composta por dois artigos científicos, sendo uma revisão sistemática da literatura e um estudo quantitativo.

1 INTRODUÇÃO

1.1 OBESIDADE INFANTIL: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A obesidade é considerada grave problema de saúde pública que acarreta aparecimento de alterações cardiovasculares e metabólicas em idades precoces, tais como dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alguns tipos de câncer (endometrial, mama pós-menopausa e colorretal) ⁽¹⁾. É uma doença crônica, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como excesso de gordura corporal, resultado de ingestão calórica maior que gasto energético ⁽²⁾.

Dessa forma é universal que a gordura corporal seja quantificada quando se avalia obesidade. Entretanto, como as técnicas acuradas de avaliação da composição corporal são sofisticadas e, em muitos casos, caras, pesquisadores e clínicos usam medidas mais simples para identificar a obesidade. Na prática clínica e em estudos populacionais é utilizado o valor do índice de massa corporal (IMC), calculado pela razão entre peso e estatura, também chamado de índice de Quételet em homenagem ao seu criador. No caso das crianças e adolescentes o valor do IMC é relacionado à idade e à estatura gerando um percentil, o qual determina o estado nutricional de sobrepeso ou obesidade, conforme orientações do *Centers of Disease Control and Prevention*. Ainda, a obesidade pode ser determinada pela distribuição da gordura corporal, a qual é avaliada pela medida do perímetro da cintura ³.

Apesar desses instrumentos de diagnóstico, vale salientar que a etiologia da obesidade não é de fácil identificação, pois a mesma é caracterizada como doença multifatorial, resultante de complexa interação entre aspectos culturais, ambientais, genéticos, socioeconômicos, biológicos e psicossociais ^(4,5). Pode, dessa forma, ser classificada em dois contextos: por determinação genética ou fatores endócrinos e metabólicos, ou então, influenciada por fatores externos, sejam esses de origem nutricional, comportamental ou ambiental. Acredita-se que os fatores externos são mais relevantes na incidência de obesidade do que os fatores genéticos ⁽¹⁾.

Dentre os fatores externos destacam-se os relacionados ao estilo de vida, os quais se vinculam ao conjunto de comportamentos e atitudes, ou seja, são expressões socioculturais de vida, traduzidas nos hábitos alimentares, no gasto energético do trabalho diário, nas atividades de lazer, entre outras ⁽⁵⁾. Nesse contexto, observam-se condições de vida não saudáveis, tais como: horas em frente à televisão, redução dos espaços de lazer, insegurança, as facilidades de locomoção, os avanços tecnológicos, mudanças alimentares (fast foods - comida barata e de pouca qualidade nutricional e repleta de gordura vêm seduzindo as crianças); essas condições influenciam e levam à inatividade física e ao sedentarismo, bem como criam uma geração acostumada com as facilidades do mínimo esforço, trazendo grandes consequências para a saúde e contribuindo para a obesidade no mundo ⁽⁶⁾.

Além dos aspectos relacionados ao novo estilo de vida e às práticas alimentares nocivas à saúde, é importante destacar os fatores psicológicos envolvidos na origem da obesidade. Embora não haja consenso sobre o grau de associação entre obesidade e sintomas psicológicos, é possível identificar algumas características comuns em crianças obesas, como angústia de separação, insegurança, baixa autoestima, características fóbicas, estresse, desânimo, apatia e ansiedade, além de dificuldades em adiar satisfações, de ter prazer nas relações sociais e de lidar com as frustrações e limites ⁽⁷⁾.

Epidemiologicamente a obesidade é considerada problema de saúde pública tanto nos países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos, apresentando-se como uma verdadeira epidemia mundial, incluindo a faixa etária infanto-juvenil. Com sua incidência crescente na infância, esse problema se torna preocupante, ainda mais quando se considera sua evolução e associação com os fatores de risco cardiovascular, visto que já foram observadas lesões arteriais nas paredes vasculares de crianças obesas aos três anos de idade. De acordo com dados da OMS esse agravo nutricional atinge possivelmente 10,0% da população adulta, e, em 2025, estima-se ocorrência de 300 milhões de indivíduos com obesidade ⁽⁸⁾.

No Brasil, a análise de cinco estudos de base populacional - Estudo Nacional sobre Despesas Familiares (1974-1975); Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (1989); Pesquisa sobre Padrões de Vida (1996-1997) ⁽⁹⁾; e a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), de 2002-2003 ⁽¹⁰⁾ e de 2008-2009 ⁽¹¹⁾, permitiu avaliar a magnitude dos agravos nutricionais mais relevantes na população, incluindo a emergência da obesidade, bem como verificar seus principais determinantes. De acordo com esses estudos, a prevalência da desnutrição em crianças e adultos declinou nas últimas décadas, enquanto o sobrepeso e a obesidade aumentaram na população brasileira ⁽⁸⁾.

Estudo comparativo entre a Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição e a POF de 2008-2009, em relação às crianças de cinco a nove anos de idade, observou que no Brasil ocorreu aumento significativo na incidência de sobrepeso e/ou obesidade infantil em pouco mais de 20,0% no período compreendido entre 1989 e 2008. Observou, ainda, crescimento de 4,1% de 1989 para 16,6% em 2008 nas crianças do sexo masculino e, no sexo feminino, de 2,4% para 11,8%, no mesmo período ⁽¹²⁾. Analisando-se isoladamente a POF de 2008-2009, realizada em parceria do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística com o Ministério da Saúde, a partir de dados de 188 mil brasileiros, observa-se que sobrepeso e obesidade têm aumentado rapidamente nos últimos anos, em todas as faixas etárias ⁽¹¹⁾.

Diante desse cenário epidemiológico, é preocupante a elevada prevalência de obesidade infantil. Os distúrbios relativos ao peso que incidem nessa idade são responsáveis por graves consequências para indivíduos e comunidades, isso porque a obesidade infantil está associada a alterações metabólicas (dislipidemias, intolerância a glicose, hiperinsulinemia e hipertensão arterial) transformando-se em causa importante de morbimortalidade para enfermidades cardiovasculares na vida adulta. Portanto, um ponto relevante quanto à verificação da prevalência da gordura corporal excessiva na infância refere-se à precocidade com que podem surgir efeitos danosos à saúde, sabidamente associados à obesidade, além das relações existentes entre obesidade infantil e seu prolongamento até a vida adulta. Especialmente, porque o tecido adiposo antes era considerado um depósito de triglicerídeos e ácidos graxos livres, ao passo que hoje é compreendido como importante órgão endócrino e parácrino, produtor de diversas substâncias pró-inflamatórias ⁽¹³⁾.

1.2 DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SEUS FATORES DE RISCO

As Doenças Crônicas não transmissíveis (DCNT) são um problema de saúde global e representam ameaça à saúde e ao desenvolvimento humano. Dentre as DCNT, as doenças cardiovasculares (DCV) foram e continuam a ser, apesar de sua diminuição, uma das principais causas de morte, gerando elevado custo com internações hospitalares no sistema de saúde nacional ⁽¹⁴⁾.

No Brasil, as DCV são responsáveis por cerca de 20,0% das mortes de mulheres e homens acima de 30 anos. Segundo o Ministério da Saúde, as doenças isquêmicas do coração foram responsáveis por 95.449 mortes e as doenças cerebrovasculares por 97.860 mortes. As causas cardiovasculares atribuíveis à aterosclerose foram responsáveis por 193.309 mortes, seguida pelas neoplasias (166.036), causas respiratórias (106.927), causas externas (77.503), doenças do aparelho digestivo (53.754) e doenças do aparelho geniturinário (21.527) ⁽¹⁵⁾.

Apesar dos desfechos cardiovasculares ocorrerem principalmente na idade adulta, evidências sugerem que os processos patológicos e os fatores de risco associados à DCV se desenvolvem durante a infância, antes mesmo que a maturação biológica tenha sido atingida ⁽¹⁶⁾. Nesse contexto, o grupo do *Bogalusa Heart Study* comprovou que crianças com sobrepeso possuem maior risco de serem adultos obesos, de desenvolverem hipertensão e de evoluírem com níveis de colesterol elevados. E que o padrão alimentar consiste em fator primordial no início de todo o evento ⁽¹⁷⁾.

No contexto das DCV é necessário relacionar alguns de seus fatores de risco, sejam eles tradicionais ou não, dentre os quais se encontram relatados na literatura: HAS, colesterol LDL (lipoproteína de alta densidade) elevado, colesterol HDL (lipoproteína de baixa densidade) baixo, DM2, sedentarismo, histórico familiar de DCV, dislipidemia e hiperhomocisteinemia ⁽¹⁷⁾.

Um dos principais fatores de risco cardiovascular estudados é a HAS que se configura como aumento dos níveis tensionais dos vasos sanguíneos, levando a alteração na pressão arterial, e vem sendo considerada um dos maiores desafios da saúde pública, apresentando elevada prevalência, sobretudo entre a população jovem. Fato preocupante, pois o aumento dos níveis pressóricos na infância e adolescência tende a permanecer por toda a vida e acarretar complicações precoces na fase adulta ⁽¹⁸⁾.

Em relação à HAS na população infantil, a doença parece seguir características semelhantes às dos adultos, tais como maior frequência de casos da forma primária e falta de sinais e sintomas. Isso tem demandado maior atenção às investigações relacionadas à prevalência dessa doença entre crianças e adolescentes ⁽¹⁹⁾. Estudos realizados no Brasil reportaram a ocorrência de HAS em 3,4% de escolares e em 11,2% de adolescentes com idade média de 12 anos ^(20,21). Todavia, estudos brasileiros de base populacional e abrangência estadual, com objetivo de avaliar os níveis pressóricos na infância, especialmente relacionados a sobrepeso ou obesidade, ainda são escassos. Estudo brasileiro de revisão ⁽²²⁾ identificou 2,0% a 3,0% de HAS em crianças e adolescentes com base em 11 pesquisas

nacionais e internacionais; contudo, estas pesquisas foram realizadas há 20 anos, quando o percentual de crianças com excesso de peso também era menor. Os autores ressaltam que a pressão arterial na infância é o melhor preditor disponível dos valores pressóricos na vida adulta ⁽²³⁾.

O cenário nutricional infantil observado atualmente reflete o aumento da gordura corporal, principalmente a visceral, fato esse que se associa ao desenvolvimento do DM2. Isso porque a gordura visceral tem maior atividade lipolítica quando comparada à gordura subcutânea e, conseqüentemente, libera maior quantidade de ácidos graxos livres e glicerol, transportados diretamente para o fígado, promovendo uma série de alterações no metabolismo lipídico e glicídico. Além disso, o tecido adiposo tem papel de destaque na patogênese da resistência insulínica, devido à liberação de metabólitos e hormônios que afetam diferentes etapas da ação da insulina. A resistência insulínica, por conseguinte, está associada ao desenvolvimento de vários fatores de risco para DCV, entre os quais: intolerância à glicose, HAS, diminuição do colesterol HDL e elevação dos triglicerídeos, lesão vascular, alterações de coagulação e inflamação ⁽²⁴⁾.

Nesse contexto, estudos apontam que mais de 200 crianças e adolescentes desenvolvem DM2 a cada dia no mundo e destacam níveis glicêmicos mais elevados na faixa etária de seis a onze anos. Entre as crianças, o aumento significativo do número de casos de DM2 é preocupante. Nos Estados Unidos, 8,0% a 45,0% dos novos casos de diabetes em crianças são do tipo 2. Em países europeus como Reino Unido, França, Áustria e Holanda a incidência do diabetes tipo 1 ainda é superior à do DM2 ⁽²⁵⁾. No Brasil, foram avaliados 794 alunos, de 12 a 17 anos, em 12 escolas particulares, dos quais 24,2% tinham o IMC elevado, 65,0% eram sedentários, 51,0% tinham antecedentes familiares de DM2 e 8,3% apresentaram glicemia capilar elevada ⁽²⁶⁾.

As alterações no perfil lipídico constituem-se como um dos principais fatores de risco cardiovascular estudados na atualidade. Essas alterações são denominadas dislipidemias e se caracterizam por alterações metabólicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico que ocasionem repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas. Estas são moléculas que transportam os lipídios no meio aquoso plasmático. A dislipidemia nas crianças e adolescentes é frequentemente associada à obesidade, ocorrendo níveis elevados de colesterol total, triglicerídeos e colesterol LDL, e níveis reduzidos de colesterol HDL ⁽²⁷⁾. No Brasil não existem dados epidemiológicos sobre prevalência desse agravo referentes a todo

território nacional. Entretanto, estudos regionais têm mostrado altas prevalências de dislipidemia, oscilando entre 3,1% a 46,5% em crianças e adolescentes ⁽²⁸⁻³²⁾.

A ocorrência do sobrepeso e da obesidade, por sua vez, estaria condicionada a fatores ambientais relacionados com o estilo de vida, entre os quais estão incluídos inatividade física e mudanças negativas na alimentação ⁽³³⁾. Nesse sentido, o sedentarismo representa outro importante fator de risco cardiovascular que reflete no excesso de peso das crianças e adolescentes e interfere nos níveis lipídicos. Assim, a atividade física regular pode proporcionar a melhora da obesidade infanto-juvenil e, secundariamente, o controle da dislipidemia. Estudos populacionais apontam o sedentarismo na infância como causa mais importante da epidemia mundial de obesidade nessa faixa etária, determinando o aumento da prevalência de dislipidemia em todo o mundo. ⁽³⁴⁾.

De acordo com Correia, Cavalcante e Santos ⁽³⁵⁾, quanto maior o número de fatores de risco cardiovascular presentes ou associados, maior será a probabilidade de desenvolver DCV. No entanto, quanto melhor o controle dos hábitos de vida, com redução do número de fatores extrínsecos (sedentarismo, dislipidemia, HAS, entre outros), maior é a redução do risco cardiovascular. Assim, mudanças de maus hábitos de saúde, presentes na vida adulta, são objetivos difíceis de serem atingidos devido à fraca adesão da população alvo. Por outro lado, hábitos saudáveis adquiridos na infância e prolongados até a vida adulta podem contribuir para a prevenção primária das DCV. Dessa forma, a infância e a adolescência devem ser consideradas de fundamental importância para que se estabeleçam intervenções a fim de evitar riscos futuros.

1.3 HOMOCISTEÍNA E ATEROSCLEROSE

1.3.1 Homocisteína: um marcador aterogênico

A Homocisteína (He) é um composto sulfurado, que não está presente na dieta humana e nem nas proteínas do organismo, pois não há códons específicos para sua transcrição ⁽³⁶⁾.

Assim, a He é um aminoácido intermediário do metabolismo proteico e está envolvido na conversão da metionina em cisteína⁽³⁷⁾. Aproximadamente 80,0% da He presente no sangue encontram-se ligados às proteínas plasmáticas. Os 20,0% restantes apresentam-se sob três formas: forma oxidada, He dissulfurada mista e He livre⁽³⁸⁾.

O metabolismo intracelular da He ocorre basicamente por meio de uma via de remetilação, responsável pela conversão da He em metionina, e uma via de transulfuração, que converte He em cisteína. Essas vias são dependentes de coenzimas ou cofatores, fornecidos pelas vitaminas B6, B12 e folato: na remetilação, a He adquire um grupo metil da 5-metil-tetra-hidrofolato (principal forma do folato no plasma) para formar a metionina, reação esta que acontece em todos os tecidos e tem como cofator a metil-cobalamina, proveniente da vitamina B12; na via de transulfuração, a He se condensa com a serina para formar cistationina e, posteriormente, cisteína, por meio de uma reação irreversível, dependente de piridoxal fosfato, fornecido pela vitamina B6^(39,40).

Quando formada, a He é liberada para o plasma, a partir dos tecidos, em quantidades reduzidas. Até mesmo quando há um excesso de metionina, o excedente de He é redirecionado para a via de transulfuração. Todos esses mecanismos, de alguma forma, controlam a concentração plasmática. Porém, quando o balanço entre a síntese e o *turnover* da He é interrompido, a He e seus derivados acumulam-se nas células e no sangue⁽⁴⁰⁾.

Em relação aos fatores que influenciam nos níveis plasmáticos de He sabe-se que os defeitos genéticos na codificação de enzimas ou a deficiência nutricional de vitaminas são determinantes na diminuição do metabolismo desse aminoácido intermediário. Todavia, aspectos de natureza biológica, hormonal e de hábitos de vida também contribuem com a Hhe. Alguns fatores como idade avançada, sexo masculino, consumo de cigarro, pressão arterial elevada, obesidade, nível de colesterol elevado e inatividade física contribuem para um perfil de risco desfavorável⁽⁴¹⁾. Nesse sentido, Akanji, Thalib e Al-Isa avaliaram a distribuição dos níveis plasmáticos de He em escolares entre dez e 19 anos observando que as variáveis idade, sexo e IMC determinaram níveis elevados de He nessa amostra⁽⁴²⁾.

Historicamente, a identificação da He ocorreu em 1932 por Du Vigneaud, que descreveu a importância deste substrato na bioquímica e na nutrição. A partir de 1969, McCully formulou a hipótese de que a Hhe poderia causar aterosclerose precoce⁽⁴³⁾. Atualmente sugere-se que concentrações plasmáticas de He superiores a 10 $\mu\text{mol/L}$ estão associados à doença arterial coronariana, com risco relativo estimado em 1,4 para cada 5 $\mu\text{mol/L}$, acima de 10 $\mu\text{mol/L}$ ⁽⁴⁴⁾. Além disso, estudos epidemiológicos mostram que o

interesse da He como fator de risco causal de DCV na infância foi estimulado pela observação de que mais de 50,0% das crianças com desordem genética das enzimas que controlam o metabolismo da He morrem de doença vascular prematura, e estratégias que reduzem os níveis plasmáticos de He nestas crianças e adolescentes têm diminuído as taxas de evento vascular ⁽⁴⁵⁾.

Não obstante, os mecanismos pelos quais a He favorece o processo de aterosclerose e trombose ainda não são bem conhecidos, embora sua capacidade de gerar um ambiente oxidativo (favorecendo o surgimento dos radicais livres) é determinante na formação da placa de ateroma, que tem sua gênese na cascata de oxidação de compostos bioquímicos, como o colesterol LDL. Dessa maneira, efeitos da He sobre a parede vascular podem ser evidenciados por lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, aumento da síntese de prostaglandinas, aumento da oxidação do colesterol LDL com deposição de subprodutos na parede vascular e aumento da adesão plaquetária. Se a He constitui causa ou consequência da ocorrência de eventos cardiovasculares é fato controverso e ainda precisa ser esclarecido ⁽⁴⁴⁾. Na subseção a seguir, comenta-se objetivamente sobre os principais mecanismos de ação envolvidos na relação homocisteinemia - aterosclerose.

1.3.2 Homocisteína e o processo aterogênico – algumas hipóteses

Nas últimas décadas, a DCV aterosclerótica permanece a principal causa de morte no mundo ocidental, apesar de termos assistido diminuição significativa na morbimortalidade. A aterosclerose, principal fator predisponente para a DCV, é um processo que começa na infância e permanece silencioso durante décadas, oferecendo oportunidades únicas para a sua detecção precoce e prevenção personalizada ⁽⁴⁶⁾. As crianças, por diversos motivos sociais e de conforto, têm adquirido e assumido hábitos alimentares equivocados, os quais, por consequência, levam a quadros variados de sobrepeso e obesidade resultando nos precursores da doença aterosclerótica que surgem nas fases da adolescência e de adulto jovem ⁽¹⁷⁾.

A aterosclerose caracteriza-se como uma doença multifatorial, inflamatória, degenerativa, crônica e cuja patogênese está relacionada principalmente às altas concentrações sanguíneas de colesterol LDL, sendo apontada como condição *sine qua non*

para seu surgimento. No entanto, combinações com outros fatores como altas concentrações de He, baixas concentrações de colesterol HDL, fumo, hipertensão, diabetes, sexo, estresse e alterações genéticas podem participar do desencadeamento e/ou progressão da doença ⁽⁴⁷⁾.

Atualmente sabe-se de maneira mais clara como ocorre o processo aterosclerótico: primeiro ocorre acúmulo de colesterol na parede arterial, especialmente de colesterol LDL, que morfológicamente se apresenta como um espessamento focal na camada íntima. Esse acúmulo é o que caracteriza a formação das estrias gordurosas. Após oxidação das partículas de colesterol LDL, essa lesão inicial é caracterizada por abundância de macrófagos repletos de lipídios intracelulares ou “*foam cells*” (células espumosas); em um segundo momento, a morte de grande quantidade de células espumosas resulta na formação de centro necrótico rico em colesterol que, posteriormente, torna-se envolto por capa fibrosa constituída de células musculares lisas e proteínas de matriz extracelular, principalmente colágeno, formando, assim, a placa de ateroma ⁽⁴⁸⁾.

Nesse contexto, estudos realizados no início da última década ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾ fornecem fortes subsídios que indicam a He como um fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose. Embora possa acarretar complicações vasculares sem a contribuição de outros fatores de risco, há evidência epidemiológica que mostra forte associação dos níveis plasmáticos de He com alguns dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, como sexo masculino, idade, tabagismo, hipercolesterolemia, HAS e sedentarismo ⁽⁵³⁾.

Inicialmente, a He estaria envolvida de forma indireta com a aterogênese, pois um dos principais mecanismos de disfunção endotelial induzida pela He estaria relacionado à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, potente vasodilatador endógeno, que inibe a agregação plaquetária, a migração de leucócitos e a proliferação e migração da célula muscular lisa e restringe a ativação e expressão de moléculas de adesão e a produção de ânions superóxido ⁽⁴⁰⁾.

Por outro lado, a He poderia estar envolvida diretamente com a disfunção endotelial por meio de mecanismos oxidativos e inflamatórios. O grupo sulfidríla (SH) presente na He é altamente reativo por ser doador de elétrons nos sistemas de oxidação, sendo rapidamente metabolizado em dissulfeto (SS). A He é prontamente auto-oxidada quando chega ao plasma para formar SS, que reage com o oxigênio produzindo o peróxido de hidrogênio e o superóxido, os quais iniciam a peroxidação lipídica tanto na superfície endotelial como nas lipoproteínas de baixa densidade ⁽⁴⁰⁾.

Ainda, estudos têm relacionado Hhe a distúrbios no metabolismo do colesterol HDL, propondo que indivíduos hiper-homocisteinêmicos possuem colesterol HDL disfuncional visto que foi descrito que altos níveis plasmáticos de He diminuem a expressão de Apolipoproteína AI, uma das principais apolipoproteínas constituintes desse colesterol ⁽⁵⁴⁾.

Considerando-se, portanto, que o processo aterosclerótico tem início muito antes de aspectos clínicos serem detectados, que os fatores de risco cardiovascular, tradicionais ou não, surgem majoritariamente com o excesso de peso e que as estrias gordurosas são observadas ainda na infância, faz-se necessário aprofundar o conhecimento sobre obesidade infantil e doenças cardiovasculares por meio da investigação dos seus fatores de risco, como a He, especialmente porque este intermediário do metabolismo protéico está envolvido na compreensão da obstrução vascular causada pelas placas de ateroma, sendo, portanto, necessários estudos que identifiquem os fatores associados à Hhe.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Relacionar a homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, por meio de revisão da literatura, os fatores relacionados aos níveis plasmáticos elevados de He na infância e na adolescência;
- Classificar o estado nutricional das crianças e adolescentes;
- Traçar os perfis demográfico, socioeconômico e clínico;
- Relacionar a He e as variáveis clínicas associadas ao risco cardiovascular;
- Comparar os níveis plasmáticos de He de acordo com a presença dos fatores de risco cardiovascular avaliados na amostra.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ARTIGO 1

Foi realizada busca ativa de informações nas bases de dados LILACS e IBECs (entrada pela Biblioteca Virtual em Saúde), Science Direct, Medline e Biblioteca Cochrane, utilizando-se os seguintes descritores: “*homocysteine*”, “*cardiovascular diseases*” “*child*” e “*adolescent*”. Realizou-se uma consulta ao serviço DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), da Biblioteca Virtual em Saúde, para padronização desses descritores utilizados. Foram rastreados estudos realizados nos últimos 15 anos (entre 1997 e 2011), em português, inglês ou espanhol, nos quais a avaliação das concentrações plasmáticas de homocisteína foi uma das variáveis independentes de interesse na análise do risco para doenças cardiovasculares, restringindo-se à faixa etária de crianças e/ou adolescentes.

Os critérios de inclusão foram: (1) estudos originais, com texto completo disponível online; (2) amostra que incluísse crianças e adolescentes (dois a 19 anos); (3) delineamento transversal, caso-controle e/ou coorte. Foram excluídos teses/dissertações, artigos de revisão, meta-análises e estudos experimentais com animais. Esses critérios foram utilizados para aumentar a comparabilidade dos achados entre os estudos.

Os dados foram extraídos, de forma independente, por três das autoras, as quais avaliaram as concordâncias/discordâncias por meio de consenso. Procedeu-se a um primeiro rastreamento com as seguintes combinações de palavras-chave: “*homocysteine*” and “*cardiovascular diseases*” and “*child*” e “*homocysteine*” and “*cardiovascular diseases*” and “*adolescent*”. Nesse primeiro momento foram identificadas as duplicatas de resumos e excluídos os artigos sem texto completo disponível, as revisões da literatura e as dissertações. Em seguida, foram selecionadas somente as publicações de estudos que investigaram o tema de interesse com amostras de crianças e adolescentes. Realizou-se, ainda, um terceiro rastreamento, no qual foram revisadas as referências dos artigos elegíveis para incluir manuscritos não encontrados na pesquisa.

3.2 ARTIGO 2

3.2.1 Tipo de pesquisa e delineamento do estudo

Foi realizado estudo transversal e descritivo, com uma abordagem quantitativa, o qual faz parte de um projeto maior intitulado “Risco cardiovascular e para o DM2 em crianças e adolescentes obesos com síndrome metabólica: um estudo longitudinal”.

3.2.2 Local da pesquisa

O estudo foi desenvolvido no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida do município de Campina Grande-PB, sendo a coleta de dados realizada de julho de 2011 a maio de 2012.

3.2.3 População e Amostra

O COI possui 370 pacientes cadastrados, dos quais cerca de 200 frequentaram o serviço durante o estudo e, após perdas e exclusões, foram avaliados 165 crianças e adolescentes, caracterizando amostra por conveniência.

3.2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas crianças e adolescentes, com idade entre dois e 18 anos, atendidos no COI, e como critérios de não inclusão foram adotados:

- Pacientes sem diagnóstico de sobrepeso ou obesidade;
- Portadores de doenças hepáticas;
- Usuários de medicamentos que interferem diretamente o metabolismo glicídico e/ou lipídico;
- Gestantes.

A partir desses critérios, cinco pacientes foram excluídos por possuírem idade igual ou superior a 19 anos e quatro não apresentaram sobrepeso ou obesidade. Ainda, 26 pacientes recusaram realizar os exames laboratoriais.

3.2.5 Variáveis do estudo

3.2.5.1 Variáveis Demográficas e Socioeconômicas

- Faixa etária;
- Sexo;
- Cor;
- Tipo de escola;
- Escolaridade materna;
- Renda familiar total;
- Número de moradores por domicílio.

3.2.5.2 Variáveis Clínicas

- Estado Nutricional da criança/adolescente;
- Estado Nutricional materno;
- Circunferência Abdominal;
- Pressão Arterial Sistólica (PAS);
- Pressão Arterial Diastólica (PAD);
- Antecedentes familiares para DCV e DM2.

3.2.5.3 Variáveis Laboratoriais

- Perfil Lipídico
 - Triglicerídeos;
 - Colesterol Total e frações (colesterol HDL e colesterol LDL).

- Perfil Glicídico
 - Glicemia de jejum;
 - Insulinemia de jejum;
 - Resistência insulínica.

- Homocisteína (He).

3.2.6 Técnicas e métodos de coleta

Foi utilizado como instrumento de coleta de dados um formulário estruturado (APÊNDICE A), contendo informações sobre dados demográficos, socioeconômicos e clínicos, sendo preenchido a partir de entrevista com os pacientes. É importante ressaltar que antes do início desta pesquisa foi realizado um estudo piloto para teste e adequação desse formulário. Os dados foram coletados pelo pesquisador coordenador e pelos demais pesquisadores da área de saúde, que deram suporte à pesquisa como colaboradores, os quais foram previamente treinados para evitar interferências e vieses na coleta e na construção do banco de dados.

As variáveis demográficas e socioeconômicas foram investigadas de acordo com os seguintes critérios:

- Faixa etária: categorizada em *Criança* (2 a 9 anos) e *Adolescente* (10 a 18 anos), de acordo com a definição da OMS (2000);
- Sexo: foram considerados *sexo masculino* e *sexo feminino*;
- Cor: categorizada em *branca*, *não branca* e *não sabe ou não respondeu* (NS/NR);
- Tipo de escola: categorizada em *pública*, *privada* e *não estuda*.
- Escolaridade materna: categorizada em *alfabetizada* e *não alfabetizada*. Também foi utilizada uma variável contínua (em anos de estudo), recategorizada na análise estatística;
- Renda familiar total: foi considerada a renda total dos membros da família, com base no salário mínimo do ano de 2011 (R\$ 545,00);
- Número de moradores por domicílio: foram considerados todos os residentes do domicílio do paciente;

A avaliação do estado nutricional foi realizada a partir do cálculo do IMC (quociente entre o peso, em quilogramas, e o quadrado da estatura, em metros). O percentil de IMC (pIMC) por idade para cada criança e adolescente do estudo foi calculado e classificado

utilizando-se os parâmetros das curvas populacionais infantis do *National Center for Health Statistics* e do *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* ⁽⁵⁵⁾. Para classificar o estado nutricional a amostra total foi dividida em dois grupos, por faixas de pIMC, sendo considerado: grupo com sobrepeso ($85 \leq \text{pIMC} < 95$) e grupo com obesidade ($\text{pIMC} \geq 95$).

As crianças e adolescentes foram pesados em balança digital tipo plataforma da marca *Welmy*® com capacidade máxima de 150 kg, estando sem sapatos, com os pés unidos no centro da balança, corpo ereto e o peso distribuído igualmente nos dois pés, e a leitura foi feita no 0,1 kg mais próximo. A estatura foi medida com estadiômetro rígido de parede da marca *Tonelli*®, com precisão de 0,01 cm, sendo a medição realizada com os participantes em pé, descalços, com os braços estendidos ao longo do corpo, cabeça mantida em plano Frankfurt e sem adorno na cabeça. Pescoço, ombros, nádegas e calcanhares foram posicionados no centro da plataforma junto à haste e os joelhos unidos ⁽⁵⁶⁾.

O IMC das mães também foi calculado com o propósito de se avaliar a composição de gordura corporal. A aferição do peso e da estatura das mães e das crianças e adolescentes foi realizada no mesmo dia do preenchimento do formulário. No caso das mães que não acompanharam a criança/adolescente no dia da consulta no COI, considerou-se peso e estatura atuais referidos por elas, informação obtida por meio de contato telefônico. Para a análise do IMC das mães foram utilizados os critérios de diagnóstico nutricional recomendados para a população adulta pela OMS ⁽⁵⁷⁾, segundo o Quadro I, a seguir:

Quadro I. Classificação do IMC para adultos, segundo a OMS (1995).

Classificação	IMC (Kg/m ²)
Baixo peso	$\leq 18,5$
Normal	18,6 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade	≥ 30

A circunferência abdominal foi mensurada no ponto médio entre a lateral da crista ilíaca e o bordo inferior da última costela durante a expiração, usando-se fita métrica inelástica com precisão de 0,01cm e comprimento de 150 cm, estando o paciente despido nesta região, de pé, com as mãos atrás da cabeça e o abdômen relaxado. Foram considerados

elevados os valores maiores ao percentil 90, para sexo e idade, de acordo com os critérios propostos pela *International Diabetes Federation* ⁽⁵⁸⁾, observando-se o limite máximo de 88 centímetros para as meninas e 102 centímetros para os meninos, segundo o *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III* ⁽⁵⁹⁾. As medidas antropométricas (peso, estatura e circunferência abdominal) foram realizadas em duplicata, sendo utilizado o valor médio para análise dos dados.

A pressão arterial foi aferida em três momentos por método auscultatório, correspondentes às fases I e V dos sons de Korotkoff, com intervalo de um minuto, realizados pelo mesmo pesquisador, com a criança ou o adolescente sentado e em repouso prévio de pelo menos cinco minutos, utilizando um esfigmomanômetro *B&D*, com manguitos de tamanho apropriado à circunferência dos braços, sendo considerada a média entre os dois últimos valores. Caso a medida das pressões sistólica e/ou diastólica apresentasse diferença maior que 4 mmHg, a aferição era realizada novamente até que se obtivessem medidas com diferença inferior ou igual a esse valor. Os critérios para diagnóstico de pressão arterial elevada seguem as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão ⁽⁶⁰⁾. Para os indivíduos até 17 anos, foram diagnosticados com pressão arterial elevada os que apresentaram medidas de pressão sistólica e/ou diastólica maiores ou iguais ao percentil 90, para sexo e idade. Para os indivíduos com mais de 17 anos, foram diagnosticados com pressão arterial elevada os que apresentaram medidas de pressão sistólica maiores ou iguais a 140 mmHg e de pressão diastólica maiores ou iguais a 90 mmHg.

Em relação aos antecedentes familiares foi observada a presença de evento cardiovascular (Infarto Agudo do Miocárdio e Acidente Vascular Cerebral), HAS, Obesidade, DM2 e alterações lipídicas (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), considerando-se o relato de algum desses antecedentes em parentes de primeiro grau: pais, avós, tias e tios.

Para as análises bioquímicas os pacientes cumpriram o jejum de 12 horas antes da coleta sanguínea de 10 mL. O soro foi separado das hemácias por centrifugação para a dosagem de triglicérides, colesterol total e frações e glicose, por meio do método colorimétrico enzimático, utilizando kits comerciais da marca *Laborlab*® e analisador bioquímico *Wiener* modelo *Metrolab 2300 plus*®.

O colesterol HDL foi mensurado diretamente, por meio da precipitação seletiva das lipoproteínas de baixa e muito baixa densidades, determinando-se, após centrifugação, o sobrenadante. O colesterol LDL foi calculado usando a fórmula de Friedewald: $LDL-c = \text{colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{triglicérides})$, considerando-se valores de triglicérides até 400

mg/dL. Os pontos de corte para níveis lipídicos insatisfatórios foram os determinados pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência ⁽⁶¹⁾, relacionados no Quadro II.

Quadro II. Valores de referência lipídica propostos para crianças e adolescentes, de acordo com a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (2005).

Lipídes (mg/dL)	Desejáveis (mg/dL)	Limítrofes (mg/dL)	Aumentados (mg/dL)
CT	<150	150-169	≥170
LDL-C	<100	100-129	≥130
HDL-C	≥45	-	-
VLDL-c			
TG	<100	100-129	≥130

A hiperglicemia foi classificada a partir da glicemia de jejum com valor igual ou maior que 100 mg/dL, de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Diabetes Association* ⁽⁶²⁾.

A insulina, por sua vez, foi mensurada pelo método de quimioluminescência, em equipamento automatizado Immulite 1000 (SIEMENS®). Valor maior ou igual a 15 µUI/ mL foi considerado elevado ⁽⁶¹⁾. O grau de resistência à insulina foi determinado pelo modelo de avaliação homeostático na identificação resistência insulínica (HOMA - IR), calculando-se o produto da concentração de insulina plasmática de jejum (em microunidades por mililitros) e a concentração de glicose plasmática de jejum (em milimoles por litro), e dividindo-se o resultado por 22,5, considerando-se como ponto de corte o HOMA- IR ≥ 2,5 ⁽⁶³⁾.

A He foi dosada pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e os valores de referência adotados por este estudo foram aqueles elucidados por Refsum *et al.* ⁽⁶⁴⁾, que determinaram os valores maiores iguais a 10 µmol/L como elevados para indivíduos até 14 anos, e valores maiores iguais a 15 µmol/L como elevados para indivíduos com 15 anos ou mais.

As dosagens de triglicédeos, colesterol total e frações e glicose foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba. As dosagens de insulina e He foram realizadas em um laboratório terceirizado, com verba de incentivo a

pesquisa, certificado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.

3.2.7 Processamento e análise dos dados

Os resultados do estudo foram digitados em banco de dados eletrônico. Inicialmente foi realizada uma análise de consistência dos dados e, em seguida, uma análise descritiva das variáveis do estudo. Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, versão 17.0. As tabelas foram elaboradas no Microsoft Excel 2007.

Para caracterização da amostra estudada, as variáveis demográficas, socioeconômicas e clínicas foram descritas como medidas de tendência central (valores máximos, mínimos, médias e desvio padrão) e distribuição de frequência. Foi utilizado o teste do Qui - quadrado para verificar associação entre He e os fatores de risco cardiovascular e, para comparação entre as médias, foi utilizada a análise de variância, adotando-se valor de significância de 5%.

3.2.8 Aspectos éticos

O projeto foi registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos – SISNEP (CAAE 0256.0.133.000-11) (ANEXO A) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, considerando a Resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Dessa forma, os pacientes foram informados antecipadamente sobre os objetivos do estudo, sendo-lhes garantidos o direito de desistir da participação na pesquisa, bem como o sigilo das informações colhidas, salvaguardando o direito da privacidade, não havendo necessidade de identificação do mesmo.

A coleta de dados obedeceu à exigência da assinatura de um termo de compromisso do pesquisador (APÊNDICE B). O termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C) foi assinado pelo responsável do paciente e pelo pesquisador no ato da coleta dos dados, após

esclarecimentos quanto aos objetivos do estudo, métodos e necessidades de exames laboratoriais.

4 RESULTADOS

Nesta dissertação, os resultados são apresentados no formato de dois artigos científicos, sendo uma revisão sistemática e um artigo original.

O primeiro artigo, intitulado *Homocisteína: um fator de risco cardiovascular em crianças e adolescentes?* é uma revisão sistemática da literatura submetida à Revista da Associação Médica Brasileira, qualis CAPES B2 para Saúde Coletiva, a qual se encontra sob a segunda avaliação dos revisores após correções das primeiras sugestões.

O segundo artigo, intitulado *Níveis de homocisteína e fatores de risco cardiovascular: estudo de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade*, será submetido ao periódico Public Health Reports qualis CAPES A2 para Saúde Coletiva.

4.1 PRIMEIRO ARTIGO

HOMOCISTEÍNA: FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES?

HOMOCYSTEINE: CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN CHILDREN AND ADOLESCENTS?

Adriana Amorim de Farias Leal ¹, Mônica Oliveira da Silva Simões ², Alessandra Teixeira², Carla Campos Muniz Medeiros³, Ástrid Camêlo Palmeira ¹, Gabriella Menezes Almeida de Castro ⁴, Mayara Larrys Gomes de Assis ⁴, Maísa Soares de Oliveira⁴

¹Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

²Departamento de Farmácia Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

³Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

⁴Programa de Iniciação Científica da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

Resumo

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar na literatura publicações que investigaram a Homocisteína (He) como fator de risco para doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes. Realizou-se busca ativa de artigos publicado de 1997 a 2011, em português, inglês ou espanhol, nas bases de dados LILACS e IBECs, Science Direct, Medline e Cochrane, utilizando-se os seguintes descritores: “*homocysteine*”, “*cardiovascular diseases*”, “*child*” e “*adolescent*”. Foram rastreados 678 trabalhos e, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão utilizados, apenas 15 artigos foram analisados, a partir dos quais foi apontada relação direta dos níveis plasmáticos de He com o sexo masculino (dez estudos) e com o aumento da idade (oito estudos), e relação inversa com as concentrações das vitaminas B6, B12 e folato (dez estudos). Os resultados desta revisão sugerem que sejam realizadas mais pesquisas no Brasil sobre a problemática proposta e, ainda, que a He pode ser utilizada como indicativo da deficiência das vitaminas B6, B12 e folato.

Palavras-Chave: Homocisteína; Doenças Cardiovasculares; Criança; Adolescente.

Summary

The aim of this systematic review was identify publications in the literature that investigated the Homocysteine (Hy) as a risk factor for cardiovascular disease in children and adolescents. We carried out an active search for articles published from 1997 to 2011, in English, Portuguese or Spanish, in the databases LILACS and IBECS, Science Direct, Medline and Cochrane, using the following descriptors: "homocysteine", "cardiovascular diseases" , "child" and "adolescent". Were screened 678 manuscripts and, according to the inclusion and exclusion criteria used, only 15 articles were analyzed, from which was pointed direct relation between plasma levels of Hy and males (ten studies) and with increasing age (eight studies), and an inverse relation with blood levels of B6, B12 and folate vitamins (ten studies). The results of this review suggest more research conducted in Brazil regarding this problem and proposed also that Hy can be used as an indicator of B6, B12 and folate vitamins.

Key words: Homocysteine; Cardiovascular Diseases; Children; Adolescents.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam importante problema de saúde pública, por serem causa de morte e incapacidade, acometerem adultos em plena idade produtiva e, assim, produzirem carga elevada de gastos no sistema público de saúde. Além disso, evidências apontam que os fatores de risco associados à DCV se desenvolvem durante a infância e se prolongam até a idade adulta ⁽¹⁾.

Alguns desses fatores são bastante conhecidos, como idade, sexo masculino, dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade, sedentarismo e fatores genéticos ou história familiar de doença aterosclerótica ⁽²⁾. Atualmente, níveis elevados de homocisteína (He) têm sido associados a uma taxa de mortalidade cardiovascular aumentada, especialmente na população adulta, e apontados como marcador de risco para DCV desde a infância ⁽³⁾.

A patogenia da lesão vascular determinada pela hiper-homocisteinemia (Hhe) inclui lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária, aumento da oxidação do colesterol LDL com deposição na parede vascular e ativação direta da cascata de coagulação ⁽⁴⁾.

Nesse contexto, o interesse na He como fator de risco causal de DCV na infância foi estimulado pela observação de que mais de 50,0% das crianças com desordem genética de homocisteinúria morriam de doença vascular prematura, bem como o fato de níveis elevados de He estarem associados a fatores fisiológicos e nutricionais ⁽⁵⁾.

Dessa maneira, verificar a prevalência e a etiologia de fatores de risco cardiovascular não tradicionais em idades precoces deve ser uma das prioridades dentre as medidas preventivas, pois a aterogênese pode preceder em muitos anos suas manifestações clínicas ⁽⁶⁾. Portanto, este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura acerca das publicações que avaliaram a He como fator de risco para DCV em crianças e adolescentes, a fim de investigar os fatores que estão relacionados com os níveis elevados desse marcador aterogênico.

Metodologia

Foi realizada busca ativa de informações nas bases de dados LILACS e IBICS (entrada pela Biblioteca Virtual em Saúde), Science Direct, Medline e Biblioteca Cochrane, utilizando-se os seguintes descritores: “*homocysteine*”, “*cardiovascular diseases*” “*child*” e “*adolescent*”. Realizou-se uma consulta ao serviço DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), da Biblioteca Virtual em Saúde, para padronização desses descritores utilizados. Foram rastreados estudos publicados de 1997 a 2011, em português, inglês ou espanhol, nos quais a avaliação das concentrações plasmáticas de homocisteína foi uma das variáveis independentes de interesse na análise do risco para doenças cardiovasculares, restringindo-se à faixa etária de crianças e/ou adolescentes.

Os critérios de inclusão foram: (1) estudos originais, com texto completo disponível online; (2) amostra que incluísse crianças e adolescentes (dois a 19 anos); (3) delineamento transversal, caso-controle e/ou coorte. Foram excluídos teses/dissertações, artigos de revisão, meta-análises e estudos experimentais com animais. Esses critérios foram utilizados para aumentar a comparabilidade dos achados entre os estudos.

Os dados foram extraídos, de forma independente, por três das autoras, as quais avaliaram as concordâncias/discordâncias por meio de consenso. Procedeu-se a um primeiro rastreamento com as seguintes combinações de palavras-chave: “*homocysteine*” and “*cardiovascular diseases*” and “*child*” e “*homocysteine*” and “*cardiovascular diseases*” and “*adolescent*”. Nesse primeiro momento foram identificadas as duplicatas de resumos e excluídos os artigos sem texto completo disponível, as revisões da literatura e as dissertações. Em seguida, foram selecionadas somente as publicações de estudos que investigaram o tema de interesse com amostras de crianças e adolescentes. Realizou-se, ainda, um terceiro rastreamento, no qual foram revisadas as referências dos artigos elegíveis para incluir manuscritos não encontrados na pesquisa.

Resultados

Foi identificado um total de 678 trabalhos, obtidos por meio do primeiro rastreamento. Após as etapas componentes da estratégia de busca adotada, foram selecionados 15 estudos (Figura 1), os quais atenderam aos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, e, mediante leitura completa dos mesmos, todos foram incluídos na amostra final do presente estudo.

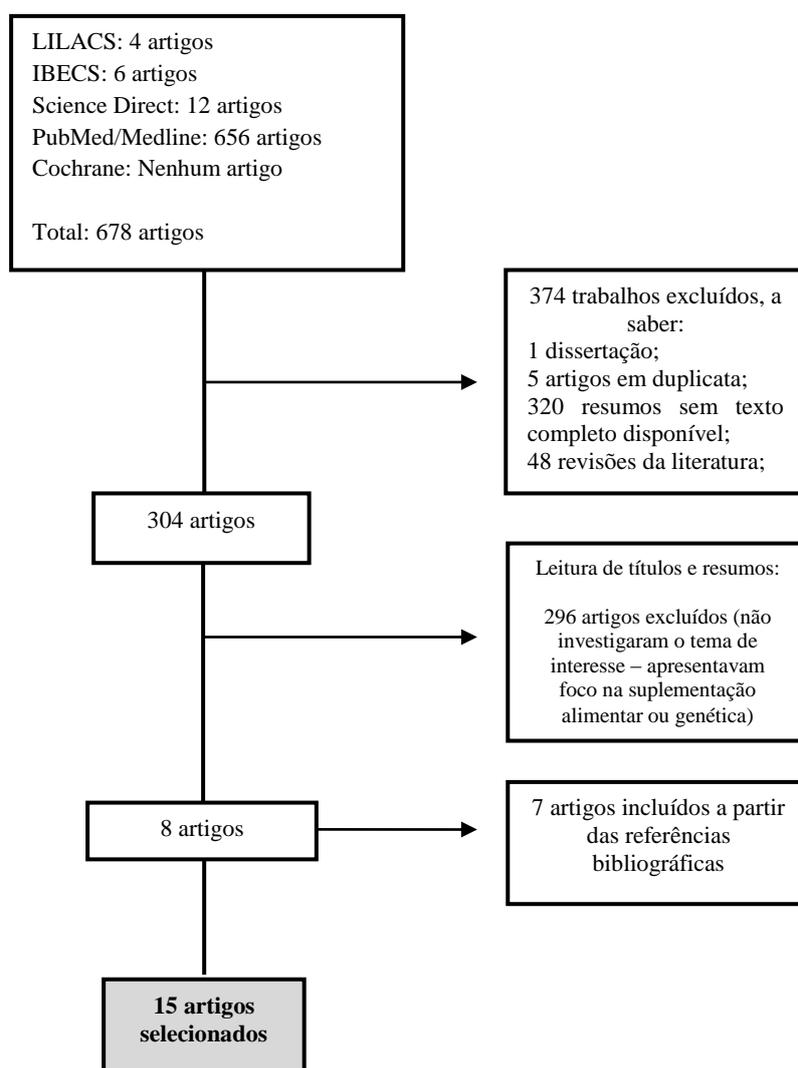


Figura 1. Fluxograma do processo de inclusão na revisão sistemática dos artigos rastreados de 1997 a 2011.

O Quadro 1 mostra a caracterização dos artigos segundo o primeiro nome do autor, país onde foi realizado o estudo, ano de publicação, nome do periódico, tipo de estudo, amostra, objetivos e principais resultados. Todos os estudos apresentaram a He como variável independente, cuja concentração plasmática foi comparada às dosagens de folato, vitamina B12, cobalamina e aos perfis lipídico e glicídico, bem como a outras variáveis demográficas, clínicas e referentes ao estilo de vida (idade, sexo, índice de massa corpórea – IMC, pressão arterial, prática de exercícios físicos, polimorfismo genético e histórico familiar de DCV.

Na maioria dos estudos, os meninos apresentaram valores de He total mais elevados do que as meninas^{8,9,10,11,15,16,17,19,20,21}, com média dos valores de He para meninos variando de 5,22 a 13,30 µmol/L, e para meninas de 4,84 a 10,4 µmol/L. Entretanto, em apenas um dos estudos não foram observadas diferenças em relação ao sexo no tocante às concentrações de He¹⁸.

É importante ressaltar que três estudos encontraram forte relação entre os níveis plasmáticos de He e o histórico familiar de DCV^{7,12,13}. Ainda destaca-se o fato de oito estudos terem apontado a relação diretamente proporcional entre o aumento dos níveis plasmáticos de He e o aumento da idade^{9,11,14,16,17,18,20,21}. Também oito estudos avaliaram a associação entre He e as concentrações séricas de folato e vitamina B12^{9,10,13,15,17,18,20,21}, e destes, apenas um avaliou a relação com os níveis de cobalamina¹⁸. Apenas um dos estudos rastreados avaliou a relação entre os níveis plasmáticos de He e os polimorfismos genéticos¹⁸.

Quadro 1. Características dos estudos rastreados de 1997 a 2011.

Autor/ País / Ano de publicação	Periódico	Delineamento	Amostra	Objetivo (s)	Principais Resultados
Greenlund KJ / Estados Unidos / 1999 ⁷	Circulation Journal	Transversal	1.137 crianças e adolescentes (cinco a 17 anos)	Examinar os níveis plasmáticos de He e sua associação com o histórico familiar para DCV.	<ul style="list-style-type: none"> – Níveis elevados de He foram observados em crianças com história familiar positiva de DCV.
Osganian SK / Estados Unidos / 1999 ⁸	JAMA	Transversal	3.524 adolescentes (13 a 14 anos)	Descrever a distribuição de He entre os escolares.	<ul style="list-style-type: none"> – A concentração média de He foi significativamente maior em meninos; – He não foi significativamente associada com os níveis séricos de lipídeos ou com histórico familiar de DCV;
De Laet C / Estados Unidos / 1999 ⁹	American Journal of Clinical Nutrition	Transversal	647 crianças e adolescentes (cinco a 19 anos)	Estabelecer a distribuição da He total em uma população de escolares saudáveis e determinar a relação entre He, folato e vitamina B12.	<ul style="list-style-type: none"> – As concentrações de He foram menores nas crianças e se elevaram de maneira proporcional à idade; – Nos adolescentes com idade superior a 15 anos, as concentrações de He foram maiores nos meninos;
Shen MH / Taiwan / 2002 ¹⁰	Clinical Biochemistry	Transversal	1.235 adolescentes (12 a 15 anos)	Examinar a associação entre os níveis plasmáticos de He, folato e vitamina B12 e fatores de risco cardiovascular entre crianças em Taiwan.	<ul style="list-style-type: none"> – Os meninos apresentaram níveis mais elevados de He plasmática do que as meninas; – Os níveis plasmáticos de He foram associados positivamente ao peso e à altura e às pressões sistólica e diastólica elevadas, mas não relacionados com o perfil lipídico;

Quadro 1 (continuação). Características dos estudos rastreados de 1997 a 2011.

Autor/ País / Ano de publicação	Periódico	Delineamento	Amostra	Objetivo (s)	Principais Resultados
Must A / Estados Unidos / 2003 ¹¹	The Journal of Nutrition	Transversal	2.027 crianças e adolescentes (quatro a 19 anos)	Descrever a distribuição de He total em uma amostra de crianças e adolescentes nos EUA, e testar as diferenças das concentrações de He entre sexo, idade e categorias étnicas.	<ul style="list-style-type: none"> - As concentrações de He total de meninos e meninas começam a divergir a partir dos dez anos, sendo os meninos a apresentarem concentrações mais elevadas; - Diferenças nas concentrações de He total entre as categorias étnicas foram encontradas no grupo das meninas, sendo maiores nas não-hispânico-africanas-americanas;
Gillium RF / Estados Unidos / 2004 ¹²	Annals of Epidemiology	Transversal	941 adolescentes (12 a 16 anos)	Descrever a distribuição e avaliar a associação da concentração de He total com variáveis associadas à síndrome de resistência à insulina em adolescentes.	<ul style="list-style-type: none"> - Houve associação entre He total e história familiar de pressão elevada ou derrame e pressão arterial sistólica elevada em adolescentes do sexo masculino; - Não houve associação significativa entre He total e percentual de Hemoglobina Glicada A1c em meninos e meninas;
Casanueva V / Chile / 2003 ¹³	Revista Médica del Chile	Caso-Controle	80 crianças e adolescentes (seis a 15 anos)	Medir os níveis plasmáticos de He, folato e vitamina B12 em crianças com e sem história familiar de DCV.	<ul style="list-style-type: none"> - Crianças com histórico familiar de DCV apresentaram níveis mais elevados de He no soro do que aqueles sem esse histórico;

Quadro 1 (continuação). Características dos estudos rastreados de 1997 a 2011.

Autor/ País / Ano de publicação	Periódico	Delineamento	Amostra	Objetivo (s)	Principais Resultados
Beynum IM / Holanda / 2005 ¹⁴	American Journal of Clinical Nutrition	Transversal	234 crianças e adolescentes (dois a 19 anos)	Descrever He e seus preditores em crianças holandesas.	<ul style="list-style-type: none"> - Em ambos os sexos, as concentrações de He aumentaram em função da idade; - O Folato plasmático foi considerado como preditor dos níveis plasmáticos de He;
Brasileiro RS / Brasil / 2005 ¹⁵	Nutrición Hospitalaria	Caso-Controle	239 adolescentes (15 a 19 anos)	Testar a hipótese de que adolescentes com sobrepeso apresentam maiores concentrações de He total do que adolescentes sem sobrepeso e explorar a associação entre os níveis plasmáticos de He com ácido fólico, vitamina B12 e alguns fatores de risco para DCV em ambos os grupos.	<ul style="list-style-type: none"> - As médias de He total foram elevadas em ambos os grupos e foram maiores nos meninos do que nas meninas; - O triglicerídeo, o LDL colesterol e a resistência à insulina foram maiores no grupo de adolescentes com sobrepeso, e o HDL colesterol foi maior no grupo sem sobrepeso;
Papandreou D / Grécia / 2006 ¹⁶	Clinical Nutrition	Transversal	524 crianças e adolescentes (seis a 15 anos)	Investigar a distribuição e determinantes dos níveis totais de He sérica em crianças gregas saudáveis.	<ul style="list-style-type: none"> - Os níveis plasmáticos de He foram aumentando com a idade e os meninos apresentaram He total mais elevada que as meninas; - Idade e níveis de folato foram os mais significativos e independentes determinantes associados a He total;

Quadro 1 (continuação). Características dos estudos rastreados de 1997 a 2011.

Autor/ País / Ano de publicação	Periódico	Delineamento	Amostra	Objetivo (s)	Principais Resultados
Papandreou D / Grécia / 2006 ¹⁷	British Journal of Nutrition	Transversal	520 crianças e adolescentes (seis a 15 anos)	Fornecer um conjunto de dados específicos para He total e determinar a relação entre He e folato, vitamina B12, idade, IMC, pressão arterial e dieta em uma população grega pediátrica.	<ul style="list-style-type: none"> - A maior média de concentração de Hct foi em meninos; - As concentrações de He eram menores em crianças e aumentavam proporcionalmente à idade; - Houve correlação entre os He elevada e idade, folato, IMC e pressão sistólica elevada;
Huemer M / Austria / 2006 ¹⁸	Pediatrics Research	Transversal	264 crianças e adolescentes saudáveis (dois a 17 anos)	Investigar concentrações de He total e a relação entre He e folato, cobalamina, polimorfismos genéticos e outras variáveis clínicas.	<ul style="list-style-type: none"> - As concentrações de He foram significativamente influenciadas pela idade e pelas concentrações de folato e cobalamina; - Não foram observadas diferenças em relação ao sexo no tocante às concentrações de He; - Foi observada associação significativa nos indivíduos que apresentaram elevada concentração de He e o alelo MTHFR 677T;
Villarreal E / Colômbia / 2008 ¹⁹	Biomédica	Transversal	600 crianças, com idades (cinco a 14 anos)	Determinar o perfil lipídico, He e Proteína C - Reativa e identificar a relação entre esses marcadores com sexo, idade e tipo de escola.	<ul style="list-style-type: none"> - A prevalência de níveis elevados de He foi maior em meninos que em meninas; - A prevalência de lipídios elevados foi maior em meninas do que em meninos;

Quadro 1 (continuação). Características dos estudos rastreados de 1997 a 2011.

Autor/ País / Ano de publicação	Periódico	Delineamento	Amostra	Objetivo (s)	Principais Resultados
Kerr MA / Inglaterra / 2009 ²⁰	Pediatrics	Transversal	2127 jovens (quatro a 18 anos)	Investigar idade, sexo, e fatores de estilo de vida como determinantes de folato, vitamina B12 e He em crianças e adolescentes britânicos e propor intervalos de referência por idade para estes biomarcadores.	<ul style="list-style-type: none"> - As concentrações de He aumentaram progressivamente com o aumento da idade e foram maiores nos meninos do que nas meninas;
Akanji AO / Kuwait / 2010 ²¹	Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases	Transversal	774 adolescentes, sendo 316 meninos e 458 meninas saudáveis (10 a 19 anos)	Investigar idade, sexo e massa corporal como determinantes de folato, vitamina B12 e He em adolescentes árabes e propor intervalos de referência para estes biomarcadores.	<ul style="list-style-type: none"> - Há uma relação de aumento entre idade e níveis plasmáticos de He; - Meninos apresentaram níveis de He total significativamente mais elevados;

Discussão

Este estudo teve como objetivo revisar a literatura acerca da relação entre He e risco cardiovascular na faixa etária de crianças e adolescentes. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a Hhe é um relevante fator de risco para o desenvolvimento da doença vascular²². Destaca-se o fato de 30,0% a 35,0% dos indivíduos com DCV apresentarem normocolesterolemia, porém mais de 40,0% dos pacientes com doença primária da artéria coronária, cerebrovascular ou vascular periférica têm Hhe²³.

Os artigos avaliados não afirmaram que a He é um fator de risco cardiovascular independente em crianças e adolescentes. O interesse na He como um fator causal na infância foi estimulado a partir da observação de que mais de 50,0% das crianças com desordem genética de homocisteinúria morriam prematuramente de doença vascular²⁴. O estudo de Huemer *et al.*¹⁸ observou associação significativa nos indivíduos que apresentaram elevada concentração de He e o alelo MTHFR 677T. Em adultos, os genótipos MTHFR 677T e o heterozigoto MTHFR 677T/1298C são associados com Hhe e DCV²⁵.

Além dos defeitos genéticos, os níveis de folato, vitamina B12 e cobalamina estão inversamente relacionadas com a concentração plasmática de He²⁶. O metabolismo intracelular da He ocorre por meio de uma via de remetilação, responsável pela conversão da He em metionina, e uma via de transulfuração, que converte a He em cisteína. Na via de remetilação atuam como coenzimas, ou cossustratos provenientes do folato e da vitamina B12, e na via de transulfuração, por sua vez, da vitamina B6^{27,28}. Os estudos analisados nessa revisão que avaliaram He e esses nutrientes encontraram relação inversamente proporcional, evidenciando que uma das medidas preventivas da Hhe é o tratamento nutricional, isolado ou combinado, das vitaminas envolvidas nas diversas vias do metabolismo da He, constituindo-se também, como importantes marcadores de Hhe.

Os artigos dessa revisão que apontaram níveis plasmáticos de He mais elevados no sexo masculino^{8,9,10,11,15,16,17,19,20,21} estão de acordo com a literatura. Fukagawa *et al.*²⁹ avaliaram as diferenças existentes no ciclo da metionina com isótopos estáveis em homens e mulheres, e observaram que a taxa de transmetilação e remetilação da homocisteína era maior nas mulheres do que nos homens. Os autores sugeriram que a causa de níveis mais elevados de He no sexo masculino pode estar associadas à maior síntese de creatina e à maior massa muscular encontrada nos homens, condicionando diferentes taxas de formação desse aminoácido intermediário. Também é possível que os estrógenos proporcionem diminuição

dos níveis de homocisteína, pelo aumento da remetilação nas mulheres, entretanto, os mecanismos pelos quais o estrógeno provocaria redução nos níveis de homocisteína ainda são desconhecidos^{30,31}.

Dos 15 estudos analisados, oito avaliaram que os níveis plasmáticos de He nos adolescentes (idade superior a dez anos) eram maiores do que nas crianças. Os níveis de homocisteína aumentam com a idade, independentemente do sexo. Isso é secundário à queda dos níveis dos cofatores vitamínicos, resultando na redução da atividade enzimática da via metabólica ou à coexistência de doença renal³². Em 1998, o estudo de Bydlowski, Magnanelli e Chamone³³ relatou que crianças tendem a apresentar concentrações mais elevadas de He, embora essas concentrações diminuam com o aumento da idade. A redução na produção ou atividade enzimática para o metabolismo da He, disfunção renal, diminuição na biodisponibilidade de vitaminas (B6, B12 e folato), podem explicar este fenômeno²⁸.

Nesta revisão, três trabalhos avaliaram a associação entre He e histórico familiar positivo para DCV, os quais enfatizaram o histórico de derrame e pressão arterial sistólica e/ou diastólica elevadas. Esse fato é preocupante diante da forte relação entre He e mecanismos aterogênicos, visto que nos artigos analisados, a He foi assinalada como um fator de risco cardiovascular na faixa etária estudada, nos três continentes contemplados pelos estudos (América, Europa e Ásia). Nesse sentido, revisão sistemática com metanálise sobre He e risco cardiovascular, elaborada por Humphrey *et al.*²⁴, concluiu que níveis elevados de He independentemente e moderadamente podem aumentar em cerca de 20,0% os ricos de desenvolver DCV na infância. Além disso, outros dois estudos, também utilizando técnicas metanalíticas, calcularam o benefício na redução das concentrações de He e verificaram que a diminuição em três a cinco $\mu\text{mol/L}$ nos níveis desse marcador pode reduzir a incidência de trombose venosa, acidente vascular cerebral e derrame^{34,35}.

No cenário atual das doenças crônicas, principalmente obesidade e DCV, destaca-se o trabalho de Brasileiro *et al.*¹⁵ cuja amostra foi composta por adolescentes com e sem excesso de peso e cujos resultados demonstraram níveis mais elevados de He naqueles com sobrepeso. Observa-se, portanto, que, embora os mecanismos fisiopatológicos por meio dos quais a Hhe pode promover aterotrombose não estejam bem definidos, a lesão vascular decorrente da oxidação da He inclui lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária e aumento da oxidação do colesterol LDL, fenômenos também observados nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade^{36,37}. Essa lesão vascular desenvolvida a partir da He oxidada e, por conseguinte, o desenvolvimento das placas de

ateroma, contribuem significativamente para a HAS³⁷. No tocante à relação He e pressão arterial elevada, três artigos estudados^{10,12,17} concluíram que os níveis plasmáticos de He foram associados positivamente às pressões sistólica e/ou diastólica elevadas.

Em contrapartida, os resultados desta revisão apontam a necessidade de estudos correlacionando a He com outras variáveis tais como função renal e perfil glicídico, pois apenas um artigo propôs avaliar a relação entre He e hemoglobina glicada A1c, todavia não encontrou associação significativa. Isso porque é importante investigar principalmente a insulina, a qual apresenta relação diretamente proporcional com os índices de He, pois esse hormônio contribui para diminuição dos níveis plasmáticos desse aminoácido intermediário por estimular a biossíntese da enzima hepática cistationina-β-sintase, responsável pela degradação da He na via de transulfuração³⁸. Seria importante avaliar também a função renal, já que os rins contêm quantidades apreciáveis das enzimas envolvidas nas vias da transulfuração e da remetilação, executando papel importante no metabolismo e depuração da He³⁹.

Por fim, é importante ressaltar como limitações deste estudo o número restrito de bases de dados com acesso livre e a inclusão apenas de artigos completos online, implicando em um número pequeno de artigos analisados.

Conclusão

Os artigos avaliados mostraram-se bastante homogêneos, enfatizando a relação entre os níveis elevados de He com aumento da idade e sexo masculino. Todavia, níveis elevados de He não foram relacionados à determinação independente do risco cardiovascular nessa população em nenhum dos artigos avaliados. Ainda, destaca-se a importância da terapia nutricional com as vitaminas envolvidas no metabolismo da He (B6, B12 e folato) para o tratamento da Hhe na faixa etária estudada. Desse modo, a dosagem de He pode ser utilizada como indicativo para mudanças de hábitos de vida de crianças e adolescentes, principalmente no tocante a uma dieta saudável.

Os resultados desta revisão sugerem, ainda, que sejam realizadas mais pesquisas sobre a problemática proposta no Brasil, país que apresenta elevados índices de morbimortalidade cardiovascular, bem como que sejam desenvolvidos mais estudos com delineamento do tipo

caso-controle ou coorte, a fim de determinar de maneira mais coerente as causas da Hhe na população pediátrica.

Referências

1. Farias Júnior JC, Mendes JKF, Barbosa DBM, Lopes AS. Fatores de risco cardiovascular em adolescentes: prevalência e associação com fatores sociodemográficos. *Rev Bras Epidemiol.* 2011; 14: 50-62.
2. Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Bras.* 2010; 9: 28-41.
3. Amorim KS, Lopes AS, Pererira IA. Impacto do exercício físico nos níveis de homocisteína, um fator de risco para aterosclerose: revisão sistemática. *Rev Bras Ativ Fis.* 2011; 16: 70-5.
4. Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53: 540-49.
5. Amorim FG, Rezende LCD, Coitinho LB, Freitas JV, Scher JÁ, Dettogni, R. S. Bioquímica clínica da aterosclerose provocada por hiper-homocisteinemia. *Revista Eletrônica de Farmácia.* 2011; 8: 36 – 59.
6. Beck CC, Lopes AS, Giuliano ICB, Borgatto, AF. Fatores de risco cardiovascular em adolescentes do município do sul do Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2011; 14: 36-49.
7. Greenlund KJ *et al.* Plasma Homocysteine Distribution and Its Association with Parental History of Coronary Artery Disease in Black and White Children. *Circulation.* 1999; 99: 2144-49.
8. Osganian SK *et al.* Distribution of and Factors Associated With Serum Homocysteine Levels in Children. *JAMA.* 1999; 281:1189-96.
9. De Laet C *et al.* Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr.* May. 1999; 69: 968-72.
10. Shen MH, Chu NF, Wu DM, Chang JB. Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamin B12 levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study. *Clinical Biochemistry.* 2002; 35: 495 – 8.
11. Must A, Jacques PF, Rogers G, Rosenberg IH, Selhub J. Serum Total Homocysteine Concentrations in Children and Adolescents: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Nutr.* August 2003; 133: 2643-49.
12. Gillium RF. Distribution of Total Serum Homocysteine and its Association with Parental History and Cardiovascular Risk Factors at Ages 12–16 Years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol.* 2004; 14: 229 – 33.
13. Víctor Casanueva E, Ximena Cid C, Matilde Cancino M, Laura Borzone T, Luis Cid S. Homocisteína en niños y adolescentes. Relación con historia familiar de enfermedad cardiovascular. *Rev Méd Chile.* 2003; 131: 997-1002.

14. Beynum IM, Heijer M, Thomas CMG, Afman L, Emmerzaal DO, Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1110-6.
15. Brasileiro RS, Escrivão MAMS, Taddei JAAC, Almeida VD, Ancona-Lopez F. Plasma total homocysteine overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutr Hosp.* 2005; 20: 313-19.
16. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, Rousso I, Arvanitidou M. Total serum homocysteine, folate and vitamin B12 in a Greek school age population. *Clinical Nutrition.* 2006; 25:797-802.
17. Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, Rousso I, Arvanitidou M. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6–15 years. *British Journal of Nutrition.* 2006; 96: 719–24.
18. Huemer M *et al.* Total Homocysteine, Folate, and Cobalamin, and Their Relation to Genetic Polymorphisms, Lifestyle and Body Mass Index in Healthy Children and Adolescents. *PEDIATRIC RESEARCH.* 2006; 60: 764-69.
19. Villarreal E, Forero Y, Poveda, E, Baracaldo C, López E. Marcadores de riesgo cardiovascular em escolares de cinco departamentos de la región oriental em Colombia. *Biomédica.* 2008; 28: 38-49.
20. Kerr MA *et al.* Folate, Related B Vitamins, and Homocysteine in Childhood and Adolescence: Potential Implications for Disease Risk in Later Life. *PEDIATRICS.* 2009; 123: 627-35.
21. Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: Reference ranges and potential determinants. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2010; 20:1-7.
22. Pinto WJ, Areas MA, Marialva JE, Cardoso SMG, Pinto EG. Homocisteína e risco cardiovascular. *Rev. Ciênc. Campinas,* 2009; 18: 259-68.
23. Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol,* 2004; 40: 3110-20.
24. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1203-12.
25. Prengler M, Sturt N, Kywawych S, Surtees R, Liesner R, Kirkhan F. Homozygous thermolabile variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a potential risk factor for hiperhomocisteinaemia, CVD, and stroke in childhood. *Rev Med Child Neurol,* 2001; 43: 220-25.
26. Diniz-Santos DR, Andrade GCF. A homocisteína como fator de risco para a aterosclerose. *R. Ci. Méd. biol.* 2005; 4: 158-66.
27. Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Tratamento dietético da hiperhomocisteinemia na doença arterial periférica. *J Vasc Bras.* 2010; 9: 28-41.
28. Zacarias-Castillo R, Hernández-Rebollar AE, Zajarias-Rabchinsky A, González-Bárcena D. Hiper-homocisteinemia. Um nuevo factor de riesgo coronário. *Gac Méd Méx.* 2001. 137: 335-45.
29. Fukagawa NK, Martin JM, Wurthmann A, Prue AH, Ebenstein D, O’rourke B. Sex-related differences in methionine metabolism and plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 22-9.

30. Harboe-Gonçalves L, Vaz LS, Buzzi M, Associação Entre Níveis Plasmáticos de Homocisteína e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Arq Neuropsiquiatr 2005; 63: 97-103.
31. Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Concentração de homocisteína em pacientes portadores de doença arterial periférica atendidos em um serviço público de saúde. J Vasc Bras. 2009; 8: 318-26.
32. Dias PMT, Mezzomo A, Peteffi C, Pezzi DR. Homocisteína: Um fator de risco vascular. Rev Cient AMECS. 2001; 10: 53 – 58.
33. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-homocisteinemia e Doenças Vaso-Oclusivas. Arq Bras Cardiol. 1998, 71: 69-76.
34. Ueland PM, Refsum H, Beresford AS, Mollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular disease. A, J Clin Nutr. 2000, 72: 324-32.
35. Van Guldener C, Nanayakkara PW, Stehouver CD. Homocysteine and blood pressure. Curr Hypertens R. 2003; 5: 26-31.
36. Moura MSB, Martins MCC, Souza Filho MD. Hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular. ConScientiae Saúde. 2011; 10: 181-85.
37. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. Arq Bras Cardiol. 2008; 90: 301-8.
38. Rodrigues LEA. Hiper-homocisteinemia como fator de risco no diabetes. Diabetes clínica. 2003; 6: 434-40.
39. Lana Carneiro Almeida LC, Tomita LY, Almeida VD, Cardoso MA. Preditores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos das concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitaminas B12 e B6 em mulheres de baixa renda de São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2008; 24: 587-96.

4.2 SEGUNDO ARTIGO

HOMOCISTEÍNA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE

HOMOCYSTEINE AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN OVERWEIGHT OR OBESITY CHILD AND ADOLESCENTS

Adriana Amorim de Farias Leal^I, Mônica Oliveira da Silva Simões^{II}, Alessandra Teixeira^{II}, Carla Campos Muniz Medeiros^{III}, Ástrid Camêlo Palmeira^I, Gabriella Menezes Almeida de Castro^{IV}, Mayara Larrys Gomes de Assis^{IV}, Maísa Soares de Oliveira^{IV}

^I Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

^{II} Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

^{III} Departamento de Enfermagem da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

^{IV} Programa de Iniciação Científica da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os níveis plasmáticos de Homocisteína (He) em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, bem como sua relação com os fatores de risco cardiovascular.

Métodos: Foi realizado estudo transversal de julho de 2011 a maio de 2012 com crianças e adolescentes, entre dois e 18 anos, com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade, atendidos no Centro de Obesidade Infantil (COI), no município de Campina Grande - PB. Foi utilizado um formulário estruturado para registro das variáveis demográficas, socioeconômicas e clínicas e os pacientes foram submetidos à realização de exames laboratoriais para definição dos perfis lipídico e glicídico e mensuração dos níveis plasmáticos de He.

Resultados: Foram avaliados 165 crianças e adolescentes, com média de idade de 12,5 ($\pm 2,5$) anos, sendo a maioria do sexo feminino (57,0%). No tocante ao perfil lipídico, destaca-se o maior número de indivíduos com colesterol HDL baixo (88,5%). Os níveis plasmáticos de He mostraram-se elevados em 24,2% da amostra. As médias de He variaram de 4,3 a 18,9 $\mu\text{mol/L}$, sendo maiores no sexo masculino, nos adolescentes, nos pacientes com obesidade e, ainda, que apresentaram insulinemia elevada e resistência insulínica.

Conclusão: Os resultados apontados nesse estudo ressaltam a importância da detecção e do controle da concentração plasmática de He como fator de risco cardiovascular emergente, bem como a necessidade de mais estudos para avaliação dos fatores biológicos e clínicos relacionados à alteração do seu metabolismo.

Descritores: Homocisteína; Doenças Cardiovasculares; Criança; Adolescente; Obesidade.

ABSTRACT

Objective: Evaluate plasma levels of homocysteine (Hy) in overweight or obese children and adolescents, as well as the relation between cardiovascular risk factors with these levels.

Methods: It is a cross-sectional study conducted from July 2011 to May 2012 with overweight or obesity children and adolescents aged two to 18 years, seen at Childhood Obesity Center (IOC) in Campina Grande - PB. We used a structured form for registration demographic, socioeconomic and clinics variables and the patients underwent laboratory tests to define the lipid and glucose profiles and measurement of plasma levels of Hy.

Results: Were evaluated a total of 165 children and adolescents with a mean age of 12.5 (\pm 2.5) years and the majority were female (57.0%). Regarding the lipid profile, there was more individuals with low HDL cholesterol (88.5%). Plasma levels of Hy showed up high in 24.2% of the sample. Hy means ranged from 4.3 to 18.9 $\mu\text{mol} / \text{L}$, being higher in male, obese teens, and also in patients with higher insulin levels and insulin resistance.

Conclusions: The results presented in this study emphasize the importance of detecting and controlling the plasma levels of Hy as an independent cardiovascular risk factor, and the need for further studies to evaluate the clinical and biological factors related to alteration of its metabolism.

Keywords: Homocysteine; Cardiovascular Diseases; Child; Adolescent; Obesity.

INTRODUÇÃO

Nos países desenvolvidos e em desenvolvimento é observada elevação significativa de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. Nesse contexto, o excesso de peso é considerado importante marcador de risco para diversas enfermidades, principalmente as doenças cardiovasculares (DCV) (1).

A etiogenia das DCV está associada a alguns fatores de risco, que podem ser classificados em dois grupos: fatores intrínsecos, ou não suscetíveis à modificação (idade, sexo, hereditariedade) e fatores extrínsecos, ou que podem ser modificados (dislipidemia, dieta, tabagismo, sedentarismo) (2).

Dentre os fatores extrínsecos, destaca-se a Homocisteína (He), um aminoácido intermediário do metabolismo intracelular da metionina, envolvido no processo de oxidação celular, que favorece a instalação de placas de ateroma e, por isso, é apontado como fator de risco cardiovascular emergente (3).

Os níveis plasmáticos de He podem ser determinados por características genéticas, biológicas, nutricionais, hormonais e de hábitos de vida. (4). Nesse sentido, é essencial a investigação de possíveis fatores que se relacionam diretamente com as concentrações de He, tais como déficit de enzimas, baixo consumo de folato e vitamina B₁₂, idade, sexo masculino, consumo elevado de álcool e níveis de estradiol (5).

Além disso, a hiper-homocisteinemia (Hhe) é considerada condição independente para o desenvolvimento da lesão vascular aterosclerótica, podendo atuar de forma sinérgica com outros fatores como obesidade, hiperglicemia, hipercolesterolemia e hipertensão arterial (6).

Diante do exposto, o objetivo do estudo foi avaliar os níveis plasmáticos de He em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, bem como sua relação com os fatores de risco cardiovascular.

METODOLOGIA

Foi desenvolvido estudo transversal, com abordagem quantitativa, sendo a coleta de dados realizada de julho de 2011 a maio de 2012 com os pacientes acompanhados no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida do município de Campina Grande – PB. O estudo faz parte de um projeto mais amplo intitulado “*Risco cardiovascular e para o diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes obesos com síndrome metabólica: um estudo longitudinal*”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, sobre o CAAE 0256.0.133.000-11.

A amostra por conveniência foi composta por crianças e adolescentes entre dois e 18 anos com sobrepeso/obesidade. Neste período, compareceram ao COI 200 crianças e adolescentes, dos quais 26 não aceitaram realizar a coleta sanguínea, cinco foram excluídos por possuírem idade igual ou superior a 19 anos e quatro por apresentarem estado nutricional normal, totalizando 165 indivíduos avaliados.

O estado nutricional foi determinado a partir do cálculo do índice de massa corporal (IMC). Foram classificados com sobrepeso os pacientes que se encontravam entre o percentil 85 e 95 e com obesidade aqueles no percentil ≥ 95 , definidos conforme as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (7). As crianças, os adolescentes e suas respectivas mães foram pesados em balança calibrada com precisão de 0,1 kg. A altura foi medida em estadiômetro rígido com precisão de 0,01 cm. Para avaliar o estado nutricional materno foram utilizados os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde - OMS (8).

Em relação aos antecedentes familiares para DCV (Hipertensão Arterial Sistêmica – HAS, Diabetes Mellitus tipo 2 - DM2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), considerou-se o relato de pelo menos um desses eventos em parentes de primeiro grau: pais, avós, tias e tios.

A circunferência abdominal foi mensurada no ponto médio entre a lateral da crista ilíaca e o bordo inferior da última costela durante a expiração. Foram considerados elevados os valores maiores ao percentil 90, para sexo e idade, de acordo com os critérios propostos pela *International Diabetes Federation* (9), observando-se o limite máximo de 88 centímetros para as meninas e 102 centímetros para os meninos, segundo o *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III*.

A pressão arterial foi aferida em três momentos por método auscultatório, com intervalo de 2 minutos, considerando-se a média aritmética das duas últimas medidas. Os critérios para diagnóstico de pressão arterial elevada seguiram as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (10). Para os indivíduos até 17 anos, foram diagnosticados com pressão arterial elevada os que apresentaram percentil de pressão sistólica e/ou diastólica maior ou igual a 90. Para os indivíduos com mais de 17 anos, foram diagnosticados com pressão arterial elevada os que apresentaram medidas de pressão sistólica maiores ou iguais a 140 mmHg e de pressão diastólica maiores ou iguais a 90 mmHg.

Para as análises bioquímicas os pacientes cumpriram o jejum de 12 horas antes da coleta sanguínea de 10 mL. As dosagens de triglicédeos, colesterol total e frações e glicose foram realizadas por meio do método colorimétrico enzimático. Os pontos de corte para níveis lipídicos insatisfatórios foram os determinados pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (11). A hiperglicemia foi determinada a partir de valores maiores ou iguais que 100 mg/dL, de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Diabetes Association* (12). Em relação à insulina, dosada por meio do método de quimioluminescência, valores maiores ou iguais a 15 μ UI/ mL foram considerados elevados ⁽⁶¹⁾. O grau de resistência à insulina (HOMA - IR) foi calculado pelo produto da insulinemia pela glicemia e dividindo-se o resultado por 22,5, considerando-se como ponto de corte o HOMA- IR \geq 2,5 (13).

O método para dosagem de He foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) e os valores de referência adotados para este estudo foram aqueles elucidados por Refsum *et al.* (14), que determinaram os valores maiores iguais a 10 μ mol/L como elevados para indivíduos até 14 anos, e valores maiores iguais a 15 μ mol/L como elevados para indivíduos com 15 anos ou mais.

As dosagens bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba, exceto as dosagens de insulina e He, as quais foram realizadas em um laboratório terceirizado, com verba de incentivo a pesquisa, certificado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.

O tratamento estatístico descritivo foi realizado por meio de médias, desvio padrão e frequências, e os dados foram analisados no programa SPSS, versão 17.0. Para a associação entre He e os demais fatores de risco cardiovascular foi utilizado o teste do Qui - quadrado e para comparação entre as médias foi utilizada análise de variância. O nível de significância adotado foi de 5

RESULTADOS

Do total de 165 crianças e adolescentes avaliados, com média de idade de 12,5 (\pm 3,5) anos, a maioria era do sexo feminino (57,0%), adolescente (75,2%) e considerou sua cor como não branca (63,6%). As variáveis demográficas e socioeconômicas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição percentual dos dados demográficos e socioeconômicos, de acordo com o sexo, das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), Campina Grande, 2011-2012.

Variáveis	Sexo	
	Masculino n (%)	Feminino n (%)
Faixa etária		
Criança (2 a 9 anos)	21 (51,2)	20 (48,8)
Adolescente (10 a 19 anos incompletos)	50 (40,3)	74 (59,7)
Estado Nutricional da Criança/Adolescente		
Sobrepeso ($85 \geq$ pIMC < 95)	08 (28,6)	20 (71,4)
Obesidade (pIMC ≥ 95)	63 (46,0)	74 (54,0)
Cor		
Branca	25 (41,7)	35 (58,3)
Não Branca	46 (43,8)	59 (56,2)
Tipo de Escola		
Particular	34 (41,5)	48 (58,5)
Pública	36 (44,4)	45 (55,6)
Não estuda	01 (50,0)	01 (50,0)
Renda familiar total		
\leq dois salários	38 (46,9)	43 (53,1)
$>$ dois salários	33 (39,3)	51 (60,7)
Número de moradores por domicílio		
2-5	61 (42,4)	83 (57,6)
6 ou mais	10 (47,6)	11 (52,4)
Estado Nutricional Materno		
Baixo peso	00 (0,0)	01 (100,0)
Normal	10 (32,3)	21 (67,7)
Sobrepeso	24 (44,4)	30 (55,6)
Obesidade	37 (46,8)	42 (53,2)
Escolaridade Materna		
≤ 8 anos de estudo	17 (37,0)	29 (63,0)
≥ 9 anos de estudo	54 (45,4)	65 (54,6)

A tabela 2 descreve a variável antecedentes familiares. A maioria dos pacientes apresentou três ou mais antecedentes (78,8%), dos quais o mais frequente foi a HAS (84,8%).

Tabela 2. Distribuição percentual dos antecedentes familiares das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), em relação à presença, número e tipo de antecedente, Campina Grande, 2011-2012.

Variáveis	n (%)
Presença de antecedentes	
Sim	162 (98,2)
Não	03 (1,8)
Número de antecedentes	
1-2	35 (21,2)
3 ou mais	130 (78,8)
Tipo de antecedente	
Hipertensão Arterial Sistêmica	140 (84,8)
Obesidade	122 (73,9)
Diabetes Mellitus tipo 2	109 (66,1)
Hipercolesterolemia	86 (52,1)
Infarto Agudo do Miocárdio	56 (33,9)
Hipertrigliceridemia	53 (32,1)
Acidente vascular cerebral	45 (27,3)

Em relação às demais variáveis clínicas estudadas, 83,0% da amostra apresentou estado nutricional de obesidade. No tocante ao perfil lipídico, destaca-se maior número de indivíduos com colesterol HDL baixo (88,5%). Os níveis plasmáticos de He mostraram-se elevados em 25,0% da amostra.

A tabela 3 apresenta a frequência e a razão de chances com respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para os fatores de risco cardiovascular segundo os níveis plasmáticos de He.

Tabela 3. Frequência e razão de chances com respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para os fatores de risco cardiovascular segundo os níveis plasmáticos de He das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), Campina Grande, 2011-2012.

Variáveis	Total (n=165)	Níveis de Homocisteína		OR (IC 95%)	p*
		He elevada (n=40) n (%)	He normal (n=125) n (%)		
Circunferência abdominal					
Aumentada (percentil > 90)	121 (73,3)	28 (23,1)	93 (76,9)	0,803	0,584
Normal	44 (26,7)	12 (27,3)	32 (72,7)	(0,366 – 1,763)	
Pressão Arterial Sistólica					
Elevada (percentil ≥ 90)	24 (14,5)	05 (20,8)	19 (79,2)	0,797	0,448
Normal	141 (85,5)	35 (24,8)	106 (75,2)	(0,277 – 2,293)	
Pressão Arterial Diastólica					
Elevada (percentil ≥ 90)	46 (27,9)	09 (19,6)	37 (80,4)	0,690	0,503
Normal	119 (72,1)	31 (26,1)	88 (73,9)	(0,299 – 1,592)	
Colesterol Total					
Elevado (≥150mg/dL)	101 (61,2)	19 (18,8)	82 (81,2)	0,474	0,041
Normal	64 (38,8)	21 (32,8)	43 (67,2)	(0,230 – 0,977)	
Colesterol LDL					
Elevado (≥100mg/dL)	83 (50,3)	18 (21,7)	65 (78,3)	0,717	0,363
Normal	79 (49,7)	22 (27,8)	57 (72,2)	(0,350 – 1,470)	
Colesterol HDL					
Baixo (< 45 mg/dL)	146 (88,5)	38 (95,0)	108 (86,4)	2,991	0,111
Normal	19 (11,5)	02 (5,0)	17 (13,6)	(0,660 – 13,553)	
Triglicédeos					
Elevado (≥100mg/dL)	104 (63,0)	22 (21,2)	82 (78,8)	0,641	0,227
Normal	61 (37,0)	18 (29,5)	43 (70,5)	(0,311 – 1,322)	
Glicemia					
Elevada (≥100mg/dL)	03 (1,9)	01 (33,3)	02 (66,7)	1,577	0,568
Normal	162 (98,1)	39 (24,1)	123 (75,9)	(0,139 – 17,864)	
Insulinemia					
Elevada (≥ 15 µUI/ mL)	40 (25,0)	12 (30,0)	28 (70,0)	1,485	0,329
Normal	125 (75,0)	28 (22,4)	97 (77,6)	(0,670 – 3,292)	
Resistência insulínica					
Presente (HOMA≥2,5)	56 (33,9)	16 (28,6)	40 (71,4)	1,417	0,352
Ausente	109 (66,1)	24 (22,0)	85 (78,0)	(0,679 – 2,957)	

* Teste do qui-quadrado

A média de He foi de 9,2 $\mu\text{mol/L}$ ($\pm 2,9$) com valor mínimo de 4,3 $\mu\text{mol/L}$ e máximo de 18,9 $\mu\text{mol/L}$. Quando comparada por fator de risco cardiovascular, verificou-se que as médias foram significativamente maiores nos seguintes grupos: sexo masculino, adolescentes, pacientes com obesidade, insulinemia elevada e presença de Resistência insulínica (Tabela 4). Houve significância estatística entre He e idade, sexo e resistência insulínica.

Tabela 04. Valores médios, desvio padrão e intervalo de confiança de He de acordo com os demais fatores de risco cardiovascular das crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade atendidos no COI (n=165), Campina Grande, 2011-2012.

Variáveis	Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)		Variáveis	Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)	
	Média \pm DP (IC 95%)	<i>p</i> *		Média \pm DP (IC 95%)	<i>p</i> *
Sexo			Colesterol Total		
Masculino	9,9 \pm 3,4 (9,1 – 10,7)	0,005	Elevado	9,0 \pm 2,7 (8,5 – 9,5)	0,310
Feminino	8,7 \pm 2,3 (8,2 – 9,1)		Normal	9,5 \pm 3,1 (8,7 – 10,2)	
Idade			Colesterol HDL		
Criança	8,4 \pm 1,9 (7,8 – 9,0)	0,036	Baixo	9,3 \pm 3,0 (8,8 – 9,8)	0,096
Adolescente	9,5 \pm 3,1 (8,9 – 10,0)		Normal	8,1 \pm 1,3 (7,5 – 8,8)	
Estado Nutricional			Colesterol LDL		
Sobrepeso	9,0 \pm 3,1 (7,8 – 10,3)	0,757	Elevado	9,1 \pm 2,8 (8,5 – 9,8)	0,649
Obesidade	9,2 \pm 2,8 (8,7 – 9,7)		Normal	9,3 \pm 2,9 (8,8 – 10,0)	
Circunferência Abdominal			Glicemia		
Aumentada	9,1 \pm 2,7 (8,6 – 9,6)	0,322	Elevada	8,5 \pm 1,4 (5,1 – 11,9)	0,671
Normal	9,6 \pm 3,2 (8,6 – 10,6)		Normal	9,2 \pm 2,9 (8,8 – 9,7)	
Pressão Arterial Sistólica			Insulinemia		
Elevada	8,5 \pm 2,0 (7,6 – 9,3)	0,182	Elevada	10,0 \pm 3,2 (8,8 – 10,9)	0,081
Normal	9,3 \pm 3,0 (8,8 – 9,8)		Normal	9,0 \pm 2,7 (8,5 – 9,4)	
Pressão Arterial Diastólica			Resistência Insulínica		
Elevada	9,0 \pm 2,8 (8,1 – 9,8)	0,504	Presente	10,0 \pm 3,5 (9,1 – 10,9)	0,011
Normal	9,3 \pm 2,9 (8,8 – 9,8)		Ausente	8,8 \pm 2,4 (8,3 – 9,3)	
Triglicerídeos					
Elevado	9,1 \pm 3,1 (8,5 – 9,7)	0,437			
Normal	9,4 \pm 2,5 (8,8 – 10,1)				

* Análise de Variância

DISCUSSÃO

O fato de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência implica a necessidade de que os fatores de risco cardiovascular sejam amplamente investigados nessa fase, objetivando intervenções precoces e, conseqüentemente, a redução da morbimortalidade na fase adulta (15).

De acordo com Bereson *et al.* (16), o risco cardiovascular é diretamente proporcional ao grau de obesidade. A amostra pesquisada no COI apresentou uma característica em comum: o excesso de peso. No Brasil, o processo de transição nutricional observado nas últimas décadas indica o aumento da prevalência de sobrepeso ou obesidade na população em geral. Leal *et al.* (17), realizaram estudo de base populacional com crianças e adolescentes entre cinco e 19 anos, constatando uma prevalência de excesso de peso de 13,3% no estado de Pernambuco, sendo 9,5% de sobrepeso e 3,8% de obesidade.

Em relação ao estado nutricional materno, o presente estudo verificou que 24,1% das mães das crianças e adolescentes avaliados apresentaram sobrepeso, fato que corrobora com os resultados encontrados por Silva, Baladan e Motta (18), analisando crianças e adolescentes com obesidade entre sete e 12 anos e seus progenitores, observando que o estado nutricional das mães dos pacientes avaliados mostrou-se consideravelmente alterado (29,9% de sobrepeso).

Em estudo realizado por Strufaldi, Silva e Puccini (19), dos 929 escolares avaliados, 328 (35,3%) relataram antecedente familiar positivo para DCV; destes, 20,0% apresentavam antecedentes de DCV precoce, 17,3% de HAS, 8,5% obesidade, 5,9% dislipidemia e 3,7% DM2. No nosso estudo, entretanto, houve uma maior prevalência (97,7%) de crianças e adolescentes com relato de antecedentes familiares, destacando-se a ocorrência de HAS (82,2%), sendo os avós os parentes com maior número de relato desses antecedentes (93,6%). No tocante ao número de antecedentes familiares, houve prevalência do relato de três antecedentes ou mais (78,8%).

Estudos apontam que a HAS pode iniciar na infância. Rinaldi *et al.* (20), em 2012, avaliaram 903 crianças e adolescentes de Botucatu (SP), com média de idade de 9,3 ($\pm 2,5$) anos, encontrando prevalência de hipertensão arterial de 2,9%. Freitas *et al.* (21), por sua vez, analisaram uma amostra de 184 adolescentes, dos quais 9,8% dos indivíduos apresentaram pressão arterial sistólica aumentada e 12,5% elevação da pressão arterial diastólica. Com frequências semelhantes e utilizando o mesmo ponto de corte dos estudos citados, 14,5% da

amostra do COI apresentou pressão arterial sistólica elevada e 27,9% pressão arterial diastólica elevada, reforçando a relação entre excesso de peso e pressão arterial elevada.

A obesidade leva a alterações no metabolismo lipídico. A OMS preconiza que cerca de 84,0% dos adolescentes estão em países em desenvolvimento como o Brasil, e essa porcentagem em relação aos outros grupos aumentou, porém pouca importância é dada à determinação do perfil lipídico na adolescência (22). No entanto, estudos recentes afirmam que a hipertrigliceridemia associada a altos níveis de colesterol LDL aumenta em seis vezes o risco de DCV, bem como que o desenvolvimento da aterosclerose em adolescentes obesos é potencializado pelo aumento do colesterol plasmático. Ainda, a oxidação das partículas de colesterol LDL nas paredes arteriais é considerado o principal evento de desenvolvimento das placas de ateroma (23).

No tocante ao perfil lipídico, em 2010, Araki, Barros e Santos (24) avaliaram 297 crianças e adolescentes, apresentando resultados preocupantes em relação ao colesterol HDL, pois 41,7% da amostra apresentaram níveis baixos. Na amostra estudada, todavia, utilizando os mesmos pontos de corte, houve frequência mais expressiva (88,5%) do colesterol HDL abaixo do limiar adotado, fato preocupante, uma vez que níveis séricos aumentados dessa lipoproteína diminuem o risco cardiovascular, devido ao transporte reverso do colesterol, removendo-o das células e transportando-o para o fígado, para posterior excreção (25).

Além dos fatores de risco cardiovascular discutidos até o momento, a elevação dos níveis plasmáticos de He corresponde a um fator de risco emergente para DCV (3). A patogenia da lesão vascular determinada pela Hhe inclui lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, maior adesividade plaquetária, aumento da oxidação do colesterol LDL com deposição na parede vascular e ativação direta da cascata de coagulação (26). Assim, os valores plasmáticos de He podem ser influenciados por alterações biológicas, como sexo e idade, e por outros fatores clínicos, como as dislipidemias (27). Nesse sentido a literatura aponta a relação entre aumento da síntese de colesterol e níveis elevados de He por meio de estudos em cultura de células hepáticas, mostrando aumento na expressão da enzima Hidroxi-Metil-Glutaryl Coenzima A redutase, responsável pela formação do colesterol (28,29).

Em relação ao sexo, observações feitas por Almeida *et al.* (30), mostraram que as concentrações de He tendem a ser mais elevadas nos homens do que nas mulheres, pois estas possuem o efeito protetor do hormônio estrógeno. Com o avançar da idade esses níveis também aumentam, permanecendo como fator de risco para doença coronariana, agravado

pela deficiência de vitaminas. O estudo de Kerr *et al.* (31), com crianças e adolescentes entre quatro e 18 anos, verificou que as concentrações de He aumentaram progressivamente com o aumento da idade e foram maiores nos meninos (6,3 $\mu\text{mol/L}$) do que nas meninas (6,2 $\mu\text{mol/L}$). Da mesma forma, Akanji, Thalib e Al-Isa (32), estudando adolescente de dez a 19 anos, concluíram que há uma relação direta de aumento entre idade e níveis plasmáticos de He e que os meninos apresentaram níveis médios de He total significativamente mais elevados (8,25 $\mu\text{mol/L}$).

A amostra estudada no COI apresenta diagnóstico de sobrepeso ou obesidade, característica que contribui para o desenvolvimento de doença aterosclerótica. Acredita-se que fatores relacionados ao estilo de vida possam interferir na elevação dos níveis plasmáticos de He. Nesse sentido, a prevalência de excesso de peso pode influenciar negativamente as concentrações plasmáticas de He, considerando-se que a obesidade é caracterizada por consumo excessivo de alimentos calóricos, escassos de proteínas e vitaminas (33). A média de He foi, portanto, mais elevada nas crianças ou adolescente com diagnóstico de obesidade (9,3 $\mu\text{mol/L}$). Além disso, destaca-se o trabalho de Brasileiro *et al.* (34) cuja amostra foi composta por adolescentes com e sem excesso de peso e os resultados demonstraram níveis mais elevados de He naqueles com sobrepeso.

No tocante ao perfil glicídico, as médias de He apresentaram-se mais elevadas nos pacientes com insulinemia de jejum elevada e/ou com resistência insulínica. Estudos apontam que os níveis plasmáticos elevados de insulina podem levar à Hhe, possivelmente por alterações nas enzimas envolvidas no metabolismo da He, especialmente a cistationina - β - sintase, envolvida na via de transulfuração (35,36).

Por fim, é importante considerar algumas limitações. Os dados apresentados são provenientes de um delineamento transversal, sem grupo controle, portanto não é possível avaliar a sequência temporal entre exposição de interesse sobre os fatores bioquímicos estudados. Por se tratarem de informações oriundas de uma amostra por conveniência, o estudo não permitiu a extrapolação dos resultados, sendo necessária a realização de pesquisas populacionais com essa problemática.

CONCLUSÃO

As médias das concentrações plasmáticas de He apresentaram-se mais elevadas no sexo masculino, nos adolescentes e nos pacientes com resistência insulínica, fato importante quando se considera que características biológicas e clínicas reduzem o metabolismo desse aminoácido intermediário e que todos esses fatores estão associados ao risco cardiovascular. Assim, estes resultados podem orientar ações em saúde pública que reduzam, desde a infância, o risco de desenvolvimento das DCV e os gastos relativos ao seu tratamento.

AGRADECIMENTOS

Aos alunos de Iniciação Científica da UEPB que desempenharam atenciosamente sua função de pesquisadores: Gabriella Menezes Almeida de Castro, Mayara Larrys Gomes de Assis, Maísa Soares de Oliveira, José de Alencar Fernandes Neto, Débora Larissa Rufino Alves e Nathaly de Medeiros Nóbrega Ramos. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela concessão de bolsa de mestrado ao primeiro autor e à Programa de Incentivo à Pós-graduação e Pesquisa – PROPESQ/UEPB pelo financiamento na fase de execução e coleta de dados. Aos membros do Centro de Obesidade Infantil pelo apoio multidisciplinar dado à pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Lavrador MSF *et al.* Riscos Cardiovasculares em Adolescentes com Diferentes Graus de Obesidade. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96 (3): 205-11.
2. Girotto E, Andrade SM, Cabrera AS, Ridão EG. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em hipertensos cadastrados em unidade de saúde da família. *Maringá.* 2009; 31(1): 77-82.
3. Moura MSB, Martins MCC, Souza Filho MD. Hiper-homocisteinemia como fator de risco cardiovascular. *Com Scientiae Saúde.* 2011; 10 (1): 181-85.
4. Kutilek S, Nemeč V, Bockayova E. Níveis séricos elevados de homocisteína em pacientes pediátricos com fenômeno de Raynaud primário. *Rev. Bras. Reumatol.* 2012; 52(1): 128-130.
5. Amorim KS, Lopes AS, Pereira IA. Impacto do exercício físico nos níveis de homocisteína, um fator de risco para aterosclerose: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde.* 2011; 16 (1): 70-5.
6. Villarreal E, Forero Y, Poveda, E, Baracaldo C, López E. Marcadores de riesgo cardiovascular em escolares de cinco departamentos de la región oriental em Colombia. *Biomédica.* 2008; 28: 38-49.
7. 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 em 20/04/2001. [acesso em 2011 set. 20]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
8. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (Technical Report Series, 854).
9. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus definition of Metabolic Syndrome in children and adolescents. 2007. [acesso em 2011 set. 20]. Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>.
10. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95 (Suppl 1): 1-51.
11. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 Suppl VI: 1-36.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes. Intensive Diabetes Management. *Diabetes Care.* 2009.
13. 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.* 2008 dez; 52 (9): 1466-1473.
14. Refsum H *et al.* Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin. Chem.* 2004; 50: 3- 32.
15. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, César E. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 90 (4): 276-283.

16. Bereson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factor and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1650-56.
17. Leal VS *et al*. Excesso de peso em crianças e adolescentes no Estado de Pernambuco, Brasil: prevalência e determinantes. *Cad. Saúde Pública*. 2012; 28 (6): 1175-1182.
18. Silva APS, Baladan G, Motta MEF. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de diferentes condições socioeconômicas. *Rev Bras Saúde Matern Infantil*. 2005; 5 (1): 53-59.
19. Louzada SMW, 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): 4465-72.
20. Rinaldi, AEM *et al*. Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes do ensino fundamental. *Rev Paul Pediatr*. 2012; 30(1): 79-86.
21. Freitas D, Rodrigues CS, Yagui CM, Carvalho RST, Marchi-Alves LM. Fatores de risco para hipertensão arterial entre estudantes do ensino médio. *Acta Paul Enferm*. 2012; 25(3): 430-434.
22. Mendes MJFL, Alves JGB, Alves AV, Siqueira PP, Freire EFC. Associação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2006; 6 (Supl 1): 549-554.
23. Franca E, Alves JGB. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(6): 722-727.
24. Araki MVR, Barros C, Santos EG. Análise do perfil lipídico de crianças e adolescentes no estado de Sergipe. *Scientia Plena*. 2010; 6(12): 1-6.
25. Gothelf SJ, Jubany LL. Antropometría y lípidos séricos en niños y adolescentes obesos de la ciudad de Salta, 2006. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(5):411-417.
26. Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53 (5): 540-549.
27. Cardoso IL. Homocisteína e a Doença Cardiovascular. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*. 2009; 6: 198-206.
28. Amorim FG *et al*. Bioquímica clínica da aterosclerose provocada por hiper-homocisteinemia. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2011; 8 (1): 36 – 59.
29. Guerra M, Hernández P. Homocisteína, implicaciones en riesgo cardiovascular. *Revista Cienciactual*. 2011; 1(1).
30. Almeida L C. *et al*. Preditores sócio-demográficos, de estilo de vida e gineco-obstétricos das concentrações séricas ou plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitaminas B12 e B6 em mulheres de baixa renda de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24 (3): 587-596.
31. Kerr MA *et al*. Folate, Related B Vitamins, and Homocysteine in Childhood and Adolescence: Potential Implications for Disease Risk in Later Life. *Pediatrics*. 2009; 123: 627-35.
32. Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: Reference ranges and potential determinants. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2010; 20:1-7.

33. Pinto WJ. Homocisteína e risco cardiovascular. *Revista de Ciências Médicas*. 2009; 18 (5/6): 259-268.
34. Brasileiro RS, Escrivão MAMS, Taddei JAAC, Almeida VD, Ancona-Lopez F. Plasma total homocysteine overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutr Hosp*. 2005; 20: 313-19.
35. Paixão JM. Importância dos polimorfismos do metabolismo da Homocisteína na susceptibilidade para a Diabetes Mellitus do tipo II [Dissertação]. Tese de mestrado. *Biologia (Biologia Humana e Ambiente)*: Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências; 2011.
36. Cerquera JMC, Costa LOBF, Nogueira AAV, Silva DCC, Torres DOC, Santos ACO. Homocisteinemia em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol. Obstet*. 2010; 32 (3): 126 – 132.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos analisados por meio de revisão sistemática da literatura identificaram relação direta dos níveis plasmáticos de He com o sexo masculino e com o aumento da idade, e relação inversa com as concentrações das vitaminas B6, B12 e folato. A comparação entre as médias de He e os demais fatores de risco cardiovascular apontou que as concentrações plasmáticas de He encontravam-se maiores nos meninos, nos adolescentes e nos pacientes que apresentaram resistência insulínica, corroborando com os dados encontrados na literatura.

Diante destes resultados, a He pode ser considerada como indicador bioquímico da carência nutricional de folato e das vitaminas B6 e B12, uma vez que há relação de interdependência entre as coenzimas fornecidas por essas vitaminas e o catabolismo da He. Além disso, a relação encontrada entre He e outros fatores de risco cardiovascular sugere a necessidade do controle desses marcadores na prática clínica, ainda na infância, incluindo a investigação de fatores de risco emergentes, por meio de acompanhamento multidisciplinar, bem como incentiva ações em saúde que visem orientação nutricional e incentivo à prática regular de atividade física.

É importante lembrar que a aquisição de hábitos saudáveis depende de um esforço conjunto entre profissionais de saúde, família e ações governamentais preventivas, sendo essas indispensáveis na conscientização e no monitoramento da indústria e do marketing de alimentos, cigarros e bebidas, contribuindo, assim, com as ações de promoção e proteção à saúde, prevenção de doenças e agravos à saúde e seus fatores de risco, previstas na Política Nacional de Promoção da Saúde, e para a redução nos gastos do Sistema Único de Saúde com internações, cirurgias e medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Mariz LS, Azevedo LB, Medeiros CCM, Gonzaga NC, Amorim SD, Souza LCF. Centro de Obesidade Infantil: relato de experiência. *Cogitare Enfermagem*. 2012; 17 (2).
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva; 2000.
3. Anjos LA. Obesidade e Saúde Pública. 20 ed. Rio de Janeiro (RJ): Editora Fiocruz; 2006.
4. Pereira A, Guedes AD, Varreschi ITN, Santo RD, Martinez TLR. A obesidade e sua associação com os demais fatores de risco cardiovascular em escolares de Itapetininga, Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (3): 253-260
5. Silva CPG, Bittar CML. Fatores Ambientais e Psicológicos que Influenciam na Obesidade Infantil. *Saúde e Pesquisa*. 2012; 5 (1): 197-207.
6. Mello ED, Luft VC, Meyer F. Obesidade Infantil: como podemos ser eficazes? *J. de Pediatr*. 2004; 80 (3): 173-182.
7. Bertoletti J, Garcia-Santos SC. Avaliação do estresse na obesidade infantil. *Psico*. 2012; 43 (1): 32-38.
8. Leão ALM, Santos LC. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? *Rev. Bras. Epidemiol*. 2012; 15 (1): 85-95.
9. Kac G, Velásquez-Meléndez G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(1): 4-52. Brasil. A Lei nº. 11.346, de 15 de setembro de 2006, cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - SISAN, com vistas a assegurar o direito humano à alimentação adequada e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2006; 18 set.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro. IBGE; 2004.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro. IBGE; 2010.
12. Pimenta TAM, Rocha R. A obesidade infantil no Brasil: um estudo comparativo entre a PNSN/1989 e a POF/2008-09 entre crianças de 5 a 9 anos de idade. *FIEP BULLETIN ONLINE*. 2012; 82.
13. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JP, Halpern A, Serrano Junior CV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94 (2): 273-279.
14. Schimdt MI *et al*. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *The Lancet*. 2011; Série Saúde no Brasil 4: 61 – 74.

15. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012; 99 (2): 755-761.
16. Bozza R *et al.* Associação do gasto energético diário com fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica em adolescentes. *R. Bras. Ci. E Mov.* 2012; 20 (4): 69-76.
17. Silva CAB. Doença Cardiovascular e seu início durante a infância. *RPBS.* 2009; 22 (2): 67 – 68.
18. Costa JV, Silva ARV, Moura IH, Carvalho RBN, Bernardes EL, Almeida PC. Análise de fatores de risco para hipertensão arterial em adolescentes escolares. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2012; 20 (20): 1-7.
19. Ferreira JS, Aydos RD. Adiposidade corporal e hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. *RBPS.* 2009; 22 (2): 88-93.
20. Alvarez MM, Vieira AC, Sichieri R, Veiga GV. Prevalence of metabolic syndrome and of its specific components among adolescents from Niteroi City, Rio de Janeiro State, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011; 55 (2): 164-170.
21. Vieira MA, Carmona DP, Anjos LA, Souza T, Espinosa MM, Ribeiro RL, *et al.* High blood pressure in children and teenagers from public schools in Cuiabá, Mato Grosso. *Acta Paul Enferm.* 2009; 22(Nº Espec 1): 473-475.
22. Rosa AA, Ribeiro JP. High blood pressure in children and adolescents: Determinant factors. *J Pediatr (Rio J)* 1999; 75: 75-82.
23. Rinaldi AEM. Prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes do ensino fundamental. *Rev Paul Pediatr.* 2012; 30 (1): 79-86.
24. Rodrigues LG, Pombo N, Koifman S. Prevalência de alterações metabólicas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática. *Ver Paul Pediatr.* 2011; 29 (2): 277-288.
25. Macêdo SF, Araújo MFM, Marinho NPB, Lima ACS, Freitas RWF, Damasceno MMC. Fatores de risco para *diabetes mellitus* tipo 2 em crianças. *Rev. Latino – Am Enfermagem.* 2010; 18 (5): 1-8.
26. Vasconcelos HCA, Araújo MFM, Damasceno MMC, Almeida PC, Freitas RWJF. Fatores de risco para *diabetes mellitus* tipo 2 entre adolescentes. *Rev. Esc. Enferm.* 2010; 44 (4): 881-887.
27. Bezerra AC, Sampaio HAC, Melo MLP, Maia CSC, Almeida PC. Associação entre dislipidemia e excesso de peso de crianças e adolescentes atendidos em uma unidade de saúde. *Revista Baiana de Saúde Pública.* 2011; 35 (2): 348-362.
28. Ribas SA, Silva LCS. Dislipidemia em escolares na rede privada de Belém. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92: 446-51.
29. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90: 301-8.
30. Pereira A, Guedes AD, Verreschi ITN, Santos RD, Martinez TLR. A obesidade e sua associação com os demais fatores de risco cardiovascular em escolares de Itapetinga, Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93: 253-60.

31. Seki MO, Matsuo T, Seki M. Colesterol não-HDL em escolares de 7 a 17 anos de idade em um município brasileiro. *Rev Panam Salud Pública* 2007; 21: 307-12.
32. Franca ED, Alves JGB. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: 722-7.
33. Alcântara Neto OD, Silva RCR, Assis AMO, Pinto EJ. Fatores associados à dislipidemia em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia. *Rev Bras Epidemiol*. 2012; 15(2): 335-45.
34. Silva RCD, López RFA, Pereira FS, Silva MFR, Macedo AV. Perfil lipídico e nível de atividade física de adolescentes escolares. *Rev Bras Promoç Saúde*. 2011; 24(4): 384-389.
35. Correia BR, Cavalcante E, Santos E. A prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares em estudantes universitários. *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8: 25-29.
36. Pinto WJ, Areas MA, Marialva JE, Cardoso SMG, Pinto EG. Homocisteína e risco cardiovascular. *Rev. Ciênc. Campinas*. 2009; 18 (5/6): 259-268.
37. Diniz-Santos DR, Andrade GCF. A homocisteína como fator de risco para a aterosclerose. *R. Ci. Méd. biol*. 2005; 4 (2): 158-166.
38. Zacarias-Castillo R, Hernández-Rebollar AE, Zajarias-Rabchinsky A, González-Bárcena D. Hiper-homocisteinemia. Um nuevo factor de riesgo coronário. *Gac. Méd. Méx*. 2001; 137 (4): 335-345.
39. Vannucchi H, Melo SS. Hiper-homocisteinemia e risco cardiometabólico. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2009; 53 (5): 540-549.
40. Venâncio LS, Burini RC, Yoshida WB. Tratamento dietético da hiper-homocisteinemia na doença arterial periférica. *J. Vasc. Bras*. 2010; 9 (1): 28-41.
41. Amorim KS, Lopes AS, Pereira IA. Impacto do exercício físico nos níveis de homocisteína, um fator de risco para aterosclerose: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*. 2011; 16 (1): 70-5.
42. Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: Reference ranges and potential determinants. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2010; 20:1-7.
43. Martinez EC, Junior OSB. Novos indicadores cardiovasculares: proteína c-reativa e homocisteína podem predizer o risco de doenças coronarianas? *Revista de Educação Física*. 2007; 137: 56-64.
44. Cerquera JMC, Costa LOBF, Nogueira AAV, Silva DCC, Torres DOC, Santos ACO. Homocisteinemia em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol. Obstet*. 2010; 32 (3): 126 – 132.
45. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008 nov; 83(11): 1203-1212.
46. Fiuza M. Síndrome Metabólica e Doença Coronária. *Rev Port Cardiol*. 2012; 31(12): 779-782.
47. Magee RF *et al*. Síndrome Coronariana Aguda: uma revisão. *Rev Med Saúde Brasília*. 2012; 1(3): 174-89.

48. Luque MAC. Papel da CD 100 na patogênese da Aterosclerose. [Dissertação]. Universidade de São Paulo. Doutorado em Ciências. Programa de Alergia e Imunopatologia: São Paulo, 2010.
49. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999; 354: 407-413.
50. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1042-1050.
51. Eikelboom JW *et al.* Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 363-375.
52. Guthikonda S, Hayns WG. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis. *Curr. Opin. Cardiol.* 1999; 14: 283-291.
53. Santos DRD, Andrade GCS. A homocisteína como fator de risco para a aterosclerose. *R. Ci. méd. biol.* 2005; 4 (2): 158-166.
54. Amorim FG, Rezende LCD, Coitinho LB, Freitas JV, Scherr JA, Dettogni RS. Bioquímica clínica da aterosclerose provocada por hiper-homocisteinemia. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2011; 8 (1): 36 – 59.
55. 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 em 20/04/2001. [acesso em 2011 set. 20]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
56. Castro V, Moraes SA, Freitas ICM. Concordância de medidas antropométricas em estudo epidemiológico de base populacional. Ribeirão Preto, SP, 2006. Projeto OBEDIARP. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2010; 13 (1): 58-68.
57. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (Technical Report Series, 854).
58. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus definition of Metabolic Syndrome in children and adolescents. 2007. [acesso em 2011 set. 20]. Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>.
59. National Heart, Lung and Blood Institute. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
60. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95 Suppl 1: 1-51.
61. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 Suppl VI: 1-36.
62. American Diabetes Association. Standards of Medical care in Diabetes. Intensive Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2009.
63. 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.* 2008 dez; 52 (9): 1466-1473.

64. Refsum H *et al.* Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin. Chem.* 2004 jan; 50: 3- 32.

APÊNDICES

APÊNDICE A: FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS


UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE OBESIDADE INFANTIL
Pesquisa: Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes
PRONTUÁRIO: **DENTREV:** **ENTREV:**

DADOS PESSOAIS DA CRIANÇA/ADOLESCENTE	
Nome:	
Data de Nascimento (DN):	Idade (IDCRI):
Sexo: () M () F	
Rua:	Nº:
Bairro:	Cep:
Cidade / UF:	Ponto de referência:
Telefone residencial:	Celular:
Escola (ESCOLA): (1) Pública (2) Privada	Faixa etária: (1) Pré-escolar (2) Escolar (3) Adolescente
Cor (CORCRI): (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena (9) NS/NR	Adotado (a): (0) Não (1) Sim
Nome do responsável (nome da pessoa que está acompanhando a criança / adolescente no momento da entrevista) (RESP):	
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):
(0) Referido (1) Aferido	(0) Referido (1) Aferido
Estatura do pai (EPAI):	Estatura da mãe (EMAE):
(0) Referido (1) Aferido	(0) Referido (1) Aferido
Estado Civil dos pais Separados (1) Casados/União estável	Quem cuida da criança em casa? Pai (1) mãe (3) Avós (4) Outros Quem? _____
IMC do pai (IMCPAI):	IMC da mãe (IMCMAE):
Estado nutricional do Pai: (0) Obesidade grau 3 (3) Sobrepeso (1) Obesidade grau 2 (4) Normal (2) Obesidade grau 1 (5) Baixo peso	Estado nutricional da Mãe: (0) Obesidade grau 3 (3) Sobrepeso (1) Obesidade grau 2 (4) Normal (2) Obesidade grau 1 (5) Baixo peso
Escolaridade do pai (ESCPAI): ____ anos estudados Nível de escolaridade do pai: Analfabeto (2) Alfabetizado (3) Fund. I (4) Fund. II (5) Médio (6) Superior	Escolaridade da mãe (ESCPAI): ____ anos estudados Nível de escolaridade da mãe: Analfabeto (2) Alfabetizado (3) Fund. I (4) Fund. II (5) Médio (6) Superior

Quantas pessoas moram na casa (NMORA)?			
Renda mensal da família (RENDA)			
Parentesco com a criança		Renda Mensal (R\$)	
Outra fonte de renda:			
() Bolsa família R\$ _____			
() Pensão R\$ _____			
() Aluguel R\$ _____			
Total			
DADOS CLÍNICOS DA CRIANÇA / ADOLESCENTE			
Antecedentes familiares (considerar parentes de 1º grau)	Quem?	Idade	Valor
() Obesidade			
() DM2			
() Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)			
() Acidente Vascular Cerebral (AVC)			
() HAS (HAS)			
() Isquemia			
() Angina			
() Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)			
() Hipercolesterolemia			
() Hipertrigliceridemia			
Etilismo e Tabagismo			
Costuma consumir bebida alcoólica? (0) Sim (1) Não (3) Já bebi, mas parei			
Se sim, qual frequência?			
(0) 1 a 2 dias por semana			
(1) 3 a 4 dias por semana			
(2) 5 a 6 dias por semana			
(3) todos os dias (inclusive sábado e domingo)			
(4) Menos de 1 dia por semana			
(5) Menos de 1 dia por mês			
Se parou de beber, há quanto tempo?			
Se bebe		Tipo:	
Quantidade:		Cerveja	
1 dose		Cachaça	
2 ou 3 doses		Vinho	
4 ou mais doses		Whisky	
Fuma? (0) Sim, diariamente (1) Sim, ocasionalmente (menos que diariamente) (2) Não (3) Já fumei, mas parei			
Se parou de fumar, há quanto tempo?			
Nos dias em que fuma, quantos cigarros costuma fumar?			
1 a 4	(1) 5 a 9	(2) 10-14	(3) 15-19
(6) 40 ou +		(4) 20-29	(5) 30-39
HÁBITOS ALIMENTARES			
Frequência de consumo de fast foods em		Frequência de consumo de lanches vendidos por	

lanchonetes 5 ou mais vezes na semana 3 a 4 vezes na semana 1 a 2 vezes na semana Nunca ou quase nunca	ambulantes 5 ou mais vezes na semana 3 a 4 vezes na semana 1 a 2 vezes na semana Nunca ou quase nunca	
Frequência de substituição de almoço por lanche 5 ou mais vezes na semana 3 a 4 vezes na semana 1 a 2 vezes na semana Nunca ou quase nunca	Frequência de substituição de jantar por lanche 5 ou mais vezes na semana 3 a 4 vezes na semana 1 a 2 vezes na semana Nunca ou quase nunca	
Hábito de alimentação no intervalo de aulas nas escolas Não consome nenhum alimento Consome lanche preparado em casa Compra lanche na cantina Consome a merenda oferecida pela escola	Em quantos dias da semana costuma comer frutas? 1 a 2 dias por semana 3 a 4 dias por semana 5 a 6 dias por semana todos os dias (inclusive sábado e domingo) Nunca ou quase nunca	
Em quantos dias da semana costuma comer verduras? 1 a 2 dias por semana 3 a 4 dias por semana 5 a 6 dias por semana todos os dias (inclusive sábado e domingo) Nunca ou quase nunca	Consumo de refrigerante 1 a 2 dias por semana 3 a 4 dias por semana 5 a 6 dias por semana todos os dias (inclusive sábado e domingo) Nunca ou quase nunca	
Número de refeições por dia _____ Quais? Café da Manhã Lanche da manhã Almoço Lanche da tarde Janta Lanche da noite		
ATIVIDADE FÍSICA		
Atividade física na escola (dias/semana): (1) nenhum (2) 1 a 2 (3) 3 ou mais min/dia: _____		
Atividade física extracurricular		
Atividade	Dias/semana	Min/dia
Diversão		
Atividade	Dias/semana	Min/dia
Televisão		
Computador		
Videogame		
Outra:		
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, entre outros; (3) com atividade programadas com 2 a 3 vezes por semana como natação, vôlei, karatê, entre outros.		

ANTROPOMETRIA													
Peso 1:			Peso 2:			Média peso:			Percentil Peso:				
Estatura 1:			Estatura 2:			Média estatura:			Percentil Estatura:				
IMC:			CA 1:			CA 2:			Média CA:				
PAS 1:			PAD 1:		PAS 2:			PAD 2:		PAS 3:		PAD 3:	
Média PA:						Percentil PAS:						Percentil PAD:	
EXAMES LABORATORIAIS													
Data	CT	TG	HDL	LDL	GLI	INS	HOMA	Hb A1c	AST	ALT	Gama GT	Hcy	
BIOIMPEDÂNCIA													
Peso da bioimpedância:						Resistência:							
Estatura da bioimpedância:						Reatância:							
% de gordura:						% de água							

Observações: _____

Critica - Nome: _____ Data: _____

APÊNDICE B: TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Pesquisa: *Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes*

Eu, ADRIANA AMORIM DE FARIAS LEAL, farmacêutica, discente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba, portador do RG 3032780 SSP/PB, comprometo-me em cumprir integralmente os itens da Resolução 196/96 do CNS, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve Seres Humanos.

Estou ciente das penalidades que poderei sofrer caso infrinja qualquer um dos itens da referida resolução.

Por ser verdade, assino o presente compromisso.

Campina Grande, ____/____/2011

Adriana Amorim de Farias Leal

APÊNDICE C: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE OBESIDADE INFANTIL

Pesquisa: *Homocisteína e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes*

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: *Homocisteína e risco cardiovascular em crianças e adolescente*. Pesquisadores do grupo de estudo em doença metabólicas (GEODOM) da Universidade Estadual da Paraíba vêm estudando crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso atendidos no Centro de Obesidade Infantil do município de Campina Grande-PB. O estudo teve início em abril 2009 e teve como objetivo avaliar os fatores de risco cardiometabólicos entre crianças e observou que das 200 crianças e adolescentes 59,7% apresentavam SM, sendo as alterações mais frequentes o HDL-c baixo presente em 80,6%, circunferência abdominal alterada 79,6%, hipertensão arterial 69,4% seguidas por hipertrigliceridemia 36,7% e glicemia elevada 1%. Por isso a importância da continuidade do estudo bem como a inclusão de outros marcadores e fatores envolvidos na aterogênese.

Procedimentos: Na avaliação será aplicado um novo formulário com dados sobre as variáveis comportamentais (etilismos, tabagismo, atividade física e hábito alimentar). Neste mesmo momento será realizada o exame clínico, antropometria (peso, estatura, circunferência abdominal) e aferição da pressão arterial, a bioimpedância e o encaminhamento para a coleta de sangue para a realização dos exames bioquímicos: glicemia de jejum, insulinemia, Hemoglobina Glicada A1c, colesterol total e frações, triglicédeos e Homocisteína. Os pacientes serão submetidos à coleta de sangue (10 ml) em jejum de 12 horas. Os exames serão realizados no laboratório de análises clínicas (LAC) da UEPB e em um laboratório terceirizado certificado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC). 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.

As crianças 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 Estudo de Pesquisa Epidemiológica) 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, _____, responsável pelo menor _____, código _____, 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 pesquisadora Adriana Amorim de Farias Leal certificou que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que os exames laboratoriais serão absorvidos pelo o orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a Sra. Adriana Amorim de Farias Leal no telefone: (83) 3322-5613. 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 / Impressão digital do responsável
Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador

Campina Grande, ____/____/____

Adriana Amorim de Farias Leal
Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

ANEXOS

ANEXO I: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Andamento do projeto - CAAE - 0256.0.133.000-11				
Título do Projeto de Pesquisa				
RISCO CARDIOVASCULAR E PARA O DIABETES TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	07/06/2011 14:08:33	27/06/2011 08:19:38		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
3 - Protocolo Aprovado no CEP	27/06/2011 08:19:38	Folha de Rosto	0256.0.133.000-11	CEP
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	07/06/2011 14:08:33	Folha de Rosto	0256.0.133.000-11	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	18/05/2011 12:46:30	Folha de Rosto	FR429495	Pesquisador

ANEXO II: COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1

← → ↻ ees.elsevier.com/framb/default.asp

[bb.com.br]

Revista da Associação Médica Brasileira

Contact us  Help ?

>> Can't complete consolidation? [Read more...](#)

home | main menu | submit paper | guide for authors | register | change details | log out

Username: adriana-aaf@uol.com.br
Role: Author

Version: EES 2012.2

Revisions Being Processed for Author Adriana Amorim de Farias Leal

Page: 1 of 1 (1 total revisions being processed)

Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Date Submission Began	Status Date	Current Status
Action Links	RAMB-D-12-00200R1	HOMOCYSTEINE: CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN CHILDREN AND ADOLESCENTS?	Oct 08, 2012	Oct 10, 2012	Under Review

Page: 1 of 1 (1 total revisions being processed)

Display 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)