



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**Estado pró-trombótico e fatores de risco  
cardiometabólicos em crianças e adolescentes com  
sobrepeso ou obesidade**

**Waldeneide Fernandes de Azevedo**

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

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Campos Muniz  
Medeiros**

Campina Grande  
2013

# **Estado pró-trombótico e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade**

**Waldeneide Fernandes de Azevedo**

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

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Carla Campos Muniz Medeiros

**Campina Grande**

**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL CAMPUS I – UEPB

A994e Azevedo, Waldeneide Fernandes de  
Estado pró-trombótico e fatores de risco  
cardiometabólicos em crianças e adolescentes com  
sobrepeso ou obesidade / Waldeneide Fernandes de  
Azevedo. – 2013.  
85f.: il.

Digitado.  
Dissertação de mestrado (Mestrado em Saúde Pública) –  
Universidade Estadual da Paraíba, Programa de Pós-  
Graduação em Saúde Pública, 2013.  
“Orientação: Profa. Dra. Carla Campos Muniz  
Medeiros”.

1. Obesidade infanto-juvenil. 2. Sobrepeso infanto-  
juvenil. 3. Pró-trombótico. 4. Risco cardiometabólico. I.  
Título.

21. ed. CDD 616.398

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Nome do candidato:** Waldeneide Fernandes de Azevedo

**Título:** Estado pró-trombótico e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade

**Orientadora:** Profa. Dra. Carla Campos Muniz Medeiros

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:**

**Banca Examinadora**



---

**Prof. Dr.ª. Carla Campos Muniz Medeiros**  
Universidade Estadual da Paraíba



---

**Prof. Dr.ª. Danielle Franklin de Carvalho**  
Universidade Estadual da Paraíba



---

**Prof. Dr. João Guilherme Bezerra Alves**  
Instituto Materno Infantil de Pernambuco  
Universidade de Pernambuco

## DEDICATÓRIA

*A Cursino e a Júlia, que sempre estiveram ao meu lado durante o tempo desta pesquisa, fontes de motivação e inspiração diária.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

A **Deus**, que me permitiu chegar até aqui e por todas as bênçãos na minha vida.

Aos meus pais **Waldemar** (*in memoriam*) e **Terezinha**, exemplos de dedicação aos filhos.

Ao meu esposo, **Cursino**, pelo companheirismo, incentivo, paciência e amor incondicional.

À minha filha, **Júlia**, que todos os dias me ensina a ser uma pessoa melhor, com extrema doçura, alegria e amor.

À minha irmã, **Valdete**, pelas preces diárias, para me fortalecer e me proteger em todos os momentos da minha vida.

Aos meus irmãos **Walter, Waldez, Waldemir e Valério** e às minhas cunhadas **Lúcia, Lili, Francimary e Kelly**, e sobrinhos, **Renan, Lícia, Walter Augusto, Lilian, Rodrigo, Rebecca, Thalita, Beatriz e Maria Cecília**, pela torcida e incentivo.

À Orientadora e amiga, **Carla Campos Muniz Medeiros** que, pela competência, dedicação à pesquisa e apoio na orientação desta dissertação, só fez crescer minha admiração, respeito e amizade.

A todos os **professores** do mestrado em saúde pública da UEPB, colegas de mestrado e particularmente, a **Anajás**, pela disponibilidade e contribuição com seus conhecimentos estatísticos.

À **Imara**, pela presteza e competência na realização dos exames de imagem.

Às minhas companheiras pediatras diaristas da enfermaria do HUAC, **Cândida, Mônica Trindade, Nelice e Taciana**, pela compreensão e disponibilidade nas trocas dos horários de trabalho, ajudando da forma que puderam.

À pediatra e amiga **Mônica Celino**, por compartilhar comigo, conhecimentos e angústias inerentes a esta trajetória.

Ao professor e coordenador da disciplina de pediatria da UFCG, Dr. **Salomão Medeiros**, pelo incentivo, ensinamentos científicos e pessoais diários, que muito me ajudaram nesta caminhada.

Às amigas **Alana, Ana Dulce, Gesira, Marta e Guida**, que me ajudaram de alguma forma, com sugestões, traduções, dicas, palavras de incentivo e amizade.

Às demais pessoas que contribuíram de forma direta e indiretamente na elaboração desta dissertação.

## APRESENTAÇÃO

---

A presente dissertação cumpre as exigências do Programa de Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e é resultado de um corte transversal de um estudo longitudinal em andamento intitulado de “Risco cardiovascular e para o diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes obesos com síndrome metabólica: um estudo longitudinal” aprovado no edital PROPESQ/UEPB/2010, realizado entre junho/2011 e abril/2012, no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida (ISEA), no município de Campina Grande-PB.

A dissertação está organizada nos seguintes tópicos: introdução, objetivos, métodos, resultados e considerações finais. Os resultados desta dissertação estão apresentados através de dois artigos. O primeiro artigo se intitula: **Fibrinogênio e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade** e o segundo **Fatores de risco cardiometabólicos e espessamento da íntima-média da carótida em adolescentes com sobrepeso ou obesidade.**

## RESUMO

---

**OBJETIVO:** Verificar os níveis séricos de fibrinogênio e a medida da camada íntima média da carótida em crianças e adolescentes, com sobrepeso ou obesidade, e sua relação com os fatores de risco cardiometabólicos.

**MÉTODOS:** Estudo transversal envolvendo crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Foram realizados antropometria, aferição da pressão arterial e exames laboratoriais em 138 indivíduos, e o *doppler* de carótidas para medir a camada média-intimal da carótida comum em 32 adolescentes. A associação do fibrinogênio elevado com os fatores de risco cardiometabólicos foi verificada através do teste do qui-quadrado de Pearson (Fisher, quando  $n < 5$ ). As médias dos fatores de risco cardiometabólicos foram comparadas entre os quartis de fibrinogênio através da análise de variância e sua relação avaliada através da correlação de Pearson. As medidas da camada íntima média da carótida foram distribuídas em percentis e comparadas com os valores médios dos fatores de risco cardiometabólicos através da análise de variância. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS, considerando-se o nível de significância de 5%.

**RESULTADOS:** Os níveis séricos de fibrinogênio estiveram elevados em 28,3% (39/138), sendo mais frequente entre as crianças (43,3%) dos que nos adolescentes (24,1%). Entre os fatores de risco cardiometabólicos, os baixos níveis de lipoproteína de alta densidade foi o fator mais prevalente (89,7%) e 52,8% apresentavam quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos. Observou-se elevação significativa das médias de lipoproteína de baixa densidade, colesterol total e da proteína C reativa ultrasensível de acordo com o aumento dos quartis de fibrinogênio. Em cerca de um terço (11/32) da população estudada, a medida da camada média-intimal da carótida encontrava-se acima ou no percentil 75 para a idade, considerada alterada.

**CONCLUSÕES:** Os níveis elevados de fibrinogênio e o aumento da espessura da íntima média da carótida podem estar presentes, em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade.

**PALAVRAS CHAVES:** Obesidade. Sobrepeso. Adolescentes. Fibrinogênio. Espessamento do complexo médio-intimal da carótida. Aterosclerose.



## **ABSTRACT**

---

**OBJECTIVE:** To determine serum levels of fibrinogen and measurement of the carotid intima-media layer in overweight or obese children and adolescents, and their relationship with cardiometabolic risk factors.

**METHODS:** Cross-sectional study involving overweight or obese children and adolescents. Anthropometry, blood pressure measurements and laboratory tests were performed in 138 individuals and carotid doppler to measure the intima-media layer of the common carotid artery in 32 adolescents. The association of fibrinogen with high cardiometabolic risk factors was verified by the chi-square test (Fisher, when  $n < 5$ ). The averages of the cardiometabolic risk factors were compared between quartiles of fibrinogen through variance analysis and its relationship assessed by Pearson correlation. The measures of carotid intima-media layer were divided into percentiles and compared with the mean values of cardiometabolic risk factors by analysis of variance. All analysis were performed with SPSS version 17.0 program, considering the significance level of 5%.

**RESULTS:** Serum levels of fibrinogen were elevated in 28.3% (39/138), being more frequent among children (43.3%) than among adolescents (24.1%). Among the cardiometabolic risk factors, low levels of high density lipoprotein was the most prevalent (89.7%), and 52.8% had four or more cardiometabolic risk factors. We observed a significant elevation of mean density lipoprotein, total cholesterol and C reactive protein ultrasensitive according to increasing quartiles of fibrinogen. In about one third (11/32) of the study population, measurement of intima-media layer of the carotid artery was above the 75th percentile or for age was considered abnormal.

**CONCLUSIONS:** Elevated levels of fibrinogen and increased intima-media thickness of the carotid may be present in children and adolescents with overweight and obesity.

**KEYWORDS:** Obesity. Overweight. Fibrinogen. Carotid Intima-Media Thickness. Atherosclerosis.

## SUMÁRIO

---

<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....</b>	<b>14</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 OBESIDADE .....	16
1.1.1 OBESIDADE X RISCO CARDIOMETABÓLICO .....	18
1.1.2 RESISTÊNCIA INSULÍNICA .....	18
1.2 DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 .....	20
1.2.1 DISLIPIDEMIA .....	21
1.2.2 HIPERTENSÃO .....	23
1.2.3 PROTEÍNA C REATIVA .....	24
1.2.4 ESTADO PRÓ-TROMBÓTICO: FIBRINOGENIO.....	25
1.3 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL .....	26
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>29</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
3.1 TIPO DO ESTUDO.....	30
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	30
3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	30
3.4 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS .....	31
3.5 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS .....	33

3.6 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL .....	33
3.7 ANÁLISE BIOQUÍMICA.....	33
3.8 DOPPLER DE CARÓTIDA .....	34
3.9 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
3.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	36
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1 ARTIGO 1 .....</b>	<b>38</b>
<b>4.2 ARTIGO 2 .....</b>	<b>53</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>65</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICES/ANEXO .....</b>	<b>75</b>

## LISTA DE TABELAS

---

### Artigo 1

---

- Tabela 1.** Distribuição de frequência, variáveis biológicas/clínico-laboratoriais, de acordo com os grupos de fibrinogênio, em 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012 ..... 43
- Tabela 2.** Distribuição das médias de IMC, CA, PAS, PAD, TG, CT, HDL-c, LDL-c, HOMA-IR, glicemia, insulina e PCRus de acordo com os quartis de fibrinogênio de 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012..... 44
- Tabela 3.** Valores do coeficiente da correlação de Pearson entre o fibrinogênio e os fatores de risco cardiometabólicos em 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012 ..... 45
- Tabela 4.** Valores de *odds ratio* bruta e ajustada (intervalos de confiança de 95%) de alterações do fibrinogênio em 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012..... 45

### Artigo 2

---

- Tabela 1.** Distribuição de frequência, variáveis biológicas/clínico-laboratoriais e de fatores de risco cardiometabólicos em 32 adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012..... 58
- Tabela 2.** Distribuição das médias de idade, IMC, CA, PAS, PAD, CT, HDL-c, LDL-c, TG, glicemia, insulina, HOMA-IR, glicemia, PCRus e fibrinogênio de acordo com os percentis do IMT em 32 adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012. .... 59

## **LISTA DE QUADROS**

---

**Quadro 1.** Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos ..... 22

## LISTA DE FIGURAS

---

**Figura 1.** Duas explicações para o mecanismo da resistência à insulina: inflamação (esquerda) e a sobrecarga de lipídios (direita) ..... 20

**Figura 2.** Processo aterosclerótico com envolvimento de citocinas inflamatórias, fatores de coagulação e fibrinólise..... 27

### Artigo 1

---

**Figura 1.** Boxplot comparando a concentração de fibrinogênio de acordo com o estado nutricional e a presença de fatores de risco cardiometabólicos em 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012..... 44

### Artigo 2

---

**Figura 1.** Medida automática da espessura da camada média-intimal da artéria carótida comum (IMT) direita e esquerda realizada em um dos avaliados. .... 57

**Figura 2.** Boxplot comparando os valores da medida da camada íntima-média da carótida de acordo com o estado nutricional e o número de fatores de risco cardiometabólicos em 32 adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012 ..... 59

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

---

ACC	Artéria Carótida Comum
ADA	American Diabetes Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Circunferência Abdominal
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
COI	Centro de Obesidade Infantil
CT	Colesterol Total
DM tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2
DAGs	Diacilgliceróis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DP	Desvio Padrão
FSC	Fibrinogen Studies Collaboration
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA-IR	Índice de Homeostase Glicêmica da Resistência Insulínica
IC	Intervalo de Confiança
ICAM-1	Receptor de Células Endoteliais
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IMT	Espessura Média- intimal da Carótida
IOTF	International Obesity Task Force
IRS-1	Receptor de Insulina
ISEA	Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida
LDL-c	Lipoproteína de Baixa Densidade
NECP-ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI-1	Fator de Inibição da Ativação do Plasminogênio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reativa
PCRus	Proteína C Reativa Ultrassensível
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RI	Resistência Insulínica
TG	Triglicerídios
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral alfa
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
vWF-Ag	Fator de Von Willebrand

## 1. INTRODUÇÃO

A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade infantil aumentou de 4,2% em 1990 para 6,7% em 2010, essa tendência deve chegar a 9,1% da população infantil mundial ou cerca de 60 milhões de crianças em 2020<sup>1</sup>.

No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (**POF**), realizada em 2008-2009, mostrou que o excesso de peso está presente em 21,7% dos adolescentes e 34,8% das crianças entre cinco e nove anos de idade, e a obesidade em 5,9% e 16,6%, respectivamente<sup>2</sup>.

A obesidade na infância é o indicador mais consistente de doença cardiovascular na vida adulta<sup>3</sup>. O aumento do tecido adiposo resulta em uma condição inflamatória subclínica que agrega um número substancial de fatores de risco cardiometabólicos, tais como, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial, que podem estar presentes desde a infância e são considerados fatores pró-aterogênicos<sup>4</sup>. A aglomeração de vários biomarcadores desfavoráveis sugere um efeito adverso sobre a parede vascular já na infância, justificando a necessidade de intervenção precoce<sup>5</sup>.

Recentes estudos mostram que a obesidade está associada a um estado pró-trombótico desde a infância<sup>6,7</sup>. Estado pró-trombótico é considerado o desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos, caracterizado do ponto de vista laboratorial, principalmente, pela elevação de fibrinogênio, do fator de inibição da ativação do plasminogênio (PAI-1) e pela ativação de vias de coagulação e está associado também com a disfunção endotelial. O termo “disfunção endotelial” refere-se a um desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular, metabolismo de lipídios, agregação plaquetária, fibrinólise-trombose, resposta inflamatória e proliferação celular vascular, estas respostas vasomotoras anormais ocorrem na presença de inúmeros fatores de risco para a aterosclerose<sup>8</sup>.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial e complexa, que se inicia com a lesão endotelial vascular e acompanha-se, além do acúmulo de lipídios na parede arterial, de inflamação, remodelação vascular e episódios aterotrombóticos, associados ou não à sintomatologia clínica<sup>8</sup>.

A inflamação na aterogênese é decorrente da síntese, secreção e armazenamento de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, produzindo um estado de baixo grau de inflamação com complicações vasculares e metabólicas<sup>9,10</sup>, que levam à disfunção endotelial



vascular, considerado o início do processo aterogênico<sup>11</sup>. Fatores de coagulação, como o fibrinogênio, fluxo sanguíneo e fatores inflamatórios vêm ganhando importância na determinação do processo aterosclerótico e são considerados importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares<sup>10,12</sup>.

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda, sintetizada no fígado, componente da coagulação e um dos fatores determinantes da viscosidade sanguínea, considerado fator de risco independente para doenças cardiovasculares<sup>13</sup>. Atua na gênese do processo aterotrombótico através da regulação da adesão e proliferação celular, vasoconstrição no local da lesão endotelial, estimulação da agregação de plaquetas e viscosidade do sangue<sup>10,11</sup>. Altos níveis plasmáticos de fibrinogênio têm sido associados a estados pró-trombóticos e também correlacionados positivamente com o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral e mortalidade<sup>14</sup>.

A hipótese que o estado pró-trombótico pode estar presente na infância fundamenta a importância de avaliar os níveis séricos de fibrinogênio e da espessura da camada íntima média da carótida em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade e sua relação com os fatores de risco cardiometabólicos, com vistas a identificar precocemente o indivíduo com maior risco de desenvolver doença cardiovascular na vida adulta.

## 1.1 OBESIDADE

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal, sob a forma de tecido adiposo, capaz de acarretar prejuízos à saúde dos indivíduos<sup>15</sup>. Tornou-se um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, com dimensões sociais, psicológicas e biológicas expressivas, atingindo indivíduos cada vez mais jovens e de diferentes grupos socioeconômicos<sup>1</sup>. Sua prevalência duplicou mundialmente nas duas últimas décadas e as doenças crônicas não transmissíveis associadas a esta condição representam 2/3 das mortes no mundo (WHO, 2012)<sup>16</sup>.

O panorama da evolução nutricional da população brasileira revela, nas duas últimas décadas, mudanças em seu padrão. As tendências temporais da desnutrição e da obesidade definem uma das características marcantes do processo de transição nutricional do país. Ao mesmo tempo em que declina a ocorrência da desnutrição em crianças e adultos em ritmo bem acelerado, aumenta a prevalência de sobrepeso e obesidade<sup>15</sup>. Segundo dados do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

(VIGITEL 2011), o percentual de excesso de peso em adultos é de 48,5% e de obesidade de 15,8%<sup>17</sup>.

Em estudos epidemiológicos, o diagnóstico da obesidade costuma ser realizado a partir do Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela divisão entre o peso (medido em quilogramas) e o quadrado da altura (medida em metros)<sup>18</sup>. *The Center Disease Control and Prevention* (CDC), publicou em 2000 curvas de crescimento para jovens de 2 a 20 anos levando em consideração a idade e o sexo. Excesso de peso é definido como um IMC igual ou acima do percentil 85 e inferior ao percentil 95 e obesidade como um IMC igual ou acima do percentil 95 para crianças de mesma idade e sexo<sup>19</sup>. Outras curvas usadas para avaliar o estado nutricional em crianças e adolescentes são: Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>20,21</sup> e *International Obesity Task Force* (IOTF)<sup>22</sup>.

A distribuição da gordura corporal é outra medida clínica de obesidade e tem sido considerado um melhor fator determinante de morbidade do que o IMC isoladamente. A deposição de gordura central (visceral ou abdominal) é associada ao maior risco de doenças cardiovasculares, em comparação com a gordura glútea ou subcutânea. Essa diferença se deve ao fato do tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo<sup>4</sup>. A circunferência abdominal é geralmente usada como uma medida da obesidade central<sup>23</sup>.

A investigação científica tem proporcionado uma nova visão sobre as causas da obesidade infantil, um complexo problema biopsicossocial. Fatores genéticos, ambientais, biológicos, psicossociais, e comportamentais estão envolvidos, o entendimento da regulação da energia, apetite e adiposidade tornou-se mais amplo após a descoberta da função endócrina do tecido adiposo e tem se tornado cada vez mais complexo, com novas descobertas que introduzem envolvimento de outros fatores, como micróbios intestinais e estresse<sup>24</sup>.

Prevenir a obesidade na infância é a maneira mais segura de controlar essa doença crônica grave, que pode se iniciar já na vida intrauterina. A importância de prevenir a obesidade na infância decorre de sua associação com doenças crônicas não transmissíveis no adulto, que podem se instalar desde a infância. A fase intrauterina é um período crítico para o desenvolvimento da obesidade, assim como o primeiro ano de vida e a adolescência<sup>25</sup>.

O tratamento engloba mudanças comportamentais que envolvem dieta e atividade física, tornando-se um desafio, principalmente por necessitar de mudanças em hábitos alimentares incorporados e alterações metabólicas já instaladas. O uso de drogas e cirurgia bariátrica é limitado na infância, sendo importante o desenvolvimento de intervenções

transdisciplinares que reconheçam a estrutura complexa da obesidade, com vistas a diminuir a sua prevalência<sup>4</sup>, uma vez que fatores de risco para doenças cardiovasculares já presentes em crianças obesas, são determinantes para instalação do processo aterosclerótico mais precoce no organismo<sup>26</sup>.

### 1.1.1 OBESIDADE X RISCO CARDIOMETABÓLICO

A obesidade é uma condição pró-aterogênica que predispõe à doença cardiovascular (DCV), através de riscos cardiometabólicos, que é o conjunto de fatores como a dislipidemia, a hipertensão arterial, a resistência à insulina e o diabetes *mellitus* tipo 2<sup>4</sup>. A presença de pelo menos um fator de risco para doença cardiovascular (DCV), tem sido observada em 60% das crianças e adolescentes com excesso de peso, sendo que 20% apresentam dois ou mais fatores de risco<sup>27</sup>. O *Bogalusa Heart Study*, realizado com 9.167 indivíduos de 5 a 17 anos de idade, entre 1973 e 1994, com o objetivo de avaliar fatores de risco para DCV nas primeiras décadas de vida, constatou que, entre os que apresentavam obesidade (813), 58% tinham pelo menos um fator de risco (dislipidemia, hiperinsulinemia ou hipertensão arterial). As crianças e adolescentes obesos apresentavam também 2,4 vezes e 7,1 vezes maior chance de ter níveis de colesterol total e triglicérides, respectivamente, mais elevados do que os eutróficos<sup>28</sup>.

Estudo de base populacional realizado com escolares alemães com sobrepeso e obesidade analisou as associações entre o IMC e biomarcadores de risco cardiometabólico, encontrando em 71% das crianças com excesso de peso, a presença de pelo menos um biomarcador anormal (36% dos escolares avaliados apresentaram um biomarcador alterado, 21% dois, 10% três, e 4% quatro ou mais). Estes biomarcadores em crianças estão fortemente associados com sobrepeso e obesidade, sugerindo um efeito adverso sobre a parede vascular já na infância<sup>5</sup>.

### 1.1.2 RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A resistência insulínica (RI) é definida como a ineficiência da insulina plasmática, em concentrações usuais, em promover adequada captação periférica de glicose, suprimir a gliconeogênese hepática e inibir a produção de lipoproteína de baixa densidade<sup>29</sup>.

A insulina, hormônio anabólico e mitogênico regula a síntese de glicogênio, ácidos graxos, triglicérides, produção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), a proteólise e a lipólise. Na RI, a ação da insulina nas células-alvo fica parcialmente bloqueada, aumentando a

síntese dos triglicerídeos (TG) e da fração LDL-c aterogênica e reduzindo a produção das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). Em nível renal, a ação moduladora da insulina na excreção de uratos, potássio e sódio é alterada, com maior efeito poupador de sódio mantendo ou agravando a hipertensão arterial<sup>30</sup>.

A RI apresenta um conjunto de anormalidades, incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial e hiperglicemia, que precedem doença cardíaca coronária e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM tipo2). Doença hepática gordurosa não alcoólica, síndrome dos ovários policísticos, asma, alguns tipos de câncer e a doença de Alzheimer também têm sido associados a esta condição e o seu desenvolvimento é provavelmente decorrente de uma complexa interação entre predisposição genética e fatores exógenos, como dieta e estilo de vida, cujo resultado final é a diminuição da ação da insulina<sup>31</sup>.

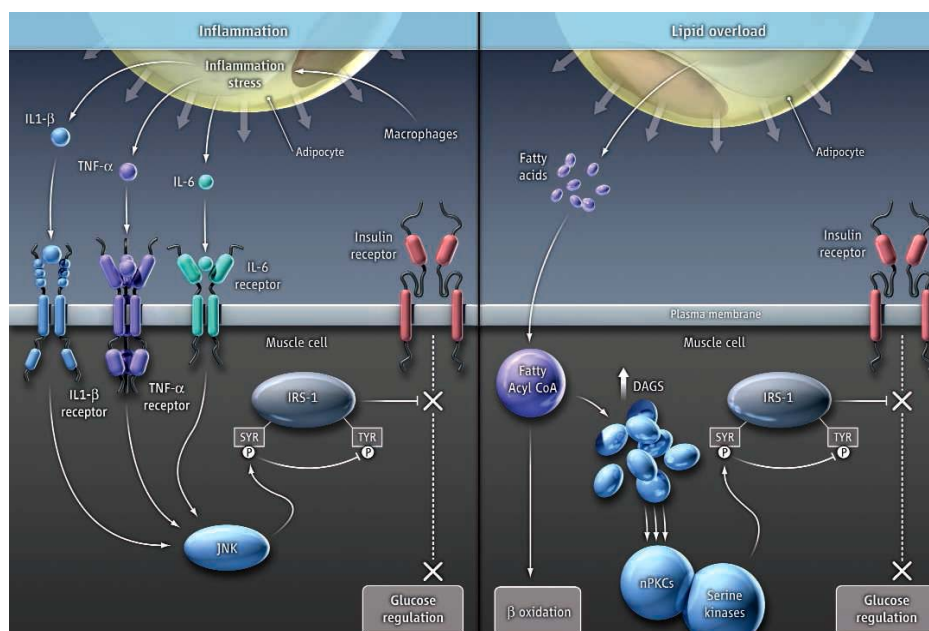
Atualmente, duas explicações para o mecanismo da resistência insulínica, estão em evidência, a que atribui o desenvolvimento da RI à inflamação, na qual, o aumento dos adipócitos atrai macrófagos, que liberam fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL6), citocinas inflamatórias que vão atuar na célula muscular, através da enzima JNK quinase, bloqueando um receptor de insulina (IRS-1) e fechando a via sinalizadora de insulina e a relacionada a sobrecarga de lípidos, na qual, adipócitos ampliados, liberam ácidos graxos que, liberam diacilgliceróis (DAGS) que se acumulam nas células musculares, inibindo a via sinalizadora de insulina através de enzimas nPKCs que vão bloquear os receptores insulina do IRS-1<sup>32</sup>.(figura1)

Os métodos mais simples de avaliar a sensibilidade à insulina, a partir de uma amostra de sangue em jejum, foram validados e incluem o modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) e o índice quantitativo de seleção de sensibilidade à insulina (QUICKI)<sup>33</sup>.

O HOMA-IR é o produto da insulina de jejum ( $\mu$ UI/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5. Tem sido utilizado em grandes estudos epidemiológicos, pois apresenta boa correlação com o método do clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão ouro para avaliar e medir a RI, porém requer jejum noturno seguido de infusão constante de insulina e glicose, o que o torna pouco viável para ser utilizado em regime ambulatorial<sup>34</sup>.

Lee et al (2006), analisaram uma amostra representativa de 1.802 adolescentes de 12 a 19 anos, sem diabetes que participaram do *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) para estimar a prevalência da RI, utilizando o HOMA-IR. A prevalência variou

de 45% a 80% em crianças obesas, 10% a 60% em crianças com sobrepeso e 2% a 20% em crianças com peso normal, dependendo do ponto de corte do HOMA-IR. Não foram observadas diferenças aparentes nos valores do HOMA-IR entre crianças brancas e negras, enquanto que as meninas tendiam a ter maiores valores de HOMA-IR do que os meninos<sup>29</sup>.



**Figura 1.** Duas explicações para o mecanismo da resistência à insulina: inflamação (esquerda) e a sobrecarga de lipídios (direita).

Fonte: ILLUSTRATION: C. BICKEL/SCIENCE

A presença de alterações metabólicas, entre as quais a RI e as alterações trombogênicas, contribuem para o desenvolvimento de lesões precoces de aterosclerose observadas desde a infância<sup>35</sup>.

## 1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

A incidência de DM tipo 2 na população pediátrica vem se elevando<sup>36</sup>. Recentes estudos de base populacional, pesquisando diabetes em jovens nos EUA, indicam que cerca de 3700 crianças e adolescentes são diagnosticados com o DM tipo 2 anualmente, com a maior prevalência entre os grupos de 10 a 19 anos de idade, afetando desproporcionalmente as minorias raciais e étnicas, que estão em maior risco de desenvolver a doença<sup>37</sup>.

A DM tipo 2, é uma doença progressiva, envolvendo a resistência à insulina e secreção de insulina prejudicada<sup>36</sup>, que recentemente, era considerada doença rara na infância e adolescência<sup>38</sup>. A eclosão de casos do DM tipo 2 na infância e na adolescência é

decorrência da epidemia mundial de obesidade e do sedentarismo. Atualmente, mais de 200 crianças e adolescentes desenvolvem a doença, a cada dia, no mundo<sup>38,39</sup>.

Em decorrência da epidemia de grande proporção, a *American Diabetes Association* (ADA) estabeleceu critérios para classificar crianças e adolescentes com risco de desenvolver DM tipo 2. A recomendação é que seja realizado o teste de glicemia venosa de jejum em crianças assintomáticas que apresentem sobrepeso ou obesidade, acrescido de dois dos seguintes fatores de risco: ter história familiar de DM tipo 2 em parentes de primeiro ou segundo grau, ser de determinadas etnias (nativo americano, afro-americano e latino), apresentar sinais de resistência insulínica ou condições associadas à resistência insulínica (acantose nigricans, hipertensão arterial, dislipidemia, ou síndrome dos ovários policísticos) e ter história materna de diabetes gestacional. O teste deve ser realizado em crianças acima de 10 anos, ou no começo da puberdade, quando essa acontece em uma idade mais precoce<sup>40</sup>.

Estudo envolvendo 55 crianças e 112 adolescentes obesos constatou a existência da diminuição da tolerância à glicose em 25% e 21% deles, respectivamente, sendo que 4% dos adolescentes já eram diabéticos tipo 2. O índice de resistência à insulina foi um forte preditor para a diminuição da tolerância à glicose, confirmando que, na infância, a resistência à insulina associada com a hiperinsulinemia são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da diminuição da tolerância à glicose em crianças obesas<sup>41</sup>.

Doença cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) são as principais causas de mortalidade em doentes com diabetes e são responsáveis por, aproximadamente, 65% de mortes neste grupo<sup>42,43</sup>. A hiperglicemia que acompanha o DM tipo 2 é frequentemente associada com hipertensão e dislipidemia, que se combinam para resultar em complicações, como doença microvascular significativa (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e doenças macrovasculares (DCV, AVC e doença arterial periférica), que são a marca registrada de DM tipo 2<sup>43</sup>. É essencial o controle da hipertensão, hiperglicemia e dislipidemia para a redução do risco de complicações em doentes com DM tipo 2<sup>41</sup>.

### 1.2.1 DISLIPIDEMIA

Dislipidemias são alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas<sup>44</sup>.

Há uma associação positiva entre a incidência da obesidade e dislipidemia aterogênica<sup>45</sup>. Foram encontradas prevalências de cerca de 50% de dislipidemia em crianças

com IMC acima do percentil 99 para a idade, sendo a obesidade considerada um critério para triagem de perfil lipídico em crianças e adolescentes<sup>46</sup>. O mecanismo que explica a associação talvez seja a ativação da via da cinase AMP-dependente, induzida pelo aumento da insulina e da leptina e redução da ativação da adiponectina que, por sua vez, aumenta a oxidação dos ácidos graxos. Nestas crianças, a adiponectina possui uma associação positiva com a sensibilidade à insulina e com os níveis de HDL-c e negativa com os níveis de TG<sup>47</sup>.

Em uma grande série de casos com 26.000 crianças apresentando excesso de peso, as concentrações de um ou mais lipídios foram anormais em 32% delas: colesterol total (CT) em 14,1%, LDL-c em 15,8%, HDL-c em 11,1%, e os TG em 14,3%<sup>48</sup>.

O padrão associado com a dislipidemia pediátrica na obesidade consiste de uma combinação de TG elevados, diminuição do HDL-c e LDL-c normal a ligeiramente elevado<sup>49</sup>. Em relação à hipertrigliceridemia na infância, um nível de TG entre 100 e 200 mg/dL geralmente está relacionado à obesidade e, acima de 200 mg/dL, geralmente relacionado a alterações genéticas. Valores de referência propostos para os lipídios séricos na infância segundo a I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência estão descritos no quadro abaixo<sup>50</sup>.

**Quadro 1.** Valores de referência lipídica propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos

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

Fonte: I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência(2005).

A aterosclerose está intimamente relacionada ao estresse oxidativo, e a hiperglicemia e a dislipidemia estão entre seus principais determinantes. Condições nas quais ocorrem modificações no tamanho, densidade, composição química e carga elétrica, da fração LDL-c, favorecem a sua captação pelos macrófagos nos receptores subendoteliais e possuem um papel na aterogênese. Essas modificações na LDL-c estão entre os eventos mais precoces na formação da placa aterosclerótica<sup>51</sup>.

Estudos observacionais demonstraram associação positiva entre níveis de colesterol total e pressão arterial na população em geral e em pacientes hipertensos<sup>52</sup>. A relação causal entre esses dois fatores de risco ainda permanece não elucidada. Sabe-se que os mecanismos

fisiopatológicos envolvidos na gênese da hipertensão e da dislipidemia compartilham anormalidades metabólicas comuns, que podem agir sinergicamente ou, até mesmo, acelerar o processo de aterogênese. A hipercolesterolemia pode ter efeito primário nos vasos e tônus vascular, além de promover a disfunção endotelial, também presente de forma incipiente na hipertensão arterial<sup>53</sup>.

### 1.2.2 HIPERTENSÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se, frequentemente, a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais<sup>54</sup>.

Há evidências de que a HAS primária, fator de risco independente para as duas causas mais frequentes de morte em adultos no Brasil (acidente vascular cerebral e cardiopatia isquêmica)<sup>55</sup>, tem as suas raízes na infância ou adolescência<sup>56</sup>, e inúmeros estudos têm demonstrado que níveis elevados de pressão arterial nessa faixa etária são preditores de HAS em adultos jovens<sup>57,58</sup>.

O fator mais importante implicado na gênese da hipertensão na infância é a obesidade<sup>59</sup>. Prováveis mecanismos da obesidade relacionada com a hipertensão incluem resistência à insulina, retenção de sódio, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e função vascular alterada<sup>60</sup>.

A hipertensão arterial é considerada um fator pró-aterogênico, com evidência para um estado pró-trombótico<sup>61,62</sup>. No que diz respeito ao fibrinogênio, pacientes hipertensos com fibrinogênio plasmático acima de 3,5 g/L apresentam risco 12 vezes maior para doença coronariana do que, aqueles com o fibrinogênio abaixo de 2,9 g/L, sugerindo que os níveis do fibrinogênio podem afetar o prognóstico na hipertensão<sup>63</sup>.

Em relação ao marcador inflamatório, proteína C reativa ultrasensível (PCRus), e a hipertensão, estudos que investigam essa relação demonstraram que pacientes hipertensos apresentam níveis maiores de PCRus do que indivíduos normotensos<sup>64,65</sup>. Chae et al sugeriram que a hipertensão aumenta o risco de aterosclerose, promovendo ativação inflamatória da parede arterial<sup>66</sup>. A hipertensão pode resultar em um aumento no stress oxidativo vascular e exercer uma influência pró-inflamatória na parede arterial<sup>65</sup>.



### 1.2.3 PROTEÍNA C REATIVA

A Proteína C reativa (PCR) é o marcador inflamatório mais estudado. O nome PCR foi derivado de sua capacidade de precipitar o polissacarídeo-C do *Streptococcus pneumoniae* sendo, a primeira proteína de fase aguda descrita. Produzida principalmente no fígado e regulada pela IL-6, secretada pelo tecido adiposo, apresenta uma relação direta com a intensidade da obesidade na infância<sup>67</sup>. Estudos epidemiológicos têm documentado que discretas elevações das concentrações de PCR, mesmo dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares, por isso, técnicas laboratoriais que detectam baixos níveis de PCR no plasma, denominado PCR ultrasensível, são utilizadas como marcador inflamatório de aceleração da progressão da aterosclerose<sup>68</sup>.

A PCR não é um mero marcador de atividade inflamatória, mas, participa diretamente no processo de aterogênese e modula a função endotelial. Atua como regulador da produção de óxido nítrico no endotélio e coordena a produção e secreção de várias citocinas, aumentando a atividade pró-inflamatória de diversas adipocinas<sup>69</sup>.

Níveis plasmáticos circulantes de PCRus são elevados em obesos e relacionam-se diretamente à quantidade e à distribuição de gordura corporal, estimada, respectivamente, por meio do IMC, obesidade visceral, mensurada por tomografia computadorizada e circunferência abdominal<sup>70</sup>.

Em um recente estudo com 354 crianças obesas e seus controles, as crianças obesas tinham níveis significativamente mais altos de PCRus e IL-6, em comparação com crianças não obesas<sup>71</sup>. O aumento da PCRus na obesidade pode ser explicado pela infiltração de macrófagos no tecido adiposo, produzindo sinais de inflamação e a liberação de citocinas, tais como IL-6 e TNF- $\alpha$ . Em particular a IL-6 estimula o fígado a produzir grandes quantidades de PCR<sup>72</sup>. A PCR parece estar aumentada particularmente na obesidade abdominal, possivelmente porque o tecido adiposo visceral é mais infiltrado por células inflamatórias que tecido adiposo subcutâneo<sup>73</sup>. Este estado de baixo nível inflamatório crônico pode induzir a resistência à insulina e disfunção endotelial, proporcionando um elo entre a obesidade e a doença cardiovascular<sup>74</sup>.

Mauras et al, verificaram aumento dos marcadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos como PCRus, fibrinogênio, IL-6 e concentrações do fator de inibição da ativação do plasminogênio (PAI-1) em obesos quando comparados ao grupo de crianças com peso normal, alterações já presentes em crianças obesas a partir de 7 anos<sup>7</sup>.

#### 1.2.4 ESTADO PRÓ-TROMBÓTICO: FIBRINOGENIO

O estado pró-trombótico no processo aterosclerótico engloba hiperagregabilidade de plaquetas, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. Em indivíduos obesos, aumento dos níveis de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação, como o fator de inibição da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1) e fator de von Willebrand (vWF-Ag), têm sido correlacionados positivamente com o desenvolvimento de doença cardíaca isquêmica, AVC e mortalidade<sup>75</sup>.

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda, sintetizada no fígado, componente da coagulação e um determinante importante da viscosidade sanguínea. Estudos epidemiológicos demonstraram que o fibrinogênio é um poderoso e independente fator de risco para doenças cardiovasculares<sup>13</sup>. Atua na gênese do processo aterotrombótico através da regulação da adesão e proliferação celular, vasoconstrição no local da lesão endotelial, estimulação da agregação de plaquetas e viscosidade do sangue<sup>10,11</sup>. Os níveis plasmáticos de fibrinogênio parecem ser, em parte, determinados geneticamente, e eles são também influenciados por vários fatores ambientais, sendo o fumo determinante mais conhecido<sup>76,77</sup>.

Estudos mostram evidências de que os níveis de fibrinogênio estão aumentados em indivíduos obesos e com excesso de peso e uma correlação positiva foi observada entre IMC e fibrinogênio<sup>78,79</sup>, mas não está claro se essas associações refletem uma relação de causa-e-efeito<sup>77</sup>. Níveis mais elevados de fibrinogênio foram relatados em indivíduos com distribuição de gordura abdominal<sup>80</sup>. Estudo caso-controle sugere que este aumento está associado com a RI e a síndrome metabólica<sup>79</sup>.

Embora a síntese de fibrinogênio pelo tecido adiposo não tenha sido descrita, a liberação de adipocitocinas na circulação portal pelo tecido adiposo disfuncional poderia influenciar a produção de fibrinogênio e outros fatores da coagulação pelo fígado. Os níveis elevados de fibrinogênio refletem um estado pró-inflamatório intimamente associado com a RI e a obesidade. O tecido adiposo visceral, em particular, é conhecido por aumentar a síntese do fibrinogênio através da secreção da citocina pró-inflamatória, IL-6<sup>81</sup>, que também regula a produção da PCR<sup>67</sup>.

A PCR é o marcador inflamatório mais fortemente correlacionado com os níveis de fibrinogênio, associação mais fraca é descrita com outros marcadores inflamatórios, tais como a contagem de leucócitos e inversamente com a albumina (um reagente de fase aguda negativa)<sup>73,74</sup>.

Em relação aos efeitos da mudança de peso nos níveis de fibrinogênio, os resultados de estudos que investigaram o efeito da perda de peso, não são conclusivos, com alguns

estudos demonstrando um efeito positivo de perda de peso<sup>82,83</sup> e outro não observando nenhum efeito<sup>79</sup>. Os dados sobre os efeitos das drogas anti-obesidade nos níveis de fibrinogênio também são insuficientes<sup>84,85</sup>.

O *Fibrinogen Studies Collaboration* (FSC) envolveu análises combinadas de dados individuais de 31 estudos prospectivos dos níveis de fibrinogênio em 154.211 adultos sem conhecimento de doenças cardiovasculares. Foi identificado que aumentos em longo prazo nos níveis de fibrinogênio no plasma, de 1g/litro, são associados a uma duplicação aproximada dos riscos de doença cardiovascular, mas a causalidade permanece incerta. Os níveis de fibrinogênio aumentaram com a idade e apresentaram relações com vários marcadores de risco e associações com triglicerídeos, albumina, tabaco e consumo de álcool. Sexo feminino, etnia negra, nível socioeconômico mais baixo, e abstinência de álcool mostraram-se associados a níveis mais elevados de fibrinogênio. A associação com o IMC foi duas vezes mais forte nas mulheres do que nos homens, enquanto a associação com o tabagismo era muito mais forte nos homens. Estas conclusões substancialmente avançam a compreensão das correlações e possíveis determinantes nos níveis de fibrinogênio<sup>86</sup>.

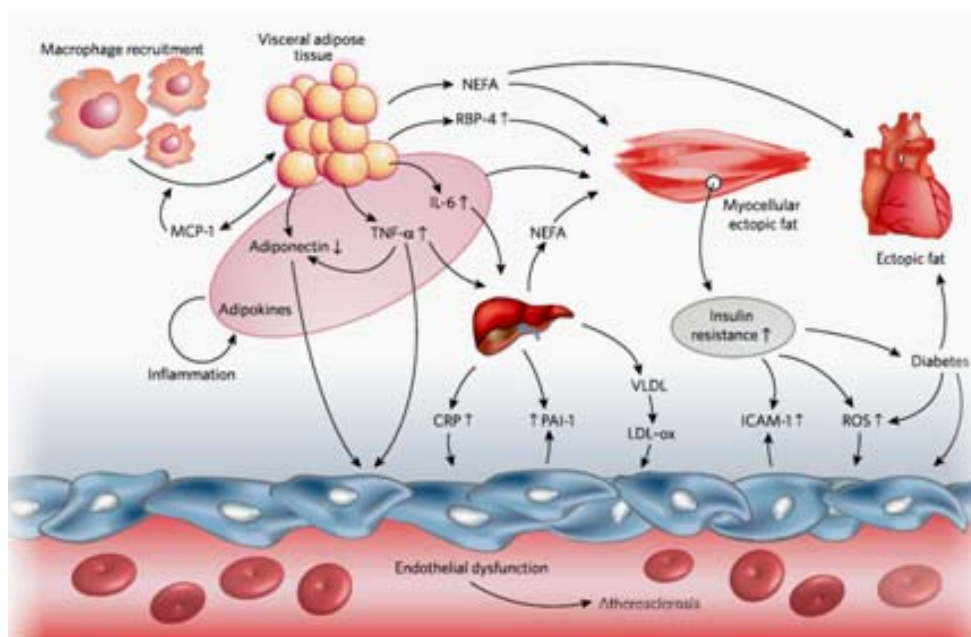
### 1.3 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio é responsável pela manutenção da homeostase vascular. Em condições fisiológicas, mantém o tônus vascular, o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática, o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, a inibição da proliferação e da migração celulares e o controle da resposta inflamatória. A disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular por diminuição da biodisponibilidade de fatores de relaxamento derivados do endotélio, principalmente o óxido nítrico (NO). Estas respostas vasomotoras anormais ocorrem na presença de inúmeros fatores de risco para a aterosclerose<sup>87</sup>.

Lesões endoteliais promovidas pelo diabetes, dislipidemia e outros fatores de risco para aterosclerose causam uma redução na síntese e secreção de óxido nítrico e de substâncias vasoativas derivadas do endotélio e estas alterações propiciam um estado pró-constritor, pró-inflamatório e pró-agregante ao vaso sanguíneo. Em decorrência da ativação do endotélio para um estado pró-aterogênico, é possível observar, antes das alterações estruturais na microcirculação, alterações na reatividade microvascular<sup>88</sup>.

A avaliação das funções endotelial e microvascular é possível através de diferentes métodos invasivos ou não, que podem identificar indivíduos com risco para doença cardiovascular. Pode-se avaliar a reatividade vascular da microcirculação, dosar os marcadores bioquímicos da função endotelial e fazer a mensuração da espessura da camada médio-intimal de grandes artérias, como as carótidas, um marcador indireto da função do endotélio<sup>89</sup>.

A disfunção endotelial arterial é uma anormalidade precoce durante a aterogênese, sendo um marcador de dano arterial que precede a formação da placa de gordura. Está presente em diversas doenças metabólicas e/ou cardiovasculares, como na obesidade, intolerância à glicose, hiperglicemia (diabetes *mellitus*), hipertensão arterial e dislipidemia. As adipocinas secretadas pelos adipócitos e macrófagos infiltrantes do tecido adiposo, incluindo IL-6 e PCR e fatores de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, em conjunto, podem levar ao aumento do estresse oxidativo e, finalmente, promover a aterosclerose<sup>90</sup> (Figura 2)



**Figura 2.** Processo aterosclerótico com envolvimento de citocinas inflamatórias, fatores de coagulação e fibrinólise.

Fonte: © 2006 Nature PublishingGroup

Há descrições de disfunção endotelial precoce nas crianças e adolescentes obesos. Embora estes estejam relacionados, a disfunção parece ter uma relação mais forte com os níveis de leptina séricas do que com a intensidade da obesidade. As crianças com obesidade grave apresentam espessura médio-intimal carotídea (IMT), significativamente maior do que

as com peso normal. Parecem ser fatores associados a este espessamento: níveis elevados de insulina, hipertensão arterial, níveis baixos de apolipoproteína A-1 e obesidade abdominal<sup>91</sup>.

Em uma série de autópsias realizadas em 204 indivíduos jovens com idade entre 2-39 anos, Berenson et al relataram que o IMC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), e as concentrações séricas de colesterol total, triglicérides, LDL-c e HDL-c foram fortemente associados com a extensão das lesões na aorta e nas artérias coronárias<sup>92</sup>.

Em uma série de 228 adolescentes (idades 11-17), o IMT foi positivamente correlacionado com a pressão arterial sistólica, pressão de pulso, frequência cardíaca, IMC e relação cintura/quadril<sup>93</sup>.

Esses estudos de autópsia e com outros marcadores e suas correlações, expõem o efeito da obesidade na vida precoce das estruturas vasculares, e fundamenta a importância da investigação realizada nesta pesquisa, com identificação precoce dos indivíduos com maior risco de desenvolver doença cardiovascular na vida adulta. Outro ponto importante deste estudo é a inexistência de pesquisas semelhante na nossa população.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar os níveis séricos de fibrinogênio e a espessura da camada íntima média da carótida em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade e sua relação com os fatores de risco cardiometabólicos

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a população estudada de acordo com: variáveis biológicas (sexo e faixa etária); antropométricas (peso, estatura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (CA)); clínica (pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e laboratoriais (triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), glicemia de jejum, insulina, índice de homeostase glicêmica da resistência insulínica (HOMA-IR), proteína C reativa ultrasensível (PCRus) e fibrinogênio) e medida da camada íntima média da carótida.
- Avaliar a associação entre os níveis de fibrinogênio e os fatores de risco cardiometabólicos: IMC, CA, PAS, PAD, TG, CT, HDL-c, LDL-c, glicemia, insulina, HOMA-IR e PCRus.
- Comparar os níveis de fibrinogênio e a espessura da camada íntima média da carótida de acordo com o IMC e a quantidade de fatores de risco cardiometabólicos.
- Verificar a prevalência de aumento da espessura da camada íntima média da carótida entre os adolescentes obesos ou com sobrepeso e a associação com os fatores de risco cardiometabólicos

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 TIPO DO ESTUDO**

Este estudo consiste em um corte transversal de um estudo longitudinal intitulado de “Risco cardiovascular e para o diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes obesos com síndrome metabólica: um estudo longitudinal,” aprovado no edital PROPESQ/UEPB/2010

#### **3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida (ISEA) do município de Campina Grande-PB, no período de junho de 2011 a abril de 2012.

O COI, serviço de referência para obesidade infantil no município, é formado por pesquisadores e equipe de profissionais, composta por médicos (pediatra e endocrinologista), farmacêuticos, nutricionistas, psicólogas, enfermeiras, assistente social e preparador físico.

#### **3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

O COI atende a demanda da atenção básica do Município de Campina Grande, de crianças e adolescentes com excesso de peso. No momento da pesquisa existiam 400 crianças e adolescentes cadastrados e, destas, 200 participaram da pesquisa longitudinal. A demanda do serviço é em torno de 10 atendimentos semanais.

O recrutamento dos indivíduos foi realizado durante o atendimento já agendado no COI. Inicialmente foi aplicado um formulário com perguntas abordando questões socioeconômicas, antecedentes pessoais e familiares, realização de antropometria e agendamento dos exames laboratoriais. Após o não comparecimento dos indivíduos a duas convocações, foi realizada a busca ativa pelos pesquisadores em domicílio.

A amostra deste estudo foi por conveniência, constituída por 138 crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idade entre 2 e 20 anos, atendidas no período da pesquisa, que fizeram parte da pesquisa longitudinal. A população inicial foi de 200 crianças e adolescentes, foram excluídos 4 por IMC normal, 2 por uso de medicamentos e 6 por

residirem em outro município. Como perdas ocorreram 10 desistências, 26 recusas de coleta sanguínea e 14 por hemólise do sangue coletado.

- **Critérios de exclusão**

- Portadores de doenças renais, hepáticas e/ou outras doenças com comprometimento do metabolismo glicídico ou lipídico;
- Portadores de doenças inflamatórias;
- Portadores de doenças que dificultassem a locomoção;
- Usuário de álcool e ou tabaco
- Uso de medicamentos que interferissem diretamente no metabolismo glicídico e/ou lipídico;
- Casos que, ao longo do seguimento, necessitassem de intervenção medicamentosa ou presença de estado nutricional dentro da normalidade.
- Residentes em outros municípios

### 3.4 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS

Variáveis biológicas (sexo e faixa etária), antropométricas (peso, estatura, índice de massa corpórea e circunferência abdominal), clínica (pressão arterial) e laboratoriais (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina, índice de homeostase glicêmica da resistência insulínica, proteína C reativa ultrasensível e fibrinogênio).

- **Variáveis biológicas**

- Sexo: variável nominal categórica dicotômica (feminino/ masculino)
- Faixa etária: variável numérica, expressa em anos completos de vida. Faixa definida em: pré-escolar (2 a 5 anos), escolar (6 a 9 anos), e adolescente (10 a 18 anos).

- **Medidas Antropométricas e composição corporal**

- Peso: variável contínua em quilogramas, obtido pela aferição feita pela equipe da pesquisa.
- Estatura: variável contínua em centímetros, obtida pela aferição feita pela equipe da pesquisa



- Índice de massa corporal (IMC): variável numérica. Para a classificação do estado nutricional, calculou-se o IMC e, conforme recomendações do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), trabalhou-se de acordo com os percentis, com as seguintes categorias: sobrepeso (percentil 85  $\geq$  IMC < percentil 95), obesidade (IMC  $\geq$  percentil 95 e < percentil 97) e obesidade grave (IMC  $\geq$  percentil 97)<sup>94</sup>
  - Circunferência Abdominal (CA): variável numérica. Foi considerado como aumentado valores acima do percentil 90, segundo o *International Diabetes Federation* (IDF), porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 para os meninos de acordo com o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III* (NECP-ATPIII)<sup>95,96</sup>.
- **Variáveis Laboratoriais:**
    - Glicemia: variável numérica, expressa em mg/dL. Os níveis plasmáticos de glicose de jejum normais são de 75 a 99 mg/dL. Foi considerado como elevada a glicemia de jejum  $\geq$  100mg/dL.
    - Insulina: variável numérica, expressa em  $\mu$ UI/mL. Foi considerado como elevada insulina  $\geq$ 15 $\mu$ UI/mL.
    - Resistência Insulínica: variável numérica, expressa através do HOMA- IR. Foi considerando como ponto de corte o HOMA- IR  $\geq$  2,5<sup>32,33</sup>.
    - PCR ultrasensível: variável numérica, expressa em mg/L. Foi considerado como ponto de corte valores de PCR > 3 mg/L. Indivíduos com PCR > 10 mg/L, foram excluídos da análise desta variável, uma vez que, nestes casos, é recomendado afastar processo inflamatório agudo<sup>97</sup>.
    - Fibrinogênio: variável numérica expressa em g/L Adotou-se como elevado os valores  $\geq$  3,4g/L utilizando-se o percentil 75 da amostra estudada
  - **Variáveis clínicas**
    - Pressão Arterial: variável numérica, contínua, expressa em mmHg, obtida pela aferição feita pela equipe da pesquisa.
    - Espessamento da carótida: variável numérica. Adotou-se como aumento da espessura da camada médio-intimal da carótida o valor acima ou no percentil 75.

### 3.5 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

O instrumento de coleta continha dados socioeconômicos dos pais e das crianças e adolescentes, além do registro das medidas antropométricas, da pressão arterial, dos exames laboratoriais e do *doppler* de carótidas (Apêndice A).

Os dados foram coletados por alunos de Enfermagem e Farmácia previamente treinados, com supervisão do pesquisador coordenador do projeto. Após coleta, as crianças e adolescentes foram encaminhados para acompanhamento no COI.

### 3.6 PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

As variáveis antropométricas (peso, estatura e circunferência abdominal) foram verificadas em duplicata, sendo considerado o valor médio das duas aferições de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>99</sup>.

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

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

Para obtenção da CA foi utilizada uma fita métrica inelástica com precisão de 0,01 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração.

A pressão arterial foi aferida três vezes pelo método oscilométrico com equipamento da marca Tycos® utilizando manguitos de tamanhos adequados, com o indivíduo sentado e após intervalos de repouso de aproximadamente 2 minutos seguindo as normas estabelecidas nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>100</sup>.

### 3.7 ANÁLISE BIOQUÍMICA

A coleta sanguínea foi realizada após jejum de 12 horas.

- Glicemia, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) foram analisadas através do método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems 310). A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada por meio da fórmula de Friedwald ( $LDL-c = CT - HDL-c - Triglicérides/5$ ). Esta fórmula é válida para concentrações plasmáticas de triglicerídeos  $<400\text{mg/dL}$ , pois acima destes níveis, os valores de LDL-C são subestimados<sup>101</sup>.
- Insulina: foi mensurada por quimiluminescência em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®).
- HOMA-IR: A presença de RI foi determinada pelo método do HOMA-IR, que é produto da insulina de jejum ( $\mu\text{g/mL}$ ) e da glicemia de jejum ( $\text{mmol/L}$ ) dividido por 22,5<sup>32</sup>.
- PCRus foi mensurada por quimiluminescência em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®).
- Fibrinogênio: mensurado através do método coagulométrico / método de claus.

Para a padronização dos exames laboratoriais, as mensurações da glicemia de jejum e perfil lipídico foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e a insulina, fibrinogênio e PCR ultrasensível foram realizadas em laboratório com selo de qualidade da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

### 3.8 DOPPLER DE CARÓTIDA

Realizado no grupo de 10 a 20 anos, faixa etária de maior risco de aterosclerose subclínica<sup>102</sup>.

- **Avaliação da espessura da carótida**

A medida da espessura da camada média-intimal da artéria carótida comum (IMT) foi obtida com o aparelho da empresa GE healthcare®, modelo Vivid 3, utilizando transdutor linear de 7,5 MHz e software específico para realizar a medida automática. Todos os exames foram realizados pelo mesmo observador, médico ecocardiografista treinado.

Os pacientes foram examinados em posição supina, com o pescoço estendido e levemente deslocado lateralmente na direção oposta ao lado que estava sendo examinado. A artéria carótida comum (ACC) foi localizada utilizando o modo B de alta resolução, em cortes longitudinais e transversos. A IMT, distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia, pode ser visualizada em ambas as paredes da ACC em visão longitudinal, mas foi

medida na parede posterior, local que apresenta associação definida com maior incidência de doenças cerebrovascular e coronariana, entre 10 e 20 mm proximais à bifurcação carotídea, na fase diastólica do ciclo cardíaco. Este processo foi realizado bilateralmente. Em crianças, a utilização de ultrassom de alta resolução para medir a média íntima da carótida é bastante recente, e não existe consenso sobre os valores limites normais<sup>103</sup>. Jourdan et al mediram o IMT de adolescentes normais e o resultado desse estudo forneceu valores normais de referência para a população pediátrica que se adotou neste estudo<sup>104</sup>.

A medida foi realizada sempre pelo mesmo perito treinado, com ocultação para o grupo de pacientes. O valor final considerado foi o valor médio da IMT (IMT direita + IMT esquerda/ 2), calculada para cada indivíduo.

### 3.9 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados do estudo tiveram digitação dupla em banco de dados eletrônico e, após a verificação da consistência dos dados, foi descrita a população.

Foram considerados como fatores de risco cardiometabólicos: IMC  $\geq$  percentil 95, CA acima ou no P90 para sexo, idade e raça, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos (NCEP/ATPIII); Pressão Arterial Sistólica (PAS) e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) acima do P90 para sexo, estatura e idade (SBC, 2010; NCEP/ATPIII), TG  $\geq$  130 mg/dL, CT  $\geq$  170 mg/dl; HDL-c  $<$  45 mg/dL; LDL-c  $\geq$  130mg/dl; glicemia de jejum  $\geq$  100mg/dL; insulina  $\geq$  15 $\mu$ UI/mL; HOMA-IR  $\geq$  2,5 e a PCR  $>$  3 mg/L. Indivíduos com PCR  $\geq$  10 mg/L, foram excluídos da análise desta variável, uma vez que nestes casos é recomendado a repetição do exame<sup>97</sup>.

O valor do fibrinogênio foi distribuído em quartis e foi considerado como elevado os valores  $\geq$ 3,4g/L, valor acima ou no percentil 75 da amostra estudada, devido à inexistência de ponto de corte para a população infantil<sup>5</sup>.

Os dados foram apresentados através de proporções, médias e desvios-padrão (DP). Após realização do teste de Kolmogorov-Smirnoff para averiguação da normalidade, foi verificada a associação dos níveis de fibrinogênio com sexo, faixa etária, estado nutricional, CA, PAS, PAD, TG, HDL-c, LDL-c, CT, glicemia, insulina, HOMA-IR e PCRus, através do teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, sendo descritos o intervalo de confiança (IC 95%) e a razão de prevalência (RP). Para a comparação das médias dos fatores

de risco cardiometabólicos, de acordo com os quartis do fibrinogênio, adotou-se a análise de variância (ANOVA) e, quando necessário, o teste *pos hoc de Turkey*.

A relação entre os níveis de fibrinogênio e os fatores de risco cardiometabólicos foi testada através da correlação de Pearson. A distribuição dos valores do fibrinogênio de acordo com o estado nutricional e o número dos fatores de risco cardiometabólicos, foi avaliada através do explore e demonstrada na figura boxplot.

Para o ajuste das variáveis foi utilizada a regressão logística múltipla, cujo critério definido para a inclusão das variáveis foi a associação com a variável dependente, fibrinogênio, na análise bivariada com um valor de “p” inferior a 0,20. As variáveis foram incluídas na análise de regressão pelo método *enter*, de acordo com o valor decrescente da *Odds Ratio*. Como medida de qualidade de ajuste dos modelos de regressão logística foi utilizado o teste de *Hosmer e Lemeshow*, no qual um  $p \geq 0,05$  indica que o modelo está ajustado.

Os dados do IMT foram apresentados através de proporções, médias e desvios-padrão (DP). Para avaliação da associação entre o espessamento da camada íntima média da carótida e os fatores de risco cardiometabólicos foi realizada a comparação das médias destes de acordo com os percentis do IMT através da análise de variância (ANOVA).

A distribuição dos valores do IMT foi demonstrado através de boxplot considerando o estado nutricional e o número de fatores de risco cardiometabólicos presentes.

Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EUA) e foi considerado o nível de significância de 5%.

### 3.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Do ponto de vista normativo, o projeto está em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A justificativa, os objetivos e os procedimentos para coletas de dados foram devidamente explicados aos responsáveis pelas crianças ou adolescentes através de um diálogo, no qual foi oportunizado o livre questionamento por parte dos mesmos.

Foi oportunizada a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B), elaborado em linguagem compatível. Foram garantidos aos participantes: liberdade de não participar da pesquisa ou dela desistir, privacidade,

confidencialidade e anonimato. Após os resultados, os participantes foram encaminhados para o acompanhamento no COI.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, CAEE nº0256.0.133.000-11. (ANEXO 1).

De acordo com a Resolução CNS 196/96, os dados coletados serão arquivados por cinco anos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 ARTIGO 1

---

#### FIBRINOGÊNIO E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE

**Título Abreviado:** Níveis de Fibrinogênio e fatores de risco cardiometabólico

#### RESUMO

**OBJETIVO:** Verificar a presença do estado pró-trombótico, através dos níveis séricos de fibrinogênio e sua associação com os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

**MÉTODOS:** Estudo transversal com 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Foram utilizadas variáveis biológicas, antropométricas, clínicas e laboratoriais (glicemia de jejum, insulina, índice de homeostase glicêmica da resistência insulínica, proteína C reativa ultrasensível, fibrinogênio, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos). As variáveis foram descritas através de proporção, médias e desvio padrão. A associação entre os quartis de fibrinogênio e os fatores de risco cardiometabólicos foi verificada através do teste do qui-quadrado de Pearson (Fisher, quando  $n < 5$ ). Para comparação de médias utilizou-se a análise de variância e sua relação foi avaliada através da correlação de Pearson. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS, considerado o nível de significância de 5%.

**RESULTADOS:** Os níveis séricos de fibrinogênio estiveram elevados em 28,3% dos indivíduos, e entre os fatores de risco cardiometabólicos avaliados, os baixos níveis de lipoproteína de alta densidade foi o fator mais prevalente (89,7%). Os adolescentes apresentaram níveis mais elevados de fibrinogênio. Observou-se associação entre os quartis de fibrinogênio com as médias de lipoproteína de baixa densidade, colesterol total e a proteína C reativa ultrasensível.

**CONCLUSÕES:** O fibrinogênio esteve elevado em parcela significativa da amostra estudada apresentando associação com o colesterol total, a proteína C reativa ultrasensível e a lipoproteína de baixa densidade.

**PALAVRAS CHAVES:** Fibrinogênio. Obesidade. Aterosclerose. Crianças. Adolescentes

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To verify the presence of prothrombotic state by serum levels of fibrinogen levels and its association with cardiometabolic risk factors in overweight or obese children and adolescents.

**METHODS:** Cross-sectional study with 138 overweight or obese children and adolescents. Anthropometric and laboratory variables were used (fasting glucose, insulin, homeostasis index of insulin resistance, C-reactive protein ultrasensível, fibrinogen, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein and triglycerides). Variables were described using proportions, means and standard deviations. The association between quartiles of fibrinogen and cardiometabolic risk factors was verified by Pearson's chi-square test (Fisher, when  $n < 5$ ). For comparison of means, analysis of variance and its relationship assessed by Pearson correlation was used. All the analysis were performed with SPSS version 17.0 program, considered the significance level of 5%.

**RESULTS:** Serum levels of fibrinogen were elevated in 28.3% of individual, and among the cardiometabolic risk factors assessed, low levels of high density lipoprotein was the most prevalent (89.7%). The adolescents had higher levels of fibrinogen. An association between quartiles of fibrinogen with the mean low-density lipoprotein, total cholesterol and ultrasensitive C-reactive protein was observed.

**CONCLUSIONS:** Fibrinogen was elevated in a significant portion of the sample showing association with total cholesterol, ultrasensitive C-reactive protein and low-density lipoprotein was observed.

**KEY-WORDS:** Fibrinogen. Obesity. Atherosclerosis. Children. Adolescents

## 1. INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade duplicou mundialmente nas duas últimas décadas, sendo as doenças crônicas não transmissíveis associadas a esta condição responsáveis por 2/3 das mortes no mundo (WHO, 2012)<sup>1</sup>. No Brasil, este aumento foi mais expressivo nos últimos 10 anos. Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada em 2008-2009, mostrou que o excesso de peso está presente em 21,7% dos adolescentes e 34,8% das crianças entre cinco e nove anos de idade, e a obesidade em 5,9% e 16,6%, respectivamente<sup>2</sup>.

A obesidade é uma condição inflamatória subclínica que agrega um número substancial de fatores de risco cardiometabólicos, tais como, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial que podem estar presentes desde a infância e são considerados fatores pró-aterogênicos<sup>3</sup>.



A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial e complexa, que se inicia com a lesão endotelial vascular e acompanha-se, além do acúmulo de lipídios na parede arterial, de inflamação, remodelação vascular e episódios aterotrombóticos, associados ou não à sintomatologia clínica, e o estado pró-trombótico é considerado o desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos e caracterizado do ponto de vista laboratorial, principalmente, pela elevação de fibrinogênio, do fator de inibição da ativação do plasminogênio (PAI-1) e ativação de vias de coagulação<sup>4</sup>.

A inflamação na aterogênese é decorrente da síntese, secreção e armazenamento de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, produzindo um estado de baixo grau de inflamação com complicações vasculares e metabólicas<sup>5</sup>, que levam à disfunção endotelial vascular, considerado o início do processo aterogênico<sup>6</sup>. Fatores de coagulação, como o fibrinogênio, fluxo sanguíneo e fatores inflamatórios vêm ganhando importância na determinação do processo aterosclerótico e são considerados importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares<sup>5,7</sup>.

O fibrinogênio é uma proteína de fase aguda, sintetizada no fígado, componente da coagulação e um dos determinantes da viscosidade sanguínea, considerado fator de risco independente para doenças cardiovasculares<sup>8</sup>. Atua na gênese do processo aterotrombótico através da regulação da adesão e proliferação celular, vasoconstrição no local da lesão endotelial, estimulação da agregação de plaquetas e viscosidade do sangue<sup>5,6</sup>. Os níveis plasmáticos de fibrinogênio em parte são determinados geneticamente, recebendo influência de vários fatores ambientais, sendo o fumo, o determinante mais forte conhecido<sup>9,10</sup>.

Apesar da obesidade está associada a um estado pró-trombótico desde a infância, estudos com análises de coagulação em crianças com excesso de peso são escassos<sup>11,12</sup>. A busca de novos marcadores para identificar precocemente indivíduos com maior risco de desenvolver aterosclerose e o conhecimento de sua relação com os demais fatores de risco cardiometabólicos é de fundamental importância para o entendimento e elaboração de intervenções para diminuir a morbimortalidade por doenças cardiovasculares. Desta forma, o presente estudo tem como objetivo verificar os níveis séricos de fibrinogênio e sua associação com os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

## 2. MÉTODOS

Estudo transversal, realizado entre junho/2011 e abril/2012, no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida (ISEA), Campina Grande-PB. O COI, serviço de referência para obesidade infantil no município, é formado por

pesquisadores e equipe de profissionais composta por médicos (pediatra e endocrinologista), farmacêuticos, nutricionistas, psicólogas, enfermeiras, assistente social e preparador físico.

A amostra foi por conveniência, envolvendo 138 crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idade entre 2 e 20 anos, atendidos no período da pesquisa. Foram utilizados como critérios de exclusão os indivíduos que, no momento da coleta de dados, fossem portadores de doenças renais, hepáticas, inflamatórias, etilista, tabagista ou que estivessem em uso de medicamentos que interferissem no metabolismo glicídico ou lipídico e que ao longo do seguimento, necessitassem de intervenção medicamentosa.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), (CAEE - 0256.0.133.000-1), e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis, foi aplicado um formulário com perguntas abordando questões socioeconômicas, antecedentes pessoais e familiares.

As variáveis antropométricas (peso, estatura e circunferência abdominal) foram verificadas em duplicata, sendo considerado o valor médio das duas aferições, de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>13</sup>.

O estado nutricional foi classificado através do Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pelo quociente do peso (kg), pela estatura (m) ao quadrado, conforme recomendações do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), em sobrepeso (percentil  $85 \leq \text{IMC} < \text{percentil } 95$ ), obesidade ( $\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$ )<sup>14</sup>. A circunferência abdominal (CA) foi considerada aumentada com valores acima do percentil (P) 90, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos<sup>15.16</sup>.

A pressão arterial foi aferida pelo método oscilométrico com equipamento da marca Tycos®, seguindo as normas estabelecidas nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>17</sup>.

O colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) e glicemia foram avaliados através do método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems 310); o fibrinogênio por método coagulométrico; a PCR e a insulina por quimioluminescência em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®). A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada por meio da fórmula de Friedwald. A coleta sanguínea foi realizada após 12 horas de jejum.

Como critério para diagnóstico da resistência insulínica, foi utilizado o índice de homeostase glicêmica da resistência insulínica (HOMA-IR)<sup>18</sup>. Valores iguais ou maiores do que 2,5 foram considerados como indicadores de RI<sup>19</sup>.

Foram considerados como fatores de risco cardiometabólicos:  $\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$ , CA acima ou no P90 para sexo, idade e raça, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm

para os meninos (NCEP/ATPIII); Pressão Arterial Sistólica (PAS) e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) acima do P90 para sexo, estatura e idade (SBC, 2010; NCEP/ATPIII), TG  $\geq$  130 mg/dL, CT  $\geq$  170 mg/dL; HDL-c  $<$  45 mg/dL; LDL-c  $\geq$  130mg/dL; glicemia de jejum  $\geq$  100mg/dL; insulina  $\geq$  15 $\mu$ UI/mL; HOMA-IR  $\geq$  2,5 e a PCR  $>$  3 mg/L<sup>20</sup>. Indivíduos com PCR  $\geq$  10 mg/L, excluídos da análise desta variável, uma vez que, nestes casos, é recomendado afastar processo inflamatório agudo<sup>21</sup>.

O valor do fibrinogênio foi distribuído em quartis e foi considerado como elevado os valores  $\geq$  3,4g/L, valor acima ou no percentil 75 da amostra estudada, devido à inexistência de ponto de corte para a população infantil<sup>22</sup>.

Os dados foram apresentados através de proporções, médias e desvios-padrão (DP). Após realização do teste de Kolmogorov-Smirnoff para averiguação da normalidade, foi verificada a associação dos níveis de fibrinogênio com sexo, faixa etária, estado nutricional, CA, PAS, PAD, TG, HDL-c, LDL-c, CT, glicemia, insulina, HOMA-IR e PCRus, através do teste do qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando necessário, sendo descritos intervalo de confiança (IC 95%) e razão de prevalência (RP). Para a comparação das médias dos fatores de risco cardiometabólicos de acordo com os quartis do fibrinogênio, adotou-se o teste de variância (ANOVA), e quando necessário o teste *pos hoc de Turkey*.

A relação entre os níveis de fibrinogênios e os valores dos fatores de risco cardiometabólicos foi testada através da correlação de Pearson

A distribuição dos valores do fibrinogênio de acordo com o estado nutricional e o número dos fatores de risco cardiometabólicos foi avaliada através do explore e demonstrada na figura boxplot.

Para o ajuste das variáveis foi utilizada a regressão logística múltipla, cujo critério definido para a inclusão das variáveis foi a associação com a variável dependente na análise bivariada com um valor de “p” inferior a 0,20. As variáveis foram incluídas na análise de regressão pelo método *enter*, de acordo com o valor decrescente da *Odds Ratio*. Como medida de qualidade de ajuste dos modelos de regressão logística foi utilizado o teste de *Hosmer e Lemeshow*, no qual um  $p \geq 0,05$  indica que o modelo está ajustado.

Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EUA), e foi considerado o nível de significância de 5%.

### 3. RESULTADOS

As características dos 138 indivíduos avaliados estão descritas na Tabela 1. O fibrinogênio elevado esteve presente em 28,3% dos participantes (dados não tabulados), sendo mais freqüente entre as crianças do que os adolescentes ( $p= 0,038$ ; RP: 2,41; IC95%:

1,03-5,62) e naqueles com PCR elevada ( $p=0,003$ ; RP: 3,33; IC95%: 1,45-7,63) (Tabela 1). Entre os demais fatores de risco cardiometabólicos avaliados, os níveis baixos de HDL-c foi o mais prevalente.

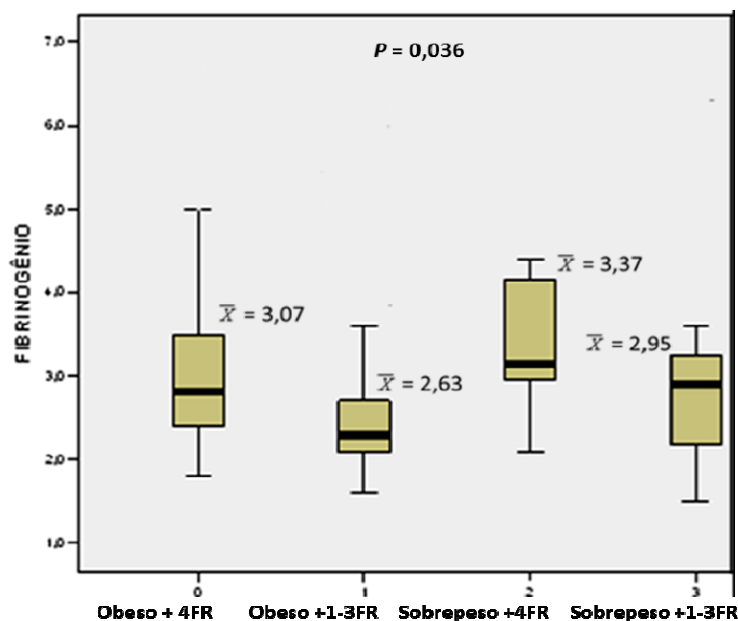
**Tabela 1.** Distribuição de frequência e variáveis biológicas/clínico-laboratoriais de acordo com os grupos de fibrinogênio em 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012.

Variáveis	Fibrinogênio		RP (IC a 95%)	p	
	≥ 3,4 (n=39)	< 3,4 (n=99)			
	n (%)	n (%)			
<b>Sexo</b>	Masculino	28 (34,1)	54 (65,9)	2,12	0,063 <sup>1</sup>
	Feminino	11 (19,6)	45 (80,4)	(0,95 - 4,72)	
<b>Faixa Etária</b>	Infância	13 (43,3)	17 (56,7)	2,41	<b>0,038<sup>1</sup></b>
	Adolescência	26 (24,1)	82 (75,9)	(1,03 - 5,62)	
<b>Estado Nutricional</b>	IMC ≥ P 97	27 (31,0)	60 (69,0)	1,46	0,345 <sup>1</sup>
	IMC < P 97	12 (23,5)	39 (76,5)	(0,66 - 3,22)	
<b>CA</b>	CA ≥ P 90	32 (30,2)	74 (69,8)	1,48	0,549 <sup>2</sup>
	CA < P 90	7 (22,6)	24 (77,4)	(0,58 - 3,79)	
<b>PÁS</b>	PAS ≥ P 90	9 (36,0)	16 (64,0)	1,61	0,439 <sup>2</sup>
	PAS < P 90	29 (25,9)	83 (74,1)	(0,64 - 4,03)	
<b>PAD</b>	PAD ≥ P 90	12 (27,9)	31 (72,1)	0,96	0,922 <sup>1</sup>
	PAD < P 90	27 (28,7)	67 (71,3)	(0,43 - 2,14)	
<b>TG</b>	Elevado	13 (21,7)	47 (78,3)	0,55	0,131 <sup>1</sup>
	Normal	26 (33,3)	52 (66,7)	(0,25 - 1,19)	
<b>CT</b>	Elevado	16 (29,6)	38 (70,4)	1,11	0,775 <sup>1</sup>
	Normal	23 (27,4)	61 (72,6)	(0,52 - 2,37)	
<b>LDL-c</b>	Elevado	9 (36,0)	16 (64,0)	1,50	0,532 <sup>2</sup>
	Normal	30 (27,3)	80 (72,7)	(0,59 - 3,75)	
<b>HDL-c</b>	Baixo	36 (29,5)	86 (70,5)	1,53	0,757 <sup>3</sup>
	Normal	3 (21,4)	11 (78,6)	(0,40 - 5,83)	
<b>Glicemia</b>	Elevada	0 (0)	1 (100,0)	-	-
	Normal	39 (28,5)	98 (71,5)	-	
<b>Insulina</b>	Elevada	13 (33,3)	26 (66,7)	1,40	0,406 <sup>1</sup>
	Normal	26 (26,3)	73 (73,7)	(0,62 - 3,13)	
<b>RI</b>	Presente	17 (34,7)	32 (65,3)	1,61	0,213 <sup>1</sup>
	Ausente	22 (24,7)	67 (75,3)	(0,75 - 3,46)	
<b>PCR</b>	Elevada	21 (39,6)	32 (60,4)	3,33	<b>0,003<sup>1</sup></b>
	Normal	12 (16,4)	61 (83,6)	(1,45 - 7,63)	
<b>FR</b>	≥ 4	26 (35,6)	47 (64,4)	2,21	0,042
	< 4	13 (20,0)	52 (80,0)	(1,02-4,80)	

(1) Nível descritivo de probabilidade do teste qui-quadrado; (2) Nível descritivo de probabilidade de correção; (3) Nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

Na população estudada, 52,8% dos avaliados já cursavam com quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos e apresentaram concentrações maiores de fibrinogênio.

Comparando os valores médios entre os grupos, encontramos uma diferença significativa dos níveis de fibrinogênio entre os grupos 0 e 1. (Figura 1).



**Figura 1.** Boxplot comparando a concentração de fibrinogênio de acordo com o estado nutricional e presença de fatores de risco cardiometabólicos.

Observou-se associação entre valores médios do CT, LDL-c e PCR ultrasensível e o fibrinogênio. (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição das médias de IMC, CA, PAS, PAD, TG, CT, HDL-c, LDL-c, HOMA-IR, glicemia, insulina e PCR de acordo com os quartis de fibrinogênio de 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012.

Variáveis	N=138	P1	P25	P50	P75	P
		< 2,2	2,3 - 2,6	2,7 - 3,3	≥ 3,4	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
IMC	29,8 (5,40)	28,8 (5,00)	30,0 (4,92)	29,5 (5,25)	30,5 (6,25)	0,622
CA	89,9 (12,67)	88,0 (12,11)	91,8 (11,33)	89,1 (10,52)	90,4 (15,79)	0,672
PAS	108,9 (11,95)	107,0 (10,39)	110,1 (11,55)	110,0 (13,37)	108,4 (12,35)	0,711
PAD	73,5 (8,46)	71,7 (9,81)	75,1 (6,82)	74,1 (9,24)	72,8 (8,01)	0,403
TG	133,6 (71,99)	128,2 (82,02)	125,0 (46,57)	162,4 (95,55)	120,5 (52,83)	0,058
CT	162,5 (33,1)	149,7 (36,92)	155,8 (29,61)	176,5 (31,35)	166,1 (30,74)	<b>0,006<sup>†</sup></b>
HDL-c	35,7 (9,51)	37,5 (12,08)	36,9 (12,56)	34,5 (5,35)	34,4 (6,72)	0,410
LDL-c	100,5 (30,84)	90,4 (30,38)	90,2 (27,19)	111,4 (30,88)	107,7 (29,99)	<b>0,004*</b>
HOMA-IR	79,7 (9,10)	1,8 (1,83)	2,3 (1,39)	2,2 (1,71)	2,4 (1,88)	0,509
Glicemia	11,3 (8,34)	77,6 (9,05)	80,8 (8,45)	82,2 (9,71)	78,2 (8,86)	0,131
Insulina	2,2 (1,71)	9,4 (8,93)	11,6 (6,72)	11,1 (8,36)	12,5 (9,25)	0,513
PCR	2,9 (2,36)	2,0 (1,82)	3,0 (2,18)	2,1 (1,94)	4,4 (2,63)	<b>0,000<sup>‡</sup></b>

<sup>(†)</sup> Diferença significativa entre os quartis 1 e 3 e entre o 2 e 3; <sup>(\*)</sup> entre os quartis 1 com 3 e entre o 2 com o 3; <sup>(‡)</sup> entre os quartis 1 e 4, 2 e 4 e entre 3 e 4.

O fibrinogênio apresentou correlação positiva com o LDL-c e a PCRus. (Tabela 3).

**Tabela 3.** Valores do coeficiente da correlação de Pearson entre o fibrinogênio e os fatores de risco cardiometabólicos em 138 crianças e adolescentes com excesso de peso.

Variáveis	CA	PAS	PAD	IMC	HDL	TG	HOMA	CT	LDL	PCR
<b>Fibrinogênio(r)</b>	0,039	0,010	0,010	0,113	-0,121	-0,072	0,045	0,162	0,231	0,422
<b>p bicaudal</b>	0,655	0,904	0,904	0,188	0,160	0,400	0,603	0,057	<b>0,007</b>	<b>0,000</b>

Os indivíduos com PCR > 3 mg/L, permaneceram com risco de terem fibrinogênio elevado após ajuste ao sexo, faixa etária e presença de quatro ou mais fatores de risco cardiometabólico.

**Tabela 4.** Valores de *odds ratio* bruta e ajustada (intervalos de confiança de 95%) de alterações do fibrinogênio em 138 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012.

Parâmetro	Variáveis	OR Bruta	OR Ajustada	Valor p Ajustado (IC95%)	Valor p Hosmer e Lemeshow
<b>Fibrinogênio</b>	PCR > 3mg/L	3,34	2,76	0,036 (1,07-7,12)	0,604

#### 4. DISCUSSÃO

No presente estudo verificou-se que o estado pró-trombótico, avaliado através dos níveis elevados de fibrinogênio, estava presente em mais de um quarto da amostra. A maioria dos avaliados apresentava obesidade e agregavam quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos.

A obesidade aumenta o risco de doença cardiovascular e de morte prematura. Este fato está relacionado com a liberação pelo tecido adiposo de um grande número de biomarcadores que influenciam não só na homeostase do peso corporal, mas também na presença de resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial, coagulação, fibrinólise e inflamação, conduzindo à disfunção endotelial e à aterosclerose<sup>23</sup>.

Em indivíduos obesos, aumento dos níveis de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação, como o fator de inibição da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1) e fator de von Willebrand (vWF-Ag), têm sido associados a um aumento de eventos cardiovasculares<sup>24</sup>. Os níveis elevados de fibrinogênio em crianças obesas podem ser explicados por aumento de sua síntese, embora não haja relato de sua produção pelo tecido adiposo a liberação de

adipocitocinas na circulação portal influenciaria a produção no fígado de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação<sup>25</sup>. A normalização destes níveis é relatada com perda de peso, mudanças no estilo de vida e exercício físico<sup>3</sup>.

Estudo realizado com 313 crianças e adolescentes obesos detectou uma frequência menor de aumento nos níveis de fibrinogênio (10,7%)<sup>24</sup>, em relação ao presente estudo (28,3%). Este fato pode ser explicado porque nessa pesquisa foi utilizado valores de referências de 0,4g/L a 0,44g/L de acordo com a idade, baseados em dados de outros estudos realizados em populações pediátricas, diferente do ponto de corte que foi utilizado neste grupo, pois não existe consenso para o valor normal dos níveis de fibrinogênio na infância, dificultando desta forma a comparabilidade entre os estudos.

Em relação aos fatores de risco cardiometabólicos analisados, 86,2% das crianças obesas avaliadas apresentaram pelo menos um fator de risco cardiometabólico e, dentre essas, 52,9% apresentaram quatro ou mais fatores. Os níveis séricos de fibrinogênio entre os obesos foram maior nas crianças que apresentaram quatro ou mais fatores de risco. Estudo de base populacional realizado com escolares alemães com sobrepeso e obesidade, analisou a associação entre o IMC e biomarcadores de risco cardiometabólico, encontrando em 71% das crianças com excesso de peso, a presença de pelo menos um biomarcador anormal (36% dos escolares avaliados apresentaram um biomarcador alterado, 21% dois, 10% três, e 4% quatro ou mais). Em 80% das crianças obesas avaliadas neste estudo, observou-se pelo menos um marcador cardiometabólico anormal, estes biomarcadores em crianças estão fortemente associados com sobrepeso e obesidade, sugerindo um efeito adverso sobre a parede vascular muito cedo na vida. Em particular, a aglomeração de vários biomarcadores desfavoráveis apoia fortemente a necessidade de intervenção precoce<sup>22</sup>.

Entre os fatores de risco cardiometabólicos avaliados, os níveis baixos de HDL-c foi o mais prevalente. Madeira et al<sup>26</sup>, observou uma maior prevalência desta condição em grupo de obesos, ao comparar com grupo de sobrepeso e de eutróficos. Sabe-se que a diminuição dos níveis da fração HDL-c somado a obesidade é fator de risco para a aterogênese.

Stoppa-Vaucher et al.<sup>27</sup>, ao estudarem indivíduos com idade de 6 a 16 anos verificaram que o estado pró-trombótico está presente em crianças obesas a partir de seis anos e tem importância no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Outros estudos<sup>22,28</sup> verificaram uma relação entre a obesidade e o sistema de coagulação através dos níveis de fibrinogênio significativamente mais elevados em crianças com sobrepeso quando comparadas com as de peso normal. Fritsch et al observaram correlação do fibrinogênio com

a glicemia, insulinemia e presença de resistência insulínica<sup>28</sup>, achado que não foi observado nas crianças avaliadas no presente estudo, apesar dos valores de fibrinogênio estarem mais alterados naqueles com RI ou insulina elevada. A justificativa para essa observação pode ser decorrente da amostra estudada ser composta por crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, condição associada a um estado inflamatório subclínico. É importante ressaltar que o fibrinogênio é uma proteína de fase aguda da inflamação com atividade pró-coagulante e a relação dos seus níveis com a insulina não é independente da resposta inflamatória<sup>9</sup>.

No presente estudo, as crianças e adolescentes com PCRus elevada, apresentaram até 3,33 vezes maior chance de terem os valores aumentados de fibrinogênio. A inflamação na aterogênese é decorrente da síntese, secreção e armazenamento de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos, entre elas a interleucina 6 (IL-6), que produz um estado de baixo grau de inflamação em indivíduos obesos e estimula a produção hepática da proteína C-reativa, uma proteína de fase aguda e marcador sensível para a inflamação sistêmica<sup>29</sup>.

O PCR us da amostra estudada foi maior do que o observado por Mauras et al<sup>30</sup>, que verificaram aumento dos marcadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos como PCR us, fibrinogênio, IL-6 e concentrações de PAI-1 em crianças obesas quando comparadas ao grupo de crianças com peso normal, alterações já presentes em obesos a partir de 7 anos de idade, da mesma forma que o observado no presente estudo, em que o fibrinogênio esteve mais alterado nas crianças do que nos adolescentes.

O fibrinogênio e a PCRus têm sido utilizados para predizer doença cardiovascular em muitos grupos de pacientes e parecem ser marcadores mais fidedignos do que a IL-6, que possui uma meia-vida curta<sup>31</sup>. Estudo sugere que a PCRus e o fibrinogênio são potenciais biomarcadores que podem ser utilizados em escolares obesos, mesmo naqueles sem complicações associadas<sup>30</sup>.

Verificou-se que as médias de CT, LDL-c e PCRus neste estudo, foram significativamente superiores naqueles com maiores valores de fibrinogênio, e este esteve correlacionado apenas com a PCRus e o LDL-c. Diferentemente deste achado, estudo realizado com crianças obesas verificou correlação positiva do fibrinogênio com outros fatores de risco cardiometabólicos tais como: IMC, Triglicerídios, Colesterol total, LDL-c e insulina de jejum e correlação negativa com HDL-c<sup>24</sup>.

A aterosclerose está intimamente relacionada ao estresse oxidativo e a hiperglicemia e a dislipidemia estão entre seus principais determinantes, condições nas quais ocorrem modificações na lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), favorecendo a captação pelos



macrófagos nos receptores sub-endoteliais. Essas modificações na LDL-c estão entre os eventos mais precoces na formação da placa aterosclerótica<sup>32</sup>.

O fibrinogênio promove a aterosclerose através de diferentes mecanismos, ligando-se aos receptores de células endoteliais (ICAM-1), desencadeando a liberação de mediadores vasoativos, proliferação de células do músculo liso e indução da quimiotaxia de monócitos, desempenhando também um papel na formação de células espumosa e facilitando a transferência do colesterol das plaquetas para macrófagos e monócitos<sup>27</sup>.

A relação entre alterações vasculares e as lipoproteínas, especialmente as de baixa densidade, tem sido explicada como oriunda do dano induzido por radicais livres de oxigênio que ao oxidarem essas lipoproteínas, promovem a destruição das células endoteliais desencadeando uma cascata de alterações com hipercoagulabilidade e redução da fibrinólise, sendo sinalizada pela maior produção de fibrinogênio<sup>33</sup>.

Uma das limitações deste estudo foi ter avaliado apenas crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesos, não permitindo avaliar a associação de fibrinogênio elevado com obesidade. Além disso, o estado Pró-trombótico não é avaliado apenas pelo fibrinogênio, que pode está aumentado em condições inflamatórias clínicas ou subclínicas como ocorre no caso de excesso do tecido adiposo.

A escassez de estudos existentes que avaliam a associação dos fatores de coagulação, como o fibrinogênio, com fatores de risco cardiometabólicos em crianças obesas ou com sobrepeso e a inexistência de um ponto de corte para o fibrinogênio, dificultou a comparabilidade entre os estudos. Porém o resultado encontrado se reveste de importância por ser pioneiro nesta temática.

O delineamento transversal deste estudo não permite avaliar a causalidade deste marcador da coagulação no desenvolvimento da aterosclerose. Estudos longitudinais são necessários para elucidar o papel do fibrinogênio no processo da aterosclerose desde a infância e adolescência, principalmente entre crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

## **5. CONCLUSÕES**

A presença do estado pró-trombótico avaliada através dos níveis de fibrinogênio nas crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade na amostra estudada esteve associada aos valores de PCRus e LDL-c.

Estes dados têm importância para a saúde pública porque sugerem que a triagem dos fatores de risco deve ser realizada desde a infância, principalmente em crianças com sobrepeso e obesidade que estão em maior risco de aterosclerose subclínica, iniciando a prevenção da doença cardiovascular mais precocemente, principalmente nos grupos de risco.

- **Potencial Conflito de Interesses**

Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

- **Fontes de Financiamento**

O presente estudo foi financiado pela FAPESQ e UEPB.

- **Vinculação Acadêmica**

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Waldeneide Fernandes de Azevedo pela Universidade Estadual da Paraíba.

## 6. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). World Health Statistics. A snapshot of global health. Geneva: World Health Organization; 2012
2. IBGE- Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Endereço eletrônico: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/população/codicaodevida/pof/2008\\_2009encaa/pof\\_20082009encaa.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/população/codicaodevida/pof/2008_2009encaa/pof_20082009encaa.pdf).
3. Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2011;12(5): 282-9.
4. Teles CPS, Filho SCT, Sousa ACS, Barreto-Filho JAS. Hipertensão: um estado pró-trombótico. *Rev Bras Hipertens* 2007;14 (4): 245-51.
5. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987; 258:1183–86
6. Legnani C, Maccaferri M, Tonini P. Reduced fibrinolytic response in obese children: association with high baseline activity of the fast acting plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Fibrinolysis.* 1988; 2:211–14
7. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Plasma fibrinogen and its correlates in children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Pediatr Res.* 1993; (33):323–26
8. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1477–82.

9. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev.* 2002; 3: 85–01.
10. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 219–30.
11. Valle JM, Estepa RM, Camacho RM. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:497–02.
12. Cimenti C, Mangge H, Haidl H, Zach D, Muntean W. Thrombin generation in severely obese children. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:1834–6.
13. World Health Organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva; 1995. Technical Report Series n° 854.
14. CDC Table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. [Acesso em 23 de out 2010]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
15. International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>. Acesso em 01 de março de 2010.
16. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2002; 285(19):2486-97.
17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 13 (1) ISSN-1804-4260.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
19. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. 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;52(9):1466-73

20. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FAH / Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2001;77(3):1-48.
21. Lande, MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger, P, Fernandez I D. Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and CReactive Protein Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2008;122 (6):1252-57
22. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner I, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem.* 2008 Feb; 54(2):317-25.
23. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006 Dec 14; 444(7121):875-80.
24. Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Maggana I, Giannopoulou EZ, Kotanidou EP, Stylianou C et al. Insulin resistance is associated with at least threefold increased risk for prothrombotic state in severely obese youngsters. *Eur J Pediatr.* 2011 Jul; 170(7):879-86.
25. Sola E, Vaya A, Simo M, Hernandez-Mijares A, Morillas C, Espana F, et al. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; 37: 309–18.
26. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MA. Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(3):261-68
27. Stoppa-Vaucher S, Dirlewanger MA, Meier CA, de Moerloose P, Reber G, Roux-Lombard P et al. Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(8):1662-8.
28. Fritsch P, Kleber M, Rosenkranz A, Fritsch M, Muntean W, Mangge H et al. Haemostatic alterations in overweight children: associations between metabolic syndrome, thrombin generation, and fibrinogen levels. *Atherosclerosis.* 2010; 212(2):650-5.
29. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation.* 1999; (99):2221–22.
30. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S et al. Obesity without Established Comorbidities of the Metabolic Syndrome Is Associated with Proinflammatory and Prothrombotic State, Even before the Onset of Puberty in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(3):1060-68.

31. Mora S, Musunuru K, Blumenthal RS. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines. *Clin Chem*. 2009; 55 (2):219-28.
32. Siqueira AFA, Abdalla DSP, Ferreira SRG. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):334-43
33. Dummer D, Thomé FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras*. 2007; 53(5): 446-50

## 4.2 ARTIGO 2

---

### FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS E ESPESSAMENTO DA ÍNTIMA-MÉDIA DA CARÓTIDA EM ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE

#### RESUMO

**OBJETIVO:** Verificar a associação dos fatores de risco cardiometabólicos com o aumento da espessura da camada íntima média da carótida em adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

**MÉTODOS:** Estudo transversal envolvendo 32 adolescentes com idade de 10 a 20 anos com sobrepeso ou obesidade. Foram utilizadas variáveis sociais, antropométricas e laboratoriais (glicemia de jejum, insulina, índice de homeostase glicêmica da resistência insulínica, proteína C reativa ultrassensível, fibrinogênio, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos) e a medida da espessura da camada média-intimal da artéria carótida comum (IMT). As variáveis foram descritas através de proporção, médias e desvio padrão. Foi realizada a distribuição das medidas da camada íntima média da carótida em percentis e comparado os valores médios dos fatores de risco cardiometabólicos através do teste de ANOVA. Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS, considerado o nível de significância de 5%.

**RESULTADOS:** A maioria dos avaliados apresentava obesidade e, em aproximadamente um terço da amostra, a medida da íntima média da carótida encontrava-se acima ou no percentil 75 para a idade e 37,5% apresentavam quatro ou mais fatores de risco cardiometabólico.

**CONCLUSÕES:** A presença de espessamento da camada íntima média da carótida, um marcador precoce de aterosclerose subclínica, e quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos em adolescentes com sobrepeso ou obesidade, sinalizam a necessidade de medidas preventivas que consigam interromper a progressão da doença aterosclerótica.

**PALAVRAS CHAVES:** Obesidade. Sobrepeso. Adolescentes. Espessamento do complexo médio-intimal da carótida.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To investigate the association cardiometabolic risk factors with increased intima-media thickness of carotid artery in overweight or obese adolescents.

**METHODS:** Cross-sectional study involving 32 overweight or obese adolescents aged 10 to 20 years. We used social variables, anthropometric and laboratory (fasting glucose, insulin,

homeostasis index of insulin resistance, C-reactive protein ultrasensível, fibrinogen, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein and triglycerides) and thickness measurements intima-media layer of the common carotid artery (IMT). Variables were described using proportions, means and standard deviations. We performed measurements of the distribution of mean carotid intima percentiles and compared the mean values of cardiometabolic risk factors by ANOVA. All the analysis were performed with SPSS version 17.0 program, considered the significance level of 5%.

**RESULTS:** The majority of the evaluated adolescents were obese and in about one-third of the sample, the carotid intima average was above the 75th percentile for age and 37.5% had four or more cardiometabolic risk factors.

**CONCLUSIONS:** The presence of thickened carotid intima average, an early marker of subclinical atherosclerosis, and four or more cardiometabolic risk factors in overweight or obese adolescents, signal the need for preventive measures that can stop the progression of atherosclerotic disease.

**KEYWORDS:** Obese. Overweight. Adolescents. Carotid intima-media thickness.

## 1. INTRODUÇÃO

A medida da espessura da camada média-intimal da artéria carótida comum (IMT) é um marcador de aterosclerose subclínica e seu aumento tem sido associado com a presença de fatores de risco como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade<sup>1,2</sup>. Estudos mostraram que o processo aterosclerótico a nível endotelial se inicia em idade precoce<sup>3,4</sup> e que o IMT é maior em crianças com obesidade do que em controles saudáveis<sup>1,3,5</sup>.

Evidências que lesões arteriais precoces estão presentes em pacientes assintomáticos com fatores de risco para doença cardiovascular têm atraído um grande número de pesquisas e interesse clínico para a medida do IMT da carótida em crianças e adolescentes<sup>6</sup>. O *Bogalusa Heart Study* relatou que ocorre uma associação de fatores de risco em indivíduos com idade entre 20-38 anos de idade com o IMT, isso acontece especialmente com um maior número de fatores de risco cardiometabólicos<sup>7</sup>.

A medida da camada média-intimal da artéria carótida comum é um método não invasivo, reprodutível, válido e de baixo custo que permite o diagnóstico precoce de lesões da doença aterosclerótica em órgãos-alvo<sup>8</sup>. Em crianças, o uso de ultrassom de alta resolução para medida do espessamento da carótida é bastante recente, e ainda não existe consenso sobre os valores limites para criança saudável e com peso normal<sup>9</sup>. Jourdan et al realizaram a

mensuração da carótida comum em adolescentes saudáveis para detectar lesões vasculares precoces e apresentar informações sobre a distribuição e os determinantes da distensibilidade do IMT na população pediátrica, os resultados desse estudo forneceram valores normais de referência para o IMT em crianças e adolescentes<sup>10</sup>.

O rastreamento em adolescentes com sobrepeso ou obesidade e fatores de risco cardiometabólicos agregados, verificando a presença de espessamento da camada íntima média da carótida, alteração precoce e preditiva para doença aterosclerótica na vida adulta, foi o objetivo deste estudo.

## 2. MÉTODOS

Estudo transversal recorte de uma pesquisa envolvendo 138 crianças e adolescentes que avaliou a presença de fatores de risco cardiometabólicos realizada entre junho/2011 a abril/2012, no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida (ISEA), Campina Grande-PB. O COI, serviço de referência para obesidade infantil no município, é formado por pesquisadores e equipe de profissionais, composta por médicos (pediatra e endocrinologista), farmacêuticos, nutricionistas, psicólogas, enfermeiras, assistente social e preparador físico.

A amostra foi por conveniência, envolvendo 32 adolescentes obesos ou com sobrepeso, com idade entre 10 e 20 anos atendidos no período da pesquisa que compareceram para realização do *doppler* de carótida após agendamento. Foram utilizados como critérios de exclusão os indivíduos que, no momento da coleta de dados, fossem portadores de doenças renais, hepáticas, inflamatórias ou que estivessem em uso de medicamentos que interferissem no metabolismo glicídico ou lipídico e que ao longo do seguimento, necessitaram de intervenção medicamentosa.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), (CAEE - 0256.0.133.000-1), e após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos pais ou responsáveis foi aplicado um formulário, com perguntas abordando questões socioeconômicas, antecedentes pessoais e familiares.

As variáveis antropométricas (peso, estatura e circunferência abdominal) foram verificadas em duplicata, sendo considerado o valor médio das duas aferições de acordo com as recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>11</sup>.

O estado nutricional foi classificado através do Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pelo quociente do peso (kg), pela estatura (m) ao quadrado, conforme



recomendações do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC), em sobrepeso (percentil  $85 \leq \text{IMC} < \text{percentil } 95$ ), obesidade ( $\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$ )<sup>12</sup>, e a circunferência abdominal (CA) foi considerada aumentada com valores acima do percentil (P) 90, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos<sup>13,14</sup>.

A pressão arterial foi aferida pelo método oscilométrico com equipamento da marca Tycos®, seguindo as normas estabelecidas nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>15</sup>.

O colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) e glicemia foram avaliados através do método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems 310); o fibrinogênio por método coagulométrico; a PCR e a insulina por quimioluminescência em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®). A lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada por meio da fórmula de Friedwald. A coleta sanguínea foi realizada após 12 horas de jejum.

Como critério para diagnóstico da resistência insulínica, foi utilizado o índice de homeostase glicêmica da resistência insulínica (HOMA-IR). Valores iguais ou maiores do que 2,5 foram considerados como indicadores de RI<sup>16</sup>.

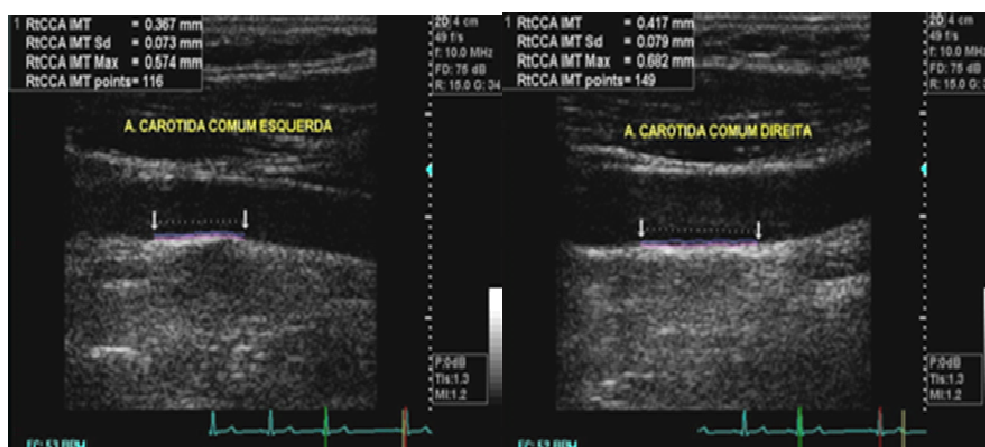
Foram considerados como fatores de risco cardiometabólicos:  $\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$ , CA acima ou no P90 para sexo, idade e raça, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos (NCEP/ATPIII); Pressão Arterial Sistólica (PAS) e/ou Pressão Arterial Diastólica (PAD) acima do P90 para sexo, estatura e idade (SBC, 2010; NCEP/ATPIII),  $\text{TG} \geq 130 \text{ mg/dL}$ ,  $\text{CT} \geq 170 \text{ mg/dl}$ ;  $\text{HDL-c} < 45 \text{ mg/dL}$ ;  $\text{LDL-c} \geq 130 \text{ mg/dl}$ ; glicemia de jejum  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ; insulina  $< 15 \mu\text{UI/mL}$ ;  $\text{HOMA-IR} \geq 2,5$  e a  $\text{PCR} > 3 \text{ mg/L}$ <sup>17</sup>. Indivíduos com  $\text{PCR} > 10 \text{ mg/L}$ , foram excluídos da análise desta variável, uma vez que nestes casos, é recomendado afastar processo inflamatório agudo<sup>18</sup>. O valor do fibrinogênio foi considerado como elevado  $\geq 3,4 \text{ g/L}$ , utilizando-se o percentil 75 da amostra estudada, devido à inexistência de ponto de corte para a população infantil<sup>19</sup>.

A medida da espessura da camada média-intimal da artéria carótida comum (IMT) foi obtida com o aparelho da empresa GE healthcare®, modelo Vivid 3, utilizando transdutor linear de 7,5 MHz e software específico para realizar a medida automática. Todos os exames foram realizados pelo mesmo observador, médico ecocardiografista treinado.

Os pacientes foram examinados em posição supina, com o pescoço estendido e levemente deslocado lateralmente na direção oposta ao lado que estava sendo examinado. A artéria carótida comum (ACC), localizada utilizando o modo B de alta resolução, em cortes

longitudinais e transversos. A IMT, distância entre as interfaces lúmen-íntima e média-adventícia, pode ser visualizada em ambas as paredes da ACC em visão longitudinal, mas foi medida na parede posterior, local que apresenta associação definida com maior incidência de doenças cerebrovascular e coronariana, entre 10 e 20 mm proximais à bifurcação carotídea, na fase diastólica do ciclo cardíaco. Este processo foi realizado bilateralmente. Em crianças, a utilização de ultrassom de alta resolução para medir a média íntima da carótida é bastante recente, e não existe consenso sobre os valores limites normais<sup>20</sup>.

A medida foi realizada pelo mesmo perito treinado, com ocultação para o grupo de pacientes. O valor final considerado foi o valor médio da IMT (IMT direito + esquerdo / 2), calculada para cada indivíduo (Fig 1), Jourdan et al mediram o IMT de adolescentes normais e o resultado desse estudo forneceu valores normais de referência para a população pediátrica que se adotou neste estudo<sup>10</sup>. Após a distribuição do IMT em percentis considerou-se aumentado o percentil 75.



**Figura 1.** Medida automática da espessura da camada média-intimal da artéria carótida comum (IMT) direita e esquerda, realizada em um dos avaliados.

Os dados foram apresentados através de proporções, médias e desvios-padrão (DP). Para avaliação da associação entre o espessamento da camada íntima média da carótida e os fatores de risco cardiometabólicos foi realizada a comparação das médias destes de acordo com os percentis do IMT através da análise de variância (ANOVA).

A distribuição dos valores do IMT foi demonstrada através de boxplot considerando o estado nutricional e o número de fatores de risco cardiometabólicos presentes.

Todas as análises foram realizadas com a versão 17.0 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EUA), e foi considerado o nível de significância de 5%.

### 3. RESULTADOS

As características dos 32 indivíduos avaliados estão descritas na Tabela 1. O IMT encontrava-se acima e no percentil 75 para a idade em aproximadamente um terço dos avaliados.

**Tabela 1.** Distribuição de frequência das variáveis biológicas e dos fatores de risco cardiometabólicos de 32 adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012.

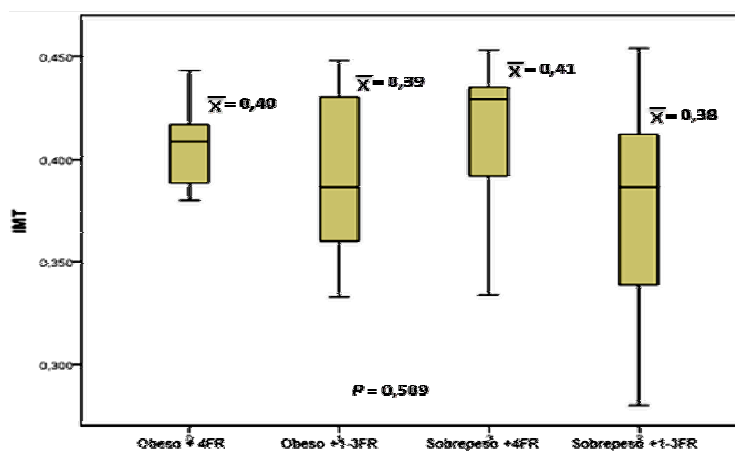
	<b>Variáveis</b>	<b>n=32</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	12	37,5
	Feminino	20	62,5
<b>Estado nutricional</b>	Obesidade Acentuada (IMC $\geq$ P 97)	19	59,4
	Sobrepeso e obesidade (P85 $\geq$ IMC < 97)	13	40,6
<b>CA (cm)</b>	Elevada	24	77,4
	Normal	7	22,6
<b>PAS (mmHg)</b>	$\geq$ P90	6	19,4
	< P90	25	80,6
<b>PAD (mmHg)</b>	$\geq$ P90	9	28,1
	< P90	23	71,9
<b>CT (mg/dL)</b>	Elevado	10	31,3
	Normal	22	68,8
<b>HDL (mg/dL)</b>	Baixo	27	87,1
	Normal	4	12,9
<b>LDL (mg/dL)</b>	Elevado	6	19,4
	Normal	25	80,6
<b>TG (mg/dL)</b>	Elevado	10	31,3
	Normal	22	68,8
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	Elevada	0	0
	Normal	32	100
<b>Insulina</b>	Elevada	5	16,1
	Normal	26	83,9
<b>RI</b>	Presente	11	35,5
	Ausente	20	64,5
<b>PCRus</b>	Elevado	14	48,3
	Normal	15	51,7
<b>Fibrinogênio</b>	Elevado	7	23,3
	Normal	23	76,7
<b>IMT</b>	< P25	5	15,6
	P25 > IMT < P75	16	50,0
	P75 $\geq$ IMT $\leq$ 97	11	34,4
<b>Fatores de Risco Cardiometabólicos</b>	4 ou mais	12	37,5
	1 a 3	20	62,5

Não foi observada associação entre valores médios das variáveis analisadas com os percentis do IMT. (Tabela 2).

**Tabela 2.** Distribuição das médias de idade, IMC, CA, PAS, PAD, CT, HDL-c, LDL-c, TG, glicemia, insulina, HOMA-IR, glicemia, PCRus e fibrinogênio de acordo com os percentis do IMT de 32 crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2011-2012.

Variáveis	IMT				p
	N=32	P1 < P 25	P2 P25 > IMT < P75	P3 P75 ≥ IMT ≤ 97	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Idade	13,3 (2,31)	3,4 (1,41)	13,5 (2,24)	13,1 (2,86)	0,930
IMC	29,5 (4,05)	27,4 (3,19)	30,5 (4,78)	28,9 (2,87)	0,288
CA	91,1 (10,15)	87,8 (13,97)	93,6 (9,47)	89,2 (9,30)	0,408
PAS	108,1 (10,06)	110,8 (7,79)	106,2 (9,85)	109,5 (11,49)	0,584
PAD	74,0 (6,89)	75,7 (5,47)	73,1 (7,63)	74,4 (6,80)	0,751
CT	156,3 (34,56)	170,4 (40,05)	150,9 (33,80)	157,8 (34,62)	0,554
HDL-c	37,1 (11,08)	36,6 (4,82)	35,0 (9,13)	40,7 (15,42)	0,463
LDL-c	93,9 (36,01)	113,4 (43,47)	91,1 (32,89)	88,6 (37,72)	0,425
TG	115,0 (54,81)	102,2 (25,83)	124,8 (67,01)	106,7 (44,69)	0,609
Glicemia	80,7 (8,75)	80,4 (10,71)	79,6 (8,61)	82,3 (8,68)	0,747
Insulina	10,8 (4,98)	10,4 (2,37)	12,3 (5,44)	8,9 (4,82)	0,221
HOMA-IR	2,2 (1,06)	2,1 (0,68)	2,4 (1,11)	1,8 (1,10)	0,350
PCRus	2,9 (2,49)	2,8 (3,70)	2,6 (2,14)	3,3 (2,53)	0,833
Fibrinogênio	2,8 (0,92)	3,1 (1,13)	2,8 (0,72)	2,7 (1,11)	0,734

A distribuição dos valores do IMT foi demonstrada através do boxplot considerando-se o estado nutricional e o número de fatores de risco cardiometabólicos. A presença de quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos contribuíram mais para o aumento do IMT do que o estado nutricional. Entre os grupos não houve diferença significativa das médias de IMT. (Figura 2).



**Figura 2.** Boxplot comparando o IMT de acordo com a presença de fatores de risco cardiometabólicos.

#### 4. DISCUSSÃO

A população deste estudo foi composta na sua maioria por adolescentes obesos graves e em aproximadamente um terço da amostra foi observado aumento da espessura da camada íntima média da carótida, um marcador precoce do dano arterial, e a presença de quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos. O aumento do IMT em adultos pode ser causado por uma exposição na infância a fatores de risco cardiovasculares<sup>8</sup>.

Fatores de risco para as doenças cardiovasculares como a obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, identificados na infância, foram previstos a partir de marcadores de aterosclerose subclínica sob a forma de lesões nas artérias aorta e coronárias encontradas em autópsias e espessamento da íntima média da artéria carótida (IMT) medidas por ultrassom, a partir das análises dos quatro estudos de base populacional: *the Cardiovascular Risk in Young Finns Study*, *Bogalusa Heart Study*, *the Childhood Determinants of Adult Health study* e *o Muscatine Heart Study*<sup>21,22</sup>.

Reinehr et al comparando um grupo de 96 crianças obesas com 25 não obesas da mesma idade, sexo e desenvolvimento puberal, encontraram aumento significativo de IMT, relacionado não só ao excesso de peso, mas também com a hipertensão arterial, a glicemia elevada e o aumento dos níveis de PCRus. Portanto, o espessamento da íntima média da carótida parece começar na infância e está relacionada com a presença de outros fatores de risco agregados a obesidade. O fator de risco mais correlacionado com IMT neste grupo foi a pressão arterial<sup>1</sup>. No grupo de adolescentes avaliados nesta pesquisa não foi encontrada associações entre o IMT e os fatores de risco cardiometabólicos.

Estudo realizado com adolescentes obesos, com sobrepeso e peso normal avaliou a associação entre o índice de massa corpórea e sinais precoces de aterosclerose, medindo a espessura da camada íntima-média da carótida e concluiu que o IMT está positivamente associada com aumento do IMC, independente de sexo, idade, concentrações de lipídios plasmáticos, pressão arterial sistólica e diastólica<sup>23</sup>. A presença de mais de quatro fatores de risco cardiometabólicos contribuiu mais para o aumento do IMT do que o estado nutricional nos adolescentes avaliados neste estudo, essa divergência de resultados pode ser explicada pela diferença na composição das amostras.

Em relação à dislipidemia, estudos envolvendo crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar e hipertrigliceridemia mostraram que as concentrações de colesterol e de triglicerídeos também foram preditivos de espessamento da carótida<sup>24,25</sup>.

O resultado da avaliação dos quatro grandes estudos de coortes prospectivos (*Consortium*) sugere que para rastreamento do risco da aterosclerose precoce, medidas de fatores de risco são mais úteis após a idade de 9 anos. Esse estudo ressalta as várias limitações existentes nos estudos com fatores de risco e IMT na infância, desde a heterogeneidade do local onde é efetuada a medida até a falta de padronização dos métodos ultrassonográficos dificultando a comparabilidade dos estudos. Outra limitação citada é a composição dos grupos de estudos formados por adultos jovens, dificultando o estudo das associações entre fatores de risco e eventos cardiovasculares<sup>26</sup>.

A reprodutibilidade das medidas de IMT é relativamente baixa, mesmo quando conduzida por grupo experiente. No entanto, a utilização de métodos automáticos pode reduzir a análise subjetiva, através da quantificação da imagem por aumento do número de pontos analisados na medição, reduzindo assim a variabilidade do exame<sup>27</sup>. Neste estudo foi utilizada a medição automática.

A limitação deste estudo decorrente do tamanho amostral, não diminui a relevância do mesmo, uma vez que foram encontradas evidências de aumento do IMT em adolescentes com presença de fatores de risco cardiometabólicos.

## 5. CONCLUSÕES

A aterosclerose tem suas raízes na infância, identificar os fatores de risco e conhecer seus marcadores subclínicos são determinantes para a prevenção da doença.

Estudos transversais utilizando métodos de medição de IMT padronizado são importantes para avaliar os danos arteriais precoces iniciando a prevenção da doença cardiovascular na vida adulta.

- **Potencial Conflito de Interesses**

Declararamos não haver conflito de interesses pertinentes.

- **Fontes de Financiamento**

O presente estudo foi financiado pela FAPESQ e UEPB.

- **Vinculação Acadêmica**

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Waldeneide Fernandes de Azevedo pela Universidade Estadual da Paraíba.

## REFERÊNCIAS

1. Reinehr T, Kiess W, de Sousa G, Stoffel-Wagner B, Wunsch R. Intima-media thickness in childhood obesity: relations to inflammatory marker, glucose metabolism, and blood pressure. *Metabolism*. 2006;55(1):113-8.
2. Rodriguez RR, Gómez-Díaz RA, Haj JT, Garnica FJA, Soriano ER, Meguro EN et al. Carotid intima-media thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2599-02.
3. Le J, Zhang D, Menees S, Chen J, Raghuvver G. “Vascular age” is advanced in children with atherosclerosis-promoting risk factors. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):8-14.
4. Dalla Pozza R, Beyerlein A, Thilmany C, Weissenbacher C, Netz H, Schmidt H, et al. The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:53.
5. Beauloye V, Zech F, Tran HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3025-32.
6. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 147: 651-56.
7. Berenson G. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 3L-7L
8. Lamotte C, Iliescu C, Libersa C, Gottrand F. Increased intima media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. *Eur J Pediatr*. 2011; 170: 719–29.
9. Litwin M, Niermirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 707–19.
10. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005; 23 (9): 1707-15
11. World Health Organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva; 1995 Technical Report Series n° 854.

12. CDC Table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. [Acesso em 23 de out 2010]. Disponível em <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
13. International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em: <http://www.idf.org/home/>
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2002; 16;285(19):2486-97.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol 2010;13 (1)
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28(7):412-9.
17. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FAH / Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2005;77(3):1-48.
18. Lande MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger, P, Fernandez ID. Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and CReactive Protein Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 2008;122 (6);1252-57
19. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner I et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren results from a large survey in southwest Germany. Clin Chem. 2008 Feb; 54(2):317-25.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein L, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis. 2007; 23:75-80.
21. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP III, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. N Engl J Med. 1998;338:1650 –56.
22. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JS et al. The association of pediatric LDL-cholesterol and HDL-cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa



- Heart Study, and the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:860–69.
23. Leite A, Santos A, Monteiro M, Gomes L, Veloso M, Costa M. Impact of overweight and obesity in carotid intima-media thickness of portuguese adolescents. *Acta Paediatr*. 2012 Mar;101 (3): 115-21
  24. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V, Keber D. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 1996;76:321 – 5.
  25. Rubba P, Iannuzzi A, Faccenda F, De LF, Pauciullo P. Noninvasive vascular detection of early signs of atherosclerosis in hypercholesterolemic children: why and how. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11Suppl 5:10 – 5.
  26. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation*. 2010 Dec 14;122(24):2514-20.
  27. Reinehr T, Wunsch R. Intima media thickness-related risk factors in childhood obesity. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2011; 6(S1): 46–52

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nível sérico do fibrinogênio esteve elevado em parcela significativa da amostra e a maioria dos avaliados apresentava quatro ou mais fatores de risco cardiometabólicos, apresentando um maior percentual de fibrinogênio aumentado. Os valores médios da lipoproteína de baixa densidade, colesterol total e PCRus aumentaram significativamente com os quartis do fibrinogênio, porém apenas o PCRus esteve associado com os níveis elevados de fibrinogênio. Em aproximadamente um terço dos adolescentes a medida da camada íntima média da carótida esteve aumentada, não se observando associação com a presença de fatores de risco cardiometabólicos.

A evidência do aumento nos níveis do fibrinogênio e aumento da medida da camada íntima média da carótida, ambos com participação precoce na aterogênese e a presença de fatores de risco cardiometabólicos agregados, em crianças com sobrepeso ou obesidade fundamenta a importância de identificar essa exposição na infância, para evitar dano vascular futuro.

Portanto prevenir a obesidade na infância se faz necessário através da elaboração de intervenções transdisciplinares que reconheçam a estrutura complexa da mesma, e considere o sistema, o meio ambiente e questões individuais, incentivando a inclusão de partes interessadas (famílias, escolas, responsáveis e políticos) na tomada de decisão sobre estratégias de intervenção.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1257-64
2. IBGE- Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Endereço eletrônico: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/população/codicaodevida/pof/20082009encaa/pof20082009encaa.pdf>.
3. Haji SA, Ulusoy RE, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Delafontaine P, Berenson GS. Predictors of left ventricular dilatation in young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2006 Nov 1;98(9):1234-7.
4. Tzotzas T, Evangelou P, Kiortsis DN. Obesity, weight loss and conditional cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2011 May;12(5): 282-9.
5. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese school children results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem.* 2008 Feb;54(2):317-25
6. Stoppa-Vaucher S, Dirlwanger MA, Meier CA, de Moerloose P, Reber G, Roux-Lombard P et al Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Aug;20(8):1662-8.
7. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated with a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 95 (3):1060–68.
8. Teles CPS, Filho SCT, Sousa ACS, Barreto-Filho JAS. Hipertensão: um estado pró-trombótico. 2007 vol.14(4): 245-51.
9. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, M walczak. Relation of acute-phase reaction and endothelial activation to insulin resistance and adiposity in obese children and adolescents. *Neuro Lett endocrinol.* 2005 26 (5):473–79
10. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA.* 1987 258:1183–86

11. Legnani C, Maccaferri M, Tonini P. Reduced fibrinolytic response in obese children: association with high baseline activity of the fast acting plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Fibrinolysis*. 1988 (2):211–14
12. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Plasma fibrinogen and its correlates in children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Pediatr Res*. 1993; (33):323–26
13. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1477–82.
14. Dias ML, Silva JEP, Wohlfahrt AB, Brucker N. Avaliação de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial e tempo de protrombina em pacientes com infarto agudo do miocárdio. *J.Bras Patol Med Lab*. 2007;43(2): 87-94
15. Monteiro CA, Conde WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999; 43(3):186-94.
16. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics. A snapshot of global health* Geneva: World Health Organization; 2012
17. Brasil. *Vigitel Brasil 2011: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
18. WHO. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report a WHO Consultation on Obesity*. Geneva: WHO, 2000.
19. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002; 109:45–60.
20. Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development o a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85:660–7.
21. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). *WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, age weight-for-height and body mass indexfor-age: methods and development*. Geneva: World Health Organisation. [www.who.int/childgrowth/standards/weight\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/index.html).
22. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320:1240–3.

23. Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Jan;16(1):13-9.
24. Skelton AJ, Irby BM, Grzywacz GJ, Miller G. Etiologies of Obesity in Children: Nature and Nurture. *Pediatr Clin N Am.* 58 (2011) 1333–54
25. Isganaitz E, Levitsky LL. Preventing childhood obesity: can we do it ? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15: 1-8.
26. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy Re, Strong JP. Origin of atherosclerosis. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2000; 72:1307S-15S.
27. Styne DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48(4):823-53.
28. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999; 103(6): 1175-82.
29. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2427–32.
30. Robins JS, Lyass A, Zachariah PJ, Massaro MJ, Vasan SR, Insulin Resistance and the Relationship of a Dyslipidemia to Coronary Heart Disease the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1208-14.
31. Kim G, Caprio S. Diabetes and Insulin Resistance in Pediatric Obesity. *Pediatr Clin N Am* 2011 ;(58):1355–61
32. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8:1–14.
33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9
34. Madeira IR, Miranda Carvalho CN, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Dez 2008;52(9): 1466-73

35. Santos MG, Pergoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de Risco no Desenvolvimento da Aterosclerose na Infância e Adolescência, *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90(4): 301-08
36. Cali AM, Caprio S. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;(15):123–7.
37. The Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;(297):2716–24.
38. Addams MH, Lammon CAB. The presence of family history and the development of type 2 diabetes mellitus risk factors in rural children. *J Sch Nurs*. 2007; 23(5):259-66.
39. Urrutia-Rojas X, Menchaca J. Prevalence of risk for type 2 diabetes in school children. *J Sch Health*. 2006; 76(5):189–94.
40. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2000; 23(3):11-9.
41. Sinha R, Fisch G, Teague B. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002; 346(11):802-10
42. Corrales-Yauckoes KM, Higgins LA. Nutritional Management of the overweight child with type 2 diabetes. *Pediatr Ann*. 2005; 34(9):701
43. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405–412.
44. Rosito GA, Kuchenbecker R, Berwanger O, Barros E. *Terapêutica cardiovascular: das evidências para a prática clínica*. Ed. Artmed, Porto Alegre: 2007. pg 105.
45. Carvalho DF, Paiva AA, Melo ASO, Ramos AT, Medeiros JS, Medeiros CCM et al. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. *Rev bras Epidemiol*. 2007; 10(4): 491-8.
46. Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000; 44(5): 390-6.
47. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350(23): 2362-74.

48. l'Allemand D, Wiegand S, T Reinehr, Müller J, M Wabitsch, Widhalm K, et al. Cardiovascular risk in 26,008 European overweight children as established by a multicenter database. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(7):1672-9
49. Howard, B. V., Ruotolo, G. & Robbins, D. C. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2003; (32): 855–67.
50. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 85, Suplemento VI, Dezembro 2005*
51. Siqueira AFA, Abdalla DSP, Ferreira SRG. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(2):334
52. Bona KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population: the Tromso Study. *Circulation*. 1991;83:1305-14.
53. Sposito AC. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies. *Eur Heart J* 2004;6 (Suppl G):G8-G12.
54. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51
55. Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2006. Uma análise da desigualdade em saúde.* Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília (DF); 2006.
56. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Coronary risk factors measured in childhood and carotid artery intimamedia thickness in adulthood. *JAMA*. 2003; 290 (17): 2277-83.
57. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995; 8 (7): 657-65.
58. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1989; 84 (4): 633-41.
59. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children. A problem of epidemic proportions. *Hypertension*. 2002;40:441-7
60. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*. 2010; 23:1170–8.
61. Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state. *J Hum Hypertens*. 2000; 14:687-90.
62. Lee AJ. The role of rheology and hemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11:767-76.

63. Poli KA, Tofler GH, Lason MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the framingham offspring population. *Circulation*. 2000;101:264-69.
64. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001;19:857-61.
65. Choi H, Cho DH, Shin HH, Park JB. Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. *Circ J*. 2004; 68:297-03.
66. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38:399-03.
67. Brasil AR, Norton Cr, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. Proteína C reativa como indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade. *J Pediatr (Rio J)*.2007;83-5/477
68. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-9.
69. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-8.
70. Lemieux I, Pascot A, Prud'home D, Alméras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 961-7.
71. Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans Capdevila O, Tauman R, et al. Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr*. 2010;84 609 18.
72. Lee DE, Kehlenbrink S, Lee H, Hawkins M, Yudkin JS. Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009; 296:1210–29.
73. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;(11): 11–18.
74. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; (19): 972–78.



75. Galli-Tsinopoulou A, Kyrgios I, Maggana I, Giannopoulou EZ, Kotanidou EP, Stylianou C et al. Insulin resistance is associated with at least threefold increased risk for prothrombotic state in severely obese youngsters. *Eur J Pediatr.* 2011 Jul; 170(7):879-86.
76. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev* 2002; 3: 85–101.
77. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 219–30.
78. Nguyen XM, Lane J, Smith BR, Nguyen NT. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *J Gastrointest Surg.* 2009; (13): 1205–12.
79. Sola E, Vaya A, Simo M, Hernandez-Mijares A, Morillas C, Espana F, Estelles A, Corella D. Fibrinogen, plasma viscosity and blood viscosity in obesity. Relationship with insulin resistance. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007; (37): 309–318.
80. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, Tonoli M, Agostino G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; (16): 368–74.
81. Faber DR, de Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev.* 2009; (10):554–63.
82. Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res.* 1995; (3):43–8.
83. Marckmann P, Toubro S, Astrup A. Sustained improvement in blood lipids, coagulation, and fibrinolysis after major weight loss in obese subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1998; (52): 329–33.
84. Madsen EL, Rissanen A, Bruun JM, Skogstrand K, Tonstad S, Hougaard DM et al. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol.* 2008; (158): 179–87.
85. Rissanen P, Vahtera E, Krusius T, Uusitupa M, Rissanen A. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;(25): 212–18.
86. Fibrinogen Studies Collaboration, Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with

- established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol*. 2007 Oct 15; 166(8):867-79.
87. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O Endotélio na Síndrome Metabólica, *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):291-03.
  88. Aguiar LGK, Villela NR, Bouskela E. A Microcirculação no Diabetes: Implicações nas Complicações Crônicas e Tratamento da Doença, *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(2): 204-11.
  89. Wajchenberg BL. Disfunção Endotelial no Diabetes do tipo 2, *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46(5): 514-19.
  90. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006 Dec 14; 444 (7121):875-80. Review.
  91. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics*. 2003; 111(1):61-66.
  92. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;(338):1650–6.
  93. Dawson JD, Sonka M, Blecha MB, Lin W, Davis PH. Risk factors associated with aortic and carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: The Muscatine Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;(53):2273–9
  94. CDC Table for calculated body mass index values for selected heights and weights for ages 2 to 20 years. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
  95. International Diabetes Federation (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>.
  96. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2002; 285(19):2486-97.
  97. Lande, MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger, P, Fernandez I D. Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and CReactive Protein Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2008;122 (6);1252-57

98. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese school children results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem*. Feb;54(2):317-25.
99. World Health Organization (WHO). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series n° 854. Geneva; 1995.
100. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Arq Bras Cardiol*. 2010;13 (1) ISSN-1804-4260.
101. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-02.
102. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation*. 2010;122:2514-20.
103. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein L, et al.: Mannheim carotid intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2007,(23):75-80.
104. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005; (23):1707-15.

## **APÊNDICES/ANEXO**

## ANEXO 1. PROTOCOLO DO PROJETO NO CEP

Andamento do projeto - CAAE - 0256.0.133.000-11				
<b>Título do Projeto de Pesquisa</b>				
RISCO CARDIOVASCULAR E PARA O DIABETES TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL				
<b>Situação</b>	<b>Data Inicial no CEP</b>	<b>Data Final no CEP</b>	<b>Data Inicial na CONEP</b>	<b>Data Final na CONEP</b>
Aprovado no CEP	07/06/2011 14:08:33	27/06/2011 08:19:38		
<b>Descrição</b>	<b>Data</b>	<b>Documento</b>	<b>Nº do Doc</b>	<b>Origem</b>
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

**APÊNDICE A:****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE****UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA****“RISCO CARDIOVASCULAR E PARA O DIABETES TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL”****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: Risco cardiovascular e para o Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes obesos com Síndrome Metabólica: um estudo longitudinal.

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de doenças crônicas incluindo obesidade, hipertensão, dislipidemia (alteração no metabolismo dos lipídios – colesterol e triglicerídeos) e intolerância a glicose e está correlacionada a fatores de risco preditivos para uma futura doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo2) na vida adulta.

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.

**Objetivo da pesquisa:** avaliar o comportamento dos componentes da Síndrome Metabólica e da leptinemia entre crianças e adolescentes com excesso de peso após 24 meses de seguimento e seu impacto no metabolismo glicídico e no risco cardiovascular.

**Procedimentos:** Na reavaliação será aplicado um novo questionário 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 e glicemia 2 horas após dextrosol, insulinemia, Hemoglobina Glicada A1c, colesterol total e frações, triglicerídeos, leptina, PCR ultra-sensível, fibrinogênio, Homocisteína, lipoproteína (a) e urina. 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. 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, \_\_\_\_\_  
fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora Dra. Carla Campos Muniz Medeiros certificou que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que os exames laboratoriais serão absorvidos pelo o orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar Dra. Carla Campos Muniz Medeiros no telefone: 083-3315-3415. Declaro que concordo participar desse estudo. Recebi uma cópia deste consentimento livre esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

\_\_\_\_\_  
Nome do responsável

\_\_\_\_\_  
Assinatura/Impressão digital do responsável

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Campina Grande, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Carla Campos Muniz Medeiros  
Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Pesquisa Epidemiológica da  
UEPB/Departamento de Enfermagem



## APÊNDICE B – Formulário



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE OBESIDADE INFANTIL**

**“RISCO CARDIOVASCULAR E PARA O DIABETES TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS COM SÍNDROME METABÓLICA: UM ESTUDO LONGITUDINAL”**

Nº QUEST:  DENTREV:  ENTREVISTADOR:

**DADOS PESSOAIS DA CRIANÇA/ADOLESCENTE**

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

Data de Nascimento (DN): \_\_\_\_\_ Idade (IDCRI): \_\_\_\_\_ Gênero: ( ) M ( ) F

Rua: \_\_\_\_\_ Nº: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cep: \_\_\_\_\_ Cidade/UF: \_\_\_\_\_

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

Data da 1ª consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

CDC - Diagnóstico (CDC) ao chegar: (1) Sobrepeso (2) Obesidade Percentil: \_\_\_\_\_

CDC - Diagnóstico após dois anos: (1) Sobrepeso (2) Obesidade Percentil: \_\_\_\_\_

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 (MÃE): \_\_\_\_\_

Idade do pai (IDPAI): \_\_\_\_\_ Idade da mãe (IDMAE): \_\_\_\_\_

Estatura do pai (EPAI): \_\_\_\_\_ Estatura da mãe (EMAE): \_\_\_\_\_

(0) Referido (1) Aferido (0) Referido (1) Aferido

IMC do pai (IMCPAI): \_\_\_\_\_ IMC da mãe (IMCMAE): \_\_\_\_\_

Estado nutricional do Pai: \_\_\_\_\_

(0) Obesidade grau 3 (1) Obesidade grau 2 (2) Obesidade grau 1

(3) Sobrepeso (4) Normal (5) Baixo peso

Estado nutricional da Mãe: \_\_\_\_\_

(0) Obesidade grau 3 (1) Obesidade grau 2 (2) Obesidade grau 1

(3) Sobrepeso (4) Normal (5) Baixo peso

Escolaridade do pai (ESCPAI): \_\_\_\_\_ anos estudados

Nível de escolaridade do pai:

(1) Analfabeto (2) Alfabetizado (3) Fund. I (4) Fund. II (5) Médio (6) Superior

Escolaridade da mãe (ESMAE): \_\_\_\_\_ anos estudados

Nível de escolaridade da mãe:

(1) 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

Peso ao nascimento (PNASC) \_\_\_\_\_ Kg (0) Baixo peso (1) Adequado (2) Macrossômico

Após o acompanhamento, percebe algum sintoma associado ao excesso de peso?

(1) Sim (2) Não (9) NS/NR (em caso negativo, a próxima questão não será respondida)

Quais dos sintomas relacionados abaixo se associa ao ganho de peso?

(1) Fadiga (2) Cefaléia (3) Dor no peito (4) Falta de ar (5) Dor nas costas (6) Outro: \_\_\_\_\_

Após o acompanhamento a criança / adolescente passou a usar algum medicamento?

(1) Sim (2) Não Se sim, qual? \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

(considerar parentes de 1º grau): Quem? \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Valor: \_\_\_\_\_

( ) Obesidade ( ) Diabetes tipo 2 ( ) IAM ( ) AVC ( ) HÁS

( ) Síndrome Metabólica ( ) Hipercolesterolemia ( ) Hipertrigliceridemia

### ETILISMO E TABAGISMO

Fuma? (1) Sim, fumo (2) Não, nunca fumei (3) Fumava, mas parei

Se parou de fumar, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Se fuma, costuma fumar todos os dias? \_\_\_\_\_

Nos dias em que fuma, quantos cigarros costuma fumar? \_\_\_\_\_

Bebe? (1) Não, nunca (2) Já bebi, mas parei (3) Sim, sempre (4) Sim, às vezes

Se parou de beber, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Se bebe, relatar a freqüência: \_\_\_\_\_

Nº de vezes por semana: \_\_\_\_\_

Nº de vezes por dia: \_\_\_\_\_

### HÁBITOS ALIMENTARES

Freqüência de consumo de fast foods em lanchonetes

(1) 5 ou mais vezes na semana (2) 3 a 4 vezes na semana

(3) 1 a 2 vezes na semana (4) Nunca ou quase nunca



## ANTROPOMETRIA

Peso 1:	Peso 2:	Média peso:	Percentil Peso:
Estatura 1:	Estatura 2:	Média estatura:	Percentil Estatura:
IMC:	CA 1:	CA 2:	
Circunferência da Cintura 1:	Circunferência da Cintura 2:		
Circunferência do Quadril 1:	Circunferência do Quadril 2:	RCQ:	
Circunferência do Pescoço 1:	Circunferência do Pescoço 2:		
PAS 1:      PAD 1:	PAS 2:      PAD 2:	PAS 3:      PAD 3:	
Média PA:	Percentil PAS:	Percentil PAD:	

## EXAMES LABORATORIAIS

Data	CT	HDL	LDL	VLDL	TG	Glicemia de jejum
Data	Glicemia 2h após dextrosol	AST	ALT	Ac. Úrico	Creatinina	Uréia
Data	Hb	Hb glicada	Ferro	IBC	Insulina	Leptina
Data	PCR-us	Gama GT	Fibrinogênio	Homocisteína	Lipo A	Urina 1

**BIOIMPEDÂNCIA**

Peso da bioimpedância:		Resistência:		
Estatura da bioimpedância:		Reatância:		
% de gordura:		% de água		
DISLIPIDEMIA:	(1) TIPO I	(2) TIPO II	(3) TIPO III	(4) TIPO IV
Persistência da SM durante o seguimento: (1) SM negativa: casos que nunca tiveram SM ao longo do seguimento (2) SM intermitente: casos que apresentaram o diagnóstico de SM em um dos pontos do seguimento (3) SM persistente: casos que apresentaram diagnóstico de SM nas duas avaliações				

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES**

<input type="checkbox"/> Hipertensão Arterial	<input type="checkbox"/> Dislipidemia	<input type="checkbox"/> Hiperglicemia
<input type="checkbox"/> Hereditariedade	<input type="checkbox"/> Sedentarismo	<input type="checkbox"/> Resistência à insulina
<input type="checkbox"/> Obesidade Abdominal		

**SONO**

<input type="checkbox"/> Insônia <input type="checkbox"/> Sonolência diurna <input type="checkbox"/> Despertar com sufocação <input type="checkbox"/> Roncos	Escala de Sonolência de Epworth (ESE): _____	Índice de Pittsburg:
Há fumantes em casa? (1) Sim (2) Não Quem?		
Ele (a) ronca? (1) Sim (2) Não		
Ele (a) pára de respirar quando dorme? (1) Sim (2) Não		
Ele (a) fica com lábios ou pele roxos durante o sono? (1) Sim (2) Não		
Ele (a) já acordou se sentido sufocado (a)? (1) Sim (2) Não		
Dorme de boca aberta? (1) Sim (2) Não		
Durante o dia, ele (a) costuma dormir? _____ Se sim, quantas horas? _____ ( ) manhã ( ) tarde		
Ele (a) costuma ter muito sono durante o dia? (1) Sim (2) Não		
Assiste TV ou usa computador antes de dormir? (1) Sim (2) Não		
Enquanto Ele (a) dorme		
Fala? (1) Sim (2) Não		
Caminha? (1) Sim (2) Não		
Range os dentes? (1) Sim (2) Não		
Tem sono agitado, com movimentos bruscos? (1) Sim (2) Não		
Acorda com sonhos violentos, gritando ou confuso? (1) Sim (2) Não		
Qual a frequência do ronco? ( ) raramente ( ) 1-4 x / mês ( ) > 1 vez / sem ( ) maioria das noites		
Que horas costuma acordar?		
Que horas costuma dormir?		
Quantas horas de sono noturno?		
Quais pessoas dormem no quarto? ( ) Pai ( ) Irmãos ( ) Sozinha ( ) _____		

Observações: \_\_\_\_\_

Critica: Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_