VIRNA DA COSTA E SILVA

Análise dos fatores de risco para doença cardiovascular em crianças escolares de 5 a 9 anos procedentes de escolas públicas da região central da cidade de Fortaleza-Ceará-Brasil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de: Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Josefina

Ferraz Ellero Grisi

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Virna da Costa e

Análise dos fatores de risco para doença cardiovascular em crianças escolares de 5 a 9 anos procedentes de escolas públicas da região central da cidade de Fortaleza-Ceará-Brasil / Virna da Costa e Silva. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Programa de Pediatria

Orientadora: Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi

Descritores: 1. Condições de saúde 2. Doenças crônicas 3. Doenças Cardiovasculares 4. Aterosclerose 5. Peso ao nascer 6. Obesidade 7. Síndrome X Metabólica 8. Epigênese genética 9. Espessura média-íntima da carótida

USP/FM/DBD-109/17

H todas as crianças que participaram desse estudo contribuindo para a expansão do conhecimento e criando possibilidades de melhorar a qualidade de vida dos que virão.

AGRADECIMENTOS

Ao Divino Mestre, que é a luz e a força motriz que nos conduz!

À Profa. Dra. Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi, minha orientadora tão especial, pela possibilidade de realização desse sonho, apoiadora em todas as horas, que traz consigo a marca registrada da paz e tranquilidade.

Ao Prof. Dr. José Wellington de Oliveira Lima, pela grande força e competência em sua valiosa colaboração.

Aos professores que colaboraram imensamente com suas valiosas contribuições na minha qualificação: Profa. Dra. Alexandra Valeria Maria Brentani, Profa. Dra. Edna Maria de Albuquerque Diniz e Profa. Dra. Filumena Maria da Silva Gomes.

À minha família: meu amparo, minha base, meu alicerce.

Ao Daniel, meu companheiro certo das horas incertas, por sua compreensão em colaborar para a realização deste sonho.

Aos meus filhos Adriel e Isadora, cujo carinho e amor me impulsionam a viver.

À minha mãe Lúcia, e meu pai Anastácio, por todo apoio e pela força que me proporcionam.

Aos meus queridos alunos do curso de Medicina da UNIFOR e da Liga de Pediatria da Universidade de Fortaleza – LIPED, peças fundamentais e grandes contribuidores dessa empreitada

Aos professores do Curso de Doutorado em Ciências da USP, pela troca de conhecimentos competência, pelo carinho e pela prestatividade.

À minha irmã do coração: Cristiani Aragão, que me dá força e incentivo em todos os momentos.

À direção do Hospital Infantil Albert Sabin, pelo apoio e pela logística, tornando possível realizar esse estudo.

Aos colegas do Hospital Infantil Albert Sabin, em especial, a todas as amigas do Bloco D, em nome da coordenadora, Dra. Conceição Alves Jucá, que me apoiam, me animam, e me escutam com carinho e paciência.

Aos queridos funcionários do Laboratório do Hospital Infantil Albert Sabin.

A todos os meus amigos pela força que vocês me dão em todos os momentos.

E, principalmente, a todas as crianças e mães que se dispuseram a participar desse estudo, de fundamental importância, contribuindo para acontecer essa pesquisa.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse estudo: MUITO GRATA A TODOS!



NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE SÍMBOLOS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO	2
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
2.1 As origens desenvolvimentistas da saúde e da doenças	7
2.2 O pediatra e a doença cardiovascular no adulto1	7
2.3 Obesidade infantil18	8
2.4 Dislipidemia na infância2	3
2.5 Hipertensão arterial pediátrica20	6
2.6 Resistência insulínica e diabetes mellitus29	9
2.7 Síndrome metabólica: é possível caracterizá-la na infância?3	1
2.8 A medida da espessura média-intimal da carótida: um preditor de DCV30	6
3 HIPÓTESE DO ESTUDO4	8
4 OBJETIVOS50	0
4.1 Objetivo geral50	0
4.2 Objetivos específicos50	0
5 MÉTODOS5	2
5.1 Tipo de estudo52	2
5.2 Local do estudo52	2
5.3 População e amostra do estudo5	3
5.4 Critérios de inclusão54	4
5.5 Critérios de exclusão5	4
5.6 Constituição da amostra do estudo54	4
5.7 Instrumento e procedimento de coleta de dados5	5
5.8 Avaliação laboratorial	7

5.10 Avaliação antropométrica 59 5.11 Exame de imagem 63 5.12 Análise estatística 64 5.13 Aspectos éticos 65 6 RESULTADOS 67 6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo 67 6.2 Análise univariada 74 6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 12.1 APÊNDICES 12.1 APÊNDICE A - Aprovação do Projeto de Pesquisa 120	5.9 Avaliação clínica	59
5.12 Análise estatística 64 5.13 Aspectos éticos 65 6 RESULTADOS 67 6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo 67 6.2 Análise univariada 74 6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 130	5.10 Avaliação antropométrica	59
5.13 Aspectos éticos 65 6 RESULTADOS 67 6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo 67 6.2 Análise univariada 74 6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 130	5.11 Exame de imagem	63
6 RESULTADOS 67 6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo 67 6.2 Análise univariada 74 6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 130	5.12 Análise estatística	64
6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo 67 6.2 Análise univariada 74 6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 130	5.13 Aspectos éticos	65
6.2 Análise univariada 74 6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 130	6 RESULTADOS	67
6.3 Análise multivariada 85 7 DISCUSSÃO 90 8 CONCLUSÃO 116 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 120 10 ANEXOS 122 10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes 122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 126 11 REFERÊNCIAS 130 12 APÊNDICES 130	6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo	67
7 DISCUSSÃO	6.2 Análise univariada	74
8 CONCLUSÃO	6.3 Análise multivariada	85
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	7 DISCUSSÃO	90
10 ANEXOS	8 CONCLUSÃO	.116
10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes	9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	.120
pelas crianças participantes122 10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido126 11 REFERÊNCIAS130 12 APÊNDICES	10 ANEXOS	.122
11 REFERÊNCIAS130 12 APÊNDICES	<u>-</u>	.122
12 APÊNDICES	10.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	.126
	11 REFERÊNCIAS	.130
12.1 APÊNDICE A - Aprovação do Projeto de Pesquisa.	12 APÊNDICES	
	12.1 APÊNDICE A - Aprovação do Projeto de Pesquisa.	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA American Heart Association

BIA Bioelectrical Impedance Analysis

CA Circunferência Abdominal

CAPPesq Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

cIMT Carotid Intima-Media Thickness

CMI Complexo Média-Íntima

CNS Conselho Nacional de Saúde

CT Colesterol Total

CVD Cardiovascular diseases

DCC Doença Cardíaca Coronariana

DCNT Doenças crônicas não transmissíveis

DCV Doença Cardiovascular

DEXA Dual Energy X-Ray Absorptiometry

DM2 Diabete Melito Tipo 2

DNA Ácido Desoxirribonucleico

DoHAD Developemental Origins of Health and Disease

EGIR European Group for the Study of Insulin Resistance

EMI Espessura Média-Íntima

EUA Estados Unidos da América

FRCV Fator de Risco Cardiovascular

HAS Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL Lipoproteínas De Alta Densidade

HIAS Hospital Infantil Albert Sabin

HIV Human Immunodeficiency Virus

IDF International Diabetes Federation

IG Idade Gestacional

IL-18 Interleucina-18

IL-6 Interluecina-6

IMC Índice de Massa Corporal

IMT Intima-Media Thickness

LDL Lipoproteínas de Baixa Densidade

MS Ministério da Saúde

NCEP National Cholesterol Education Program's

NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute

OMS Organização Mundial de Saúde

OPAS Organização Pan-Americana de Saúde

OR Odds Ratio

PA Pressão Arterial

PAD Pressão Arterial Diastólica

PAIC Programa de Alfabetização na Idade Certa

PAS Pressão Arterial Sistólica

PCR Proteína C-Reativa

RI Resistência Insulínica

RNAm Ácido Ribonucleico mensageiro

SER Secretarias Executivas Regionais

SIM Sistema de Informação de Mortalidade

SM Síndrome Metabólica

TGC Triglicerídeos

TNF Fator de Necrose Tumoral

UBS Unidades Básicas de Saúde

VLDL Lipoproteína de Densidade Muito Baixa

WHO World Health Organization

LISTA DE SÍMBOLOS

% porcentagem

± mais ou menos

≤ menor ou igual

≥ maior ou igual

g gramas

Kg quilogramas

Kg/m² quilograma por metro quadrado

m metro

mg/dL miligrama por decilitro

mm milímetro

mmHg milímetro de mercúrio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Imagem esquemática das condições implicadas na fisiopat da Síndrome Metabólica e suas potenciais interações	0
Figura 2 -	Mapa de Fortaleza por Regionais	52
Figura 3 -	Constituição da amostra do estudo	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos de correlação de fatores de risco cardiovascular associados a alterações da medida da EMIC41
Tabela 2 -	Valores referenciais do perfil lipídico para a faixa etária entre 2 e 19 anos57
Tabela 3 -	Valores referenciais da glicemia de jejum para a faixa etária entre 2 e 12 anos58
Tabela 4 -	Valores referência da insulina de jejum para a faixa etária entre 3 e 10 anos58
Tabela 5 -	Valores referenciais da proteína C reativa58
Tabela 6 -	Pontos de corte, em centímetros (cm), para medida da circunferência abdominal60
Tabela 7 -	Percentual de gordura corporal estimado em crianças e adolescentes com idade entre 5 e 18 anos de acordo com as dobras cutâneas
Tabela 8 -	Caracterização sociodemográfica numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil68
Tabela 9 -	Dados do nascimento, idade gestacional e peso ao nascer numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil70
Tabela 10 -	Perfil antropométrico de Z score de IMC e CA e medidas clínicas de PAS, PAD e GC numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil71
Tabela 11 -	Perfil clínico-laboratorial numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil72
Tabela 12 -	Medidas ultrassonográfica da EMIC (média e desvio padrão) por idade e sexo e por valores categorizados numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil73
Tabela 13 -	Correlação de fatores clínicos, laboratoriais e valores de EMIC de acordo com o peso de nascimento numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil75

Tabela 14 -	Relação de variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais com presença de Dislipidemia numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil77
Tabela 15 -	Relação de variáveis sociodemográficas e do nascimento com presença de Sobrepeso/Obesidade numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil79
Tabela 16 -	Relação de variáveis clínico-laboratoriais com presença de Sobrepeso/Obesidade numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil80
Tabela 17 -	Relação de variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais com presença de Síndrome Metabólica numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil82
Tabela 18 -	Relação de variáveis sociodemográficas e clinico-laboratorial com presença de espessamento de carótida (EMIC ≥ 0,43mm) numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil83
Tabela 19 -	Regressão logística múltipla da Dislipidemia, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.
Tabela 20 -	Regressão logística múltipla do sobrepeso/obesidade, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil
Tabela 21 -	Regressão logística múltipla do sobrepeso/obesidade, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil
Tabela 22 -	Regressão logística múltipla da EMIC, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil88

RESUMO

SILVA VC. Análise dos fatores de risco para doença cardiovascular em crianças escolares de 5 a 9 anos procedentes de escolas públicas da região central da cidade de Fortaleza-Ceará-Brasil [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil; 2017.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As doencas cardiovasculares (DCV) constituem uma importante causa de mortalidade em todo mundo, sendo a principal causa de morte e incapacidade no Brasil, determinando um impacto social, econômico e médico de grandes proporções. O desenvolvimento das DCV está correlacionado a vários fatores de risco desde os primeiros anos de vida, com expressão na vida adulta. As sementes da aterosclerose são semeadas muitas décadas antes da manifestação dos pontos finais clínicos. A espessura da média-intimal da carótida (EMIC) é relevante na avaliação da repercussão dos fatores de risco sobre a parede arterial. As condições precursoras dos distúrbios metabólicos e das alterações vasculares relativas à aterosclerose podem ser evitadas ou interrompidas se identificados e tratados a tempo. Com base nessa premissa, o presente trabalho tem como objetivo estudar a relação entre história e condições de vida, fatores de risco cardiovascular e espessura da média-intimal da carótida em crianças escolares de 5 a 9 anos, procedentes de escolas públicas da região central da cidade de Fortaleza - Ceará - Brasil. MÉTODOS: estudo transversal observacional com dados primários colhidos por formulário aplicado a uma amostra da população escolar de instituições públicas em crianças de 5 a 9 anos da região central da cidade de Fortaleza, sorteadas aleatoriamente. Informações relacionadas às características sociodemográficas, dados antropométricos, medidas da pressão arterial, perfil metabólico, e avaliação da espessura da média-intimal da carótida pela ultrassonografia foram realizados. Para análises estatísticas. análises univariadas desenvolvidas por meio da comparação de proporções pelo Teste do Quiquadrado e pela seleção de variáveis independentes, para compor os modelos de regressão logística múltipla. **RESULTADOS**: Foram investigadas quinhentas crianças de 5-9 anos, sendo do sexo feminino 260 crianças (52%). A medida da EMIC teve média e desvio padrão para EMIC esquerda de 0,42mm (±0,09) e para EMIC direita de 0,39mm (±0,07). Não houve diferenças significativas para os sexos. Houve associação estatisticamente significante e de forma crescente com a idade, sendo 5,02 vezes maior uma criança de 9 anos ter a EMIC aumentada (IC95% = 1,95 – 12,88; p=0,001). A EMIC esteve associada significantemente com o nível de instrução materna baixo (OR = 0,46; IC95% = 0,23 - 0,90), com hipertensão diastólica (OR = 7,61; IC95% = 2,18 - 26,53), com sobrepeso/obesidade (OR = 4,81; IC95% = 2,50 - 9,24), com hipercolesterolemia (OR = 20,8; IC95% = 10,17 - 42,92), com níveis de PCR elevados (OR = 3,03; IC95% = 1,27 - 7,21) e insulina de jejum elevados (OR = 10,4; IC95% = 3,03 - 36,24). **CONCLUSÕES**: A aterosclerose subclínica já pode ser detectada em crianças pré-púberes de 5 a 9 anos que contenham fatores de risco para doença cardiovascular, indicando doença cardiovascular incipiente. A medida da EMIC pode fornecer um marcador confiável para a saúde vascular, associado a outros critérios de risco, evidenciando que, especialmente no grupo etário pediátrico, a avaliação do risco cardiovascular é benéfica. Considerando a progressão das alterações vasculares ao longo da vida, parece prudente para detectar sinais subclínicos de danos arteriais e aterosclerose muito cedo, e para aliviar a carga aterosclerótica com medidas preventivas.

Descritores: Condições de saúde; Doenças crônicas; Doenças Cardiovasculares; Aterosclerose; Crescimento e desenvolvimento; Obesidade; Síndrome X Metabólica; Epigênese genética; Espessura mediaíntima da carótida; Ultrassonografia/métodos.

ABSTRACT

SILVA VC. Analysis of risk factors for cardiovascular disease in public schoolchildren aged 5 to 9 in the central region of the city of Fortaleza, Ceará, Brazil [Thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil; 2017.

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Cardiovascular diseases (CVD) are a major cause of death worldwide. They are main cause of death and disability in Brazil and thus have large social, economic and medical impact. The development of CVD is correlated with several risk factors from the first years of life, with expression in adult life. The seeds of atherosclerosis are sown many decades before the manifestation of clinical symptoms. The carotid intima-media thickness (cIMT) is relevant in assessing the manifestation of risk factors on the arterial wall. The precursor conditions of metabolic disorders and vascular changes related to atherosclerosis can be avoided or disrupted if identified and treated in time. Based on this premise, the objective of this study was to study the relationship between history and life conditions, cardiovascular risk factors, and carotid intima-media thickness in public schoolchildren, aged 5 to 9, in the central region of the city of Fortaleza, Ceará, Brazil. **METHODS:** an observational cross-sectional study with primary data collected by a form supplied to a sample of the school population of public institutions in the central region of Fortaleza. The children were randomly selected and information related to sociodemographic characteristics, anthropometric data, blood pressure measurements, metabolic profile, and assessment of the carotid-mediated intima-media thickness were collected. For statistical analyzes, univariate analyses were developed by comparing proportions through the Chi-square test and a selection of independent variables to compose the multiple logistic regression models. **RESULTS:** Five hundred children aged 5-9 years were enrolled, of whom 260 (52%) were female. The cIMT measure had a mean and standard deviation for left cIMT of 0.42mm (± 0.09) and for right cIMT of 0.39mm (± 0.07). There were no significant differences for the sexes. There was a statistically significant and increasing association with age, with a 9-year-old child being 5.02 times more likely to have cIMT (95% CI = 1.95 - 12.88, p = 0.001). The cIMT was significantly associated with low maternal education (OR = 0.46, 95% CI = 0.23-0.90), with diastolic hypertension (OR = 7.61, 95% CI = 2.18-26, 53), overweight/obesity (OR = 4.81, 95% CI = 2.50-9.24), hypercholesterolemia (OR = 20.8, 95% CI = 10.17 - 42.92), high levels of CRP (OR = 3.03, 95% CI = 1.27 - 7.21), and high-fasting insulin (OR = 10.4, 95% CI = 3.03-36.24). CONCLUSIONS: Subclinical atherosclerosis can already be detected in prepubertal children aged 5 to 9 years who have risk factors for cardiovascular disease, indicating incipient cardiovascular disease. The cIMT measure can provide a reliable marker for vascular health, associated with other risk criteria.

The measure shows that, especially in the pediatric age group, cardiovascular risk assessment is beneficial. Given the progression of vascular changes throughout life, it seems prudent to detect subclinical signs of arterial damage and atherosclerosis very early and to relieve atherosclerotic burden with preventative measures.

DESCRIPTORS: Health status; Chronic diseases; Cardiovascular diseases; Atherosclerosis; Growth and development; Obesity; Metabolic X Syndrome; Epigenesis/Genetic; Carotid Intima-media thickness; Ultrasonography/methods.



1 INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, estamos assistindo a uma mudança no perfil epidemiológico das doenças e, desde meados dos anos 1960, muitos países em todo mundo, incluindo o Brasil, apresentaram modificações importantes no perfil das doenças e da mortalidade da população. Os processos de modernização, industrialização e massificação da tecnologia vêm transformando os hábitos populacionais, com impactos significativos no processo saúde-doença. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) vêm se tornando uma epidemia mundial. O envelhecimento da população, o aumento de hábitos não saudáveis e sedentarismo, a predominância de hábitos alimentares inadequados, a evolução da Medicina com tratamento, prevenção e controle de doenças infectocontagiosas são alguns dos fatores que podem explicar essas mudanças.¹⁻⁴

Segundo а Organização Mundial da Saúde, as Doenças Cardiovasculares (DCV) são a causa primeira de morte em todo o mundo: mais pessoas morrem anualmente de doenças cardiovasculares do que de qualquer outra causa. Dados de setembro de 2016 estimam que 17,5 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares, o que representa 31% de todas as mortes mundiais.5 Mais de três quartos das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda, e estima-se que, até 2020, a prevalência de DCV aumentará acima de 100% em países de baixo e médio rendimentos. A previsão é que, em 2030, mais de 23 milhões de pessoas morram anualmente de doenças cardiovasculares.5

Seguindo essa tendência mundial, no Brasil, em 2013, as DCNT foram a causa de, aproximadamente, 72,6% das mortes⁶ e as DCV constituem um dos principais problemas de saúde pública, estando entre uma das dez principais causas de morte, seguidas pelo câncer, por doenças respiratórias e por diabetes.⁷ A prevalência elevada de DCV e sua associação com fatores

de risco vêm contribuindo para o aumento da morbidade e mortalidade em vários Estados do Brasil.⁷

Na região das Américas, a situação é alarmante, o que levou a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) a elaborar um Plano de Ação com metas de prevenção e controle das DCNT até o ano de 2019.8 No Brasil, em 2011, foi lançado, também, o Plano de Ações estratégicas para Enfrentamento das DCNT de 2011-2022. Esse plano tem como metas principais promoção, prevenção e assistência para as quatro principais DCNT (DCV, câncer, diabetes e doenças respiratórias crônicas).9 A prevenção dessas doenças constitui o melhor método para minimizar seus efeitos. Assim, conhecer melhor os fatores de risco e as causas dessas doenças é essencial para seu controle.

Há evidências de que as doenças cardiovasculares que se manifestam mais frequentemente na fase adulta da vida podem iniciar ainda na adolescência, na infância, e, até mesmo, no intraútero. A importância dos primeiros anos de vida para saúde do indivíduo vem sendo avaliado e aprofundado a partir de pesquisas da influência de diferentes fatores de risco e de proteção que possam determinar os caminhos que ditem toda a história do indivíduo em suas respostas metabólicas, fisiológicas e emocionais.¹⁰

A exposição aos riscos cardiovasculares que se iniciam precocemente na vida aparece e, posteriormente, como um problema clínico da idade adulta. Este conhecimento está levando a uma profunda mudança na compreensão sobre as origens do desenvolvimento das doenças como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes melittus, síndrome metabólica, dentre outras doenças crônicas, e gerando uma atenção direcionada em como os diferentes fatores de risco e proteção influenciam os caminhos que levam à saúde ideal ao longo da vida.^{10,11}

A DCV tem, em sua gênese, a característica de ser uma soma de múltiplos fatores que interagem entre si e ampliam-se em proporcionalidade maior quando há a presença de mais de um desses fatores. Mecanismos epigenéticos, influências no pré-natal, pós-natal, existência de obesidade,

sedentarismo, hipertensão, hábito de fumar e alimentação inadequada agem diretamente ou indiretamente no processo da doença aterosclerótica. 10,11

O aumento da expectativa de vida para as crianças que vêm nascendo traz à tona a preocupação com o quadro que se faz presente atualmente no cenário mundial: temos cada vez mais crianças expostas aos fatores de risco cardiovascular muito precocemente e potencialmente sujeitas ao desenvolvimento de diversas complicações clínico-metabólicas que se perpetuam na vida adulta. E a expectativa já para os nascidos nos primeiros anos deste século é de projeção para viver 100 anos. Então, o grande desafio para Pediatria passa a ser o olhar no futuro, com a ação no presente: como prevenir as doenças crônicas do adulto cuidando na infância de suas causas e evitando que elas criem raízes permanentes. 12,13

Embora a conexão entre as exposições precoces e o desenvolvimento doença crônica no adulto tenha se tornando mais compreendida, a eficácia e adequação dos diferentes tipos de intervenção precoce está apenas começando a ser elucidado. O conceito dos "Primeiros Mil Dias" vem trazendo a ideia de atuar na promoção de ações que garantam a saúde da criança, visando a uma vida saudável e produtiva no futuro. 12 É cada vez mais evidente que as intervenções que têm o potencial de prevenir doenças crônicas, bem como promover a saúde do adulto, devem iniciar no início da vida e serem abordadas desde o intraútero, na infância e, até mesmo, na adolescência, o que pode influenciar a trajetória da saúde de um indivíduo ao longo da vida. 12,13

É necessário, portanto, estudar a influência dos fatores de risco cardiovasculares para a prevenção dessas doenças desde a infância. Estudos em populações de crianças e jovens podem tornar-se importantes preditores de saúde presente e futura, implicando em reconhecimento e tratamento precoce, assim como orientadores de ações de prevenção de danos e agravos tardios evitáveis.

Valorizando a necessidade de investigação que vise conhecer melhor a associação de fatores risco para DCV em crianças nas mais diversas Regiões do país, esse estudo tem como justificativa contribuir tanto para conhecer a

situação epidemiológica local em Fortaleza, Ceará, quanto para somar conhecimento a alguns estudos que já vêm sendo realizados no Brasil a respeito desse assunto. Espera-se que os resultados desse estudo possam esclarecer melhor as implicações e manifestações dos fatores de risco para doença crônica na infância e, também, contribuir para ações políticas de saúde pública e intervenções que promovam o desenvolvimento da saúde da criança.



2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 As origens desenvolvimentistas da saúde e da doenças

As origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (*Developemental Origins of Health and Disease* – DoHAD) são um ramo da ciência que vem estudando a origem do surgimento de doenças crônicas ao longo da vida. ¹⁴ Não se sabe ao certo desde quando vem o conceito de que a vida antes do nascimento tem um impacto tão grandioso sobre a saúde na longevidade, ainda que Hipócrates, em seu tratado 27 sobre a natureza da criança, afirmasse: "Agora é exatamente da mesma forma que a criança dentro do útero de sua mãe, sob a condição de saúde da mãe que depende a condição de saúde do filho". ¹⁴

Kermack *et al.*, na década de 1930, deram um primeiro passo para ideia do conceito DoHAD, quando estudavam as taxas de mortalidade na Inglaterra e na Suécia, e foram associadas condições de pobreza na infância à mortalidade prematura na vida adulta. Os resultados encontrados nesse estudo foram consistentes com a hipótese de que o fator mais importante do ponto de vista da saúde do indivíduo durante toda a sua vida é o seu ambiente até a idade de até 15 anos e que as melhores condições em idades posteriores têm pouco efeito direto na saúde do indivíduo adulto. As melhores condições mostraram ter produzido resultados benéficos principalmente por meio da sua ação nas crianças, sugerindo que a mortalidade depende, em grande parte, da melhora da saúde materna.

Posteriormente, Ravelli *et al.*, no ano de 1976, estudaram uma coorte histórica em que avaliaram 300.000 homens de 19 anos filhos de mulheres expostas à fome holandesa no período de cerco militar à Holanda durante a Segunda Guerra Mundial. Eles observaram que a obesidade subsequente do concepto dependia do período de exposição em que a gestante se encontrava na gravidez. Durante o último trimestre da gestação e nos primeiros meses de

vida, a exposição gerou taxas mais baixas de obesidade. Já a privação nutricional na primeira metade da gestação resultou em taxas de obesidade significativamente maiores. Esses resultados sugeriram ser determinados tanto pelo período crítico do desenvolvimento da celularidade do tecido adiposo quanto pela diferenciação dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão de alimento, respectivamente.¹⁶

Em 1977, na Noruega, Forsdahl percebeu que existiam variações importantes nas taxas de mortalidade por doença aterosclerótica, que não se explicavam por diferenças socioeconômicas no padrão de vida daquelas pessoas. 17 Ele foi buscar as diferenças no passado, vendo que as regiões que tinham maior mortalidade por doença cardíaca coronariana (DCC) eram as mesmas em que cerca de 50 a 70 anos antes havia ocorrido altas taxa de mortalidade infantil, sugerindo que a grande pobreza na infância e adolescência seguida de prosperidade era um fator de risco importante para DCC, demonstrando a relevância das condições de saúde no ambiente prénatal e primeiros anos de vida. 17

O termo programação fetal foi trazido, pela primeira vez, em uma série de estudos realizados por Dörner *et al.* nos anos de 1975, 1977,1978. O termo "*progammierung*" foi proposto para descrever, por meio de observação ecológica em estudos alemães, a ideia de atuação do meio ambiente durante os períodos de organização pré-natal e pós-natal no processamento de doenças tardias durante a vida do indivíduo.¹⁸ Posteriormente, Alan Lucas trouxe estudos com o conceito de "*programing*", que seria um processo mais geral por meio do qual um estímulo ou insulto num período crítico de desenvolvimento teria uma importância duradoura ou ao longo da vida capaz de "programar" a longo prazo ou a estrutura do tempo de vida ou a função do organismo.¹⁹

Na década de 1980, Wadsworth *et al.* relataram uma associação inversa do peso ao nascer, classe social dos pais, e a pressão arterial sistólica em homens e mulheres jovens.²⁰ Paralelamente, Gennser *et al.* mostraram que o baixo peso ao nascer estava associado ao risco de hipertensão arterial. Foi um estudo retrospectivo, acontecido antes da era da ultrassonografia para

avaliar a idade gestacional. No entanto, os dados sugeriram que aqueles nascidos pequenos para idade gestacional estavam em risco de hipertensão arterial no início da vida adulta. Nascer pequeno para idade gestacional poderia ser um preditor de pressão arterial elevada na vida adulta.²¹

Em 1986, o trabalho pioneiro de David Barker avaliou a correlação entre mortalidade infantil, nutrição em fases precoces e condições adversas do ambiente com o risco de doença coronariana na vida adulta. Barker *et al.*, em estudos realizados na população da Inglaterra e País de Gales, observaram que as regiões nas quais tiveram as maiores taxas de mortalidade infantil no início do século XX também tiveram as maiores taxas de mortalidade doença cardíaca isquêmica, estando fortemente correlacionadas à mortalidade neonatal e pós-neonatal.²² Avaliando as causas dos óbitos infantis, observaram que grande parte, decorriam da carência nutricional materna durante a gestação e lactação, fazendo com que as crianças tivessem baixo peso e mais óbitos acontecessem. Essas observações levaram à hipótese de que crianças nascidas de baixo peso estariam mais propensas a apresentar alterações biológicas que levariam ao risco de doença na vida adulta.²²

Barker et al. deram prosseguimento aos estudos epidemiológicos que evidenciavam associação entre eventos acontecidos no início da vida com consequências à saúde na vida adulta. Estudos realizados em homens nascidos em Sheffield e Hertfordshire mostraram uma correlação inversa entre pressão arterial sistólica versus peso ao nascimento e entre morte por doença isquêmica cardíaca na fase adulta versus crianças com baixo peso ao nascer. A associação foi independente da idade gestacional, e, portanto, consideraram ser atribuídas à redução do crescimento fetal.²³

Em um estudo subsequente, também em Hertfordshire, na Inglaterra, buscou-se avaliar a hipótese de que influências ambientais, que prejudicam o crescimento no início da vida, pudessem ser fator de risco para doença cardíaca isquêmica no adulto. Assim, estudaram-se homens nascido entre 1911-1930, com pesos de infância registrados e que tivessem sido amamentados. Observaram que aqueles nascidos com menor peso e aqueles que tinham baixo peso para idade em um ano tiveram também as mais altas

taxas de mortalidade por cardiopatia isquêmica.²⁴ Concluíram que os processos ligados ao crescimento pré-natal ou pós-natal precoce influenciavam o risco de doença cardíaca no futuro.²⁴ Também realizaram o estudo em mulheres, que demonstrou que as relações entre doença cardiovascular e peso ao nascer são semelhantes em homens e mulheres.²⁵ Outros estudos também constataram que o peso ao nascer e o risco de doença cardiovascular também estava inversamente associado à doença cardíaca coronariana como também para acidente vascular cerebral, ajustado para nível socioeconômico na infância ou para estilo de vida no adulto.²⁶⁻²⁸

Assim sendo, a hipótese de Barker ("Fetal Origins Hypothesis") de que o crescimento fetal e infantil precário seria seguido por um alto risco de doença cardíaca isquêmica no adulto, deu origem à hipótese FOAD - "Origens Fetais das Doenças do Adulto" de que a desnutrição durante a gestação mudaria e reprogramaria permanentemente a estrutura, a função e o metabolismo do corpo de uma forma que aumentasse os riscos de doenças coronarianas na vida adulta.²⁵

A teoria foi muito questionada e a literatura dispões de muitos estudos que procuram a explicação causa-efeito. A ideia de que a nutrição em janelas críticas no início da vida poderia influenciar ou "programar" o desenvolvimento a longo prazo modificou a visão de associação saúde-doença. A "hipótese do genótipo poupador" lançada nos anos de 1960, por Neel²⁹, propondo seleção pelos aspectos genéticos, já não seria mais capaz de explicar isoladamente os achados, pois as evidências demonstravam que efeitos genéticos isolados sem ação do meio ambiente não explicavam exclusivamente as relações encontradas. Surgiu, então, a "hipótese do fenótipo poupador" (*thrifty pnehotype hypothesis*), que trouxe o conceito de que a adaptação fetal ao ambiente intrauterino adverso acontece a fim de que seja garantida sua sobrevivência, gerando consequências metabólicas e funcionais persistentes posteriormente.^{30,31} Porém, ainda assim, não se havia chegado a uma teoria que explicasse com mais consistência os fenômenos encontrados.

Ao final da década de 1980 e início da década de 1990, houve uma ampliação dos estudos experimentais, mudança da visão centralizada do

aspecto genético do desenvolvimento das doenças e continuaram as investigações dos mecanismos biológicos subjacentes às constatações estudadas. As observações de David Barker desencadearam um renascimento na fisiologia fetal integrativa, numa época em que a visão genética do programa de desenvolvimento e as prováveis origens da doença crônica, como sendo uma combinação de predisposição genética e estilo de vida adulto insalubre, estavam se tornando predominantes.¹⁴

Diversos estudos epidemiológicos em todo mundo surgiram demostrando as associações entre condições pré-natais e pós-natais sendo preditoras de doenças na vida adulta. Estudos reiteraram a relação entre peso ao nascer, e aumento de doença coronariana e acidente vascular cerebral.²⁸ Outros passaram a demonstrar correlação entre o padrão de crescimento no princípio da vida intrauterina e pós-natal, e risco de hipertensão, obesidade, resistência insulínica e diabetes do tipo 2 na vida adulta.²⁶⁻²⁸

A primeira reunião internacional dos pesquisadores envolvidos nas "Origens Fetais das Doenças do Adulto" (FOAD), que depois avança para teoria "Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença" - DOHaD, foi realizada em Mumbai, na Índia, em fevereiro de 2001. Vieram à tona as implicações do conceito DOHaD para as DCNT e a preocupação em nível de saúde pública internacional com a saúde e nutrição de gestantes e crianças nos seus primeiros mil dias de vida, programa lançado pela Organização das Nações Unidas em 2010. A abordagem da visão preventiva de DCNT foi lançada como princípio fundamental de cuidados à saúde iniciando com a saúde materna, desde a preconcepção, cuidados pré-natais e pós-natais, nutrição materna, nutrição infantil, na promoção de uma vida saudável. E continuaram-se, ainda com mais intensidade, os estudos da área.

Para avaliar a importância dos processos de desenvolvimento na gênese da doença crônica, foram continuados os estudos para analisar o impacto do crescimento fetal, nascimento e durante a infância. Em um estudo realizado em uma coorte longitudinal de 13.517 homens e mulheres, encontrou-se que o tamanho corporal pequeno ao nascimento e durante a infância, seguido de ganho acelerado de peso, tem grande efeito sobre a incidência de doença

coronariana, diabetes tipo 2 e hipertensão³², demonstrando a possibilidade de um crescimento compensatório associada ao fenômeno biológico da plasticidade do desenvolvimento.³²

A visão que se tem diante dessa realidade é que a maioria das doenças crônicas mais comuns do adulto e que mais pressionam o sistema de saúde tem sua origem na fase gestacional e pediátrica, e, não obstante o problema seja identificado nas fases tardias da vida, ele tem fincado suas origens no período intraútero e nos primeiros anos da vida do indivíduo.¹⁰

McEniry, em 2013¹¹, realizou uma revisão sistemática de 1.141 estudos empíricos para identificar pesquisas populacionais e comunitárias, principalmente em países de baixa e média renda (China, Costa Rica, México, Porto Rico, Brasil, dentre outros), que analisassem as associações entre condições de vida pré-natal e na infância, e a saúde do adulto. A revisão demonstrou fortes associações entre: exposição adversa intraútero/infância precoce e doença cardíaca e diabetes em adultos; má nutrição na infância e diabetes; saúde infantil precária e doenças crônicas na ciada adulta; baixo nível socioeconômico na infância e mortalidade no adulto, dentre outros. Em vários casos, a associação se manteve forte mesmo depois de controlar os fatores socioeconômicos e o estilo de vida do adulto. Esses estudos reforçam, em certa medida, a importância do ambiente no início da vida refletindo na saúde em idades avançadas, embora os fenômenos biológicos subjacentes ainda sejam mal compreendidos.

A ideia é que a influência da exposição ambiental adversa, nutrição materna inadequada, níveis de estresse intraútero e pós-natal imediato seriam capazes de reprogramar o fenótipo, levando à possibilidade de gerar doenças no futuro do indivíduo na idade adulta. Essa nova programação neuro-endócrino-metabólica vem das influências ambientais transitórias sobre a regulação genética causando um efeito de desregulação do genoma, de forma duradoura, mas que não envolve uma mudança na sequência do DNA. 33-36

Os mecanismos mais amplamente aceitos subjacentes a essas relações são os da programação fetal por estímulos nutricionais, exposição a tóxicos, excesso de exposição a glicocorticoides fetais, dentre outros.^{33,34} Sugere-se que o feto faça adaptações fisiológicas em resposta a mudanças em seu ambiente para se preparar para a vida pós-natal. Estas alterações podem incluir a modificação epigenética da expressão gênica e não são claros neste momento se algum desses efeitos pode ser revertido após o nascimento.^{33,34}

A Epigenética refere-se a essas alterações na função do gene que não alteram sua estrutura subjacente, mas que podem ter expressividades diferentes. Exposições ambientais que ocorrem ao longo da vida do indivíduo, desde intraútero até a velhice podem afetar a forma com que os genes funcionam, sem alterar a sequência do genoma.³⁷ As variações fenotípicas são consideradas antecipatórias de condições posteriores e são denominadas "resposta adaptativa preditiva", com a expectativa de um benefício futuro (aptidão).^{36,38}

Os padrões epigenéticos são passíveis de modificações pela influência do meio ambiente, gerando mudanças fenotípicas permanentes que podem ser transmitidas inclusive aos descendentes. Os mecanismos de adaptação são desenvolvidos pelo feto em formação, que, frente a um ambiente inóspito, promove alterações epigenéticas essenciais para sua sobrevivência naquele período, com mudanças na fisiologia sanguínea, crescimento muscular, desenvolvimento de órgãos como rins, fígado, pâncreas. S5,36

Assim, ocorrem modificações no metabolismo fetal, que altera organismo no sentido de adaptá-lo a um menor aporte calórico-proteico ou nível de estresse mais elevado e isso, consequentemente, compromete o desenvolvimento de vários órgãos^{35,36,39}, gerando o desenvolvimento de uma estrutura somática permanente ou o estabelecimento de um sistema fisiológico por um estímulo ou insulto precoce operando em um período sensível, resultando em consequências de longo prazo para a função metabólica.^{36,39,40} Após o nascimento, reestabelecida a nutrição normal extraútero e em um ambiente menos estressor, aquela nova programação metabólica leva o indivíduo à incapacidade de adaptação às novas ofertas nutricionais. Isso faz com que o ganho de peso seja mais acelerado; a função

de órgãos como pâncreas e fígado seja insuficiente, e isso predispõe obesidade, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemias, apresentando maior risco de DCV. 36,39-41

A epigenética afeta a forma como os genes se expressam e se são ligados e desligados de forma reversível. 37,38 Esses mecanismos regulam sua expressão, tornando possível o funcionamento de forma diferente em tecidos diferentes, assim, permitindo uma forma mais "flexível" de cada indivíduo responder ao meio ambiente. A plasticidade de desenvolvimento, por meio do qual fenótipos alternativos são gerados a partir de um genótipo específico, ajustando o programa de desenvolvimento em resposta a sinais ambientais persistentes. 34,37,38,42 Então, ele permite que o organismo responda ao ambiente circundante, especialmente durante o desenvolvimento precoce, quando as células estão se diferenciando e tecidos estão se desenvolvendo.

A plasticidade fenotípica é a capacidade de um único genótipo produzir mais de uma forma alternativa de morfologia, estado fisiológico e/ou comportamento em resposta a condições ambientais. Essa plasticidade é baseada em modificações de vias moleculares levando ao controle da expressão gênica e à indução de fenótipos específicos, mas sem a modificação da sequência e estrutura do DNA. Ala O conjunto de modificações epigenéticas, denominado epigenoma, é característico ao tipo celular e é formado por reações como: metilação do DNA, modificação covalente de histonas e modificações do RNA mensageiro (RNAm), dentre outras que ainda estão em estudo.

Algumas modificações epigenéticas podem ser passadas de uma geração de células para a próxima. Um disruptor endócrino, por exemplo, que modifica o epigenoma de uma célula somática, pode promover a doença no indivíduo exposto, mas não ser transmitido para a próxima geração. 36,41,45,46 No caso de um tóxico modificar o epigenoma da linha germinal permanentemente, então a doença promovida pode ser transmitida de forma transgeracional. 36,41,45,46

Os processos epigenéticos que estão envolvidos nesses efeitos são direcionados a regiões de genes específicos em tecidos específicos. Tal

controle fino da expressão gênica sugere que os mecanismos possam estar relacionados a uma evolução adaptativa, em vez de representarem simplesmente efeitos extremos à perturbação do ambiente, induzindo uma mudança fenotípica nas gerações para além da gravidez imediata. 36,41,45,46

Em muitos casos, eles podem não ser aparentes durante um período latente, que pode durar de meses a anos ou décadas para se manifestarem. Assim, cada indivíduo tem um genoma, mas manterá múltiplos epigenomas. A capacidade de responder às condições ambientais pode ser evolutivamente vantajosa, permitindo o ajuste fino da expressão gênica por meio da epigenética. 36,41,45,46

Essa relação é a base do fenômeno DOHaD, e a inevitável associação entre as respostas adaptativas imediatas e preditivas melhor modeliza as relações originais saúde-doença. No entanto, algumas pesquisas indicam também que alterações epigenéticas pós-natal e, na primeira infância, com exposições ao desequilíbrio nutricional e a substâncias químicas do meio ambiente, podem desempenhar um papel importante também no aparecimento das DCV na idade adulta. Existe um consenso crescente de que esta associação é mais ampla do que a de um crescimento precoce alterado. De fato, as relações entre o estado materno e alterações fenotípicas posteriores de relevância fisiopatológica podem ser independentes do peso ao nascer. 37,38,47-49

Dessa forma, há muito a ser estudado para entender melhor os mecanismos causais das restrições de crescimento precoce à saúde de adultos. Ao mesmo tempo em que alguns dados justificam claramente que a privação nutricional no útero transmite alterações epigenéticas que causam perfis lipídicos aterogênicos, as pesquisas disponíveis ainda são ambíguas. Os cientistas que estudam DOHAD ainda estão longe de um consenso real quanto aos mecanismos precisos que explicam a relação entre o crescimento intraútero e as doenças crônicas.⁵⁰⁻⁵⁴

Revisões avaliando vários estudos com associações empíricas entre baixo peso ao nascer e obesidade tardia revelaram que a evidência é inconclusiva na maioria dos estudos publicados.⁵⁵ Alguns estudos não

encontraram associações entre marcadores perinatais e riscos futuros, apresentando resultados inconsistentes com a hipótese original de Barker. 47,50-63 Outros estudos demonstraram que a epidemia de obesidade, resultando em mais mulheres obesas, antes e durante a gravidez, poderia gerar descendentes com peso de nascimento mais altos e mais gordura corporal, e realizar um aumento do risco de obesidade mais tarde na vida. 64

Aspectos vinculados à exposição precoce a ambientes adversos são peças-chave para a explicação dos acontecimentos futuros, porém, embora mais 30 anos já tenham se passado desde o início das primeiras publicações, muitas questões ainda precisam ser respondidas. Atualmente, umas das maiores importâncias na clínica pediátrica é reconhecer qual a importância real do ambiente na susceptibilidade às doenças crônicas futuras.

Embora a conexão entre as primeiras experiências e as exposições e o desenvolvimento da doença crônica do adulto esteja se tornando mais bem compreendida, a eficácia e a adequação de diferentes tipos de intervenção precoce estão apenas começando a ser esclarecidas. No entanto, é cada vez mais evidente que as intervenções que têm o potencial de prevenir doenças crônicas, bem como, aumentar a saúde dos adultos, podem precisar começar cedo na vida, de modo que a abordagem dos fatores de risco e proteção na infância e adolescência podem influenciar o indivíduo em sua trajetória de saúde ao longo da vida.¹⁰

Cada vez mais, se aponta para o papel relevante do pediatra para reconhecer, influenciar e redirecionar essas trajetórias de saúde em desenvolvimento, reforçando comportamentos positivos, fornecendo apoio psicossocial, respondendo a fatores de risco e alertas com intervenções, e desempenhando um papel ativo na prevenção de doenças que poderiam se revelar debilitantes ou letais na vida adulta.¹⁰

2.2 O pediatra e a doença cardiovascular no adulto

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma importante causa de mortalidade em todo mundo, se alastrando tanto por países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. É a principal causa de morte e incapacidade no Brasil, determinando um impacto social, econômico e médico de grandes proporções. 1.2,65

Como relatado anteriormente, existem evidências científicas associando o estado de nutrição ao nascer a um conjunto de patologias expressando-se ao longo da vida, em idades variáveis, como é o caso da obesidade, da hipertensão, de dislipidemias e da diabetes de tipo 2 (DM2). 66-69 Embora se tenham registado evoluções importantes no conhecimento dos mecanismos etiopatogênicos que explicam tanto a programação fetal de doenças do adulto quanto a origem pediátrica da patologia aterosclerótica, não existe um consenso o sobre o tema, havendo ainda muitos mecanismos fisiopatológicos por esclarecer. 70

Então, muitos estudos epidemiológicos sugerem a existência de uma associação entre fatores maternos, pré-natais e pós-natais imediatos à DCV. Todavia, o desenvolvimento das DCV está correlacionado também a vários fatores de risco desde os primeiros anos de vida, com expressão na vida adulta. Dentre os principais, têm-se história familiar, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, resistência insulínica, sedentarismo, erro alimentar, estresse emocional e desigualdades socioeconômicas.⁷¹⁻⁷⁶ A compreensão de que existe uma complexa rede de fatores de risco cardiovasculares interrelacionados faz com que seja cada vez mais necessário aprofundar o conhecimento e as ações necessárias para contenção dos riscos.

O pediatra pode desempenhar importantes funções na abordagem dos antecedentes causadores das DCV futuras. Em sua função como clínico, pode reconhecer, desde cedo, os riscos que comprometem a saúde futura da criança, intervindo para redução de fatores correlacionados à DCV, que, geralmente, são multifatoriais e não estão isolados.^{71,76,77} Eles, geralmente, tendem a se agregar, e, constantemente, são vistos em associação,

aumentando a probabilidade de eventos cardiovasculares.⁷⁷ O reconhecimento da ocorrência de lesões vasculares muito precoces sublinha a necessidade de uma intervenção preventiva logo desde a vida fetal e primeira infância.

É importante que os pediatras estejam conscientes e reconheçam os riscos passíveis de intervenção. Os pediatras em geral terão de adquirir os conhecimentos e as habilidades para se sentirem confortáveis com a prescrição de novos medicamentos para a faixa etária pediátrica que antes só eram usados em adultos. Embora há alguns anos existam diretrizes clínicas pediátricas com recomendações de triagem para algumas patologias, como hipertensão, dislipidemia, DM2; essas triagens ainda não são práticas comum em Pediatria em geral.¹⁰

À medida que a população de crianças e jovens com fatores de risco para síndrome metabólica – hipertensão, dislipidemia e DM2 – aumenta como resultado da epidemia de obesidade, a rotina pediátrica terá que identificar, diagnosticar e tratar essas condições nos cuidados primários. Programas de educação médica contínua terão que fornecer conhecimento e treinamento clínico no manejo dessas condições, e os pediatras devem estar confortáveis tratando crianças e jovens com múltiplas doenças cardiovasculares. 10,78

2.3 Obesidade infantil

Em todo o mundo, o excesso de peso e a obesidade mais do que duplicou desde a década de 1980. Em 2014, em todo mundo, mais de 1,9 bilhão de adultos, com 18 anos ou mais, estavam acima do peso e, destes, mais de 600 milhões eram obesos. Cerca de 42 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade estavam acima do peso ou obesos em 2013.⁷⁹⁻⁸¹ Atualmente, mais de um terço das crianças de 5 a 9 anos; um quinto dos adolescentes e mais da metade dos adultos em todo o mundo está com excesso de peso.⁷⁹⁻⁸² No Brasil, a faixa etária entre 5 e 9 anos, somando-se sobrepeso e obesidade, chegou a 34,8%.⁸³

A maior parte da população mundial vive em países em que o excesso de peso e a obesidade mata mais pessoas do que o baixo peso. É a doença nutricional pediátrica com maior prevalência em nível mundial, atingindo países desenvolvidos e em desenvolvimento.^{80,81}

A obesidade está se tornando a doença mais importante do mundo moderno, tanto por sua prevalência aumentar progressivamente a cada ano, tornando-se uma epidemia mundial, quanto pelo fato de impactar diretamente na saúde do indivíduo em geral. As complicações metabólicas da obesidade infantil são cada vez mais presentes e, mesmo silenciosas, aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares na fase adulta.⁸⁴

Na infância e na adolescência, o excesso de peso corporal e a obesidade têm sido amplamente caracterizados como um dos principais fatores de risco para DCV. 85-87 As complicações e os problemas associados à obesidade iniciada na infância são agravadas pelo tempo em que essa criança estará exposta, geralmente desde idade precoce. O excesso de peso na adolescência possui clara associação com o excesso de peso quando adulto, e também com o surgimento de DCV. 86,88-90 De fato, a obesidade é um fator de risco independente para DCV. 86

O uso de serviços de saúde e os custos médicos associados à obesidade e a doenças relacionadas aumentam continuamente. A obesidade está associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade, bem como, à redução da esperança de vida. Assim, o excesso de peso e a obesidade representam um grande fardo econômico para o sistema de saúde brasileiro e para a sociedade. 91

Há, ainda, as mudanças profundas ocorridas nos hábitos de vida da população em geral, no que se refere a uma alimentação excessiva em gordura saturada, bebidas hipercalóricas e vida sedentária, incrementaram ainda mais os índices de sobrepeso e obesidade, e suas consequentes comorbidades, ou seja, as doenças cardiovasculares isquêmicas e o DM2.89,90

Com o aumento da obesidade infantil, também aumentam os agravos e riscos de doenças associadas à obesidade, como dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, doenças coronarianas, diabetes, alguns tipos de cânceres,

dentre outras. ^{86,92-94} Além de um perfil metabólico alterado, uma variedade de adaptações/alterações na estrutura cardíaca e função metabólica ocorrem no indivíduo à medida que o tecido adiposo se acumula em quantidades excessivas, mesmo na ausência de outras comorbidades. ^{94,95}

O mecanismo de desenvolvimento da obesidade não é totalmente compreendido, sendo uma desordem com múltiplas causas. ⁹⁶ Trata-se de um distúrbio metabólico energético que resulta em um acúmulo excessivo de gorduras corporais. ^{97,98} O metabolismo energético é controlado por interações neuroendócrinas complexas, que influenciam a ingestão alimentar e o gasto energético. ^{99,100}

A insulina e a leptina têm papel de destaque na informação ao Sistema Nervoso Central do grau de adiposidade do organismo. 100-105 São secretadas em proporção ao conteúdo de gordura corporal e agem no hipotálamo ativando vias efetoras catabólicas, resultando em efeito anorexígeno. Observa-se uma correlação fortemente positiva entre os níveis circulantes de leptina e a quantidade de gordura corpórea, indicando a secreção de leptina ser um reflexo de hipertrofia gordurosa. 103-105

A leptina, produzida quase exclusivamente pelo tecido adiposo, é o principal hormônio neste mecanismo. É responsável pelo controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo, promovendo a redução do apetite e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina, e o metabolismo da glicose e de gorduras. 103,104,106,107 A expressão da leptina é controlada pela insulina, glicocorticoides e outras substâncias que têm efeito estimulador nas concentrações circulantes. A insulina estimula a secreção de leptina, possível existência de uma regulação retrógrada negativa entre a insulina e a leptina. 103,104,106,107

As baixas concentrações plasmáticas de leptina e insulina, encontradas durante o jejum e a perda de peso, promovem o aumento da ingestão alimentar e diminuem o gasto energético estimulando a síntese do neuropeptídio Y, inibindo a ativação simpática e outras vias catabólicas. 99,100,106,107 Já o contrário, seus níveis elevados atuam inibindo as vias efetoras anabólicas, principalmente por meio do Neuropeptídio Y, com

ação orexígena. Assim, altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto que baixos níveis induzem hiperfagia. 99,100,106,107

No entanto, indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles encontrados em sujeitos magros. 105,108 A hiperleptinemia, encontrada em pessoas obesas, é atribuída a um fenômeno denominado resistência à leptina. 105,108 Evidências sugerem que a resistência à leptina central provoca obesidade e que a resistência à leptina induzida pela obesidade lesa numerosos tecidos periféricos, incluindo fígado, pâncreas, vasos e miocárdio. 105,108 Esta lesão, mediada por agentes metabólicos e inflamatórios, resulta tanto da resistência à ação da leptina em tecidos seletivos quanto do excesso de ação da leptina a partir da hiperleptinemia associada à adiposidade. Neste sentido, o termo resistência à leptina engloba um fenômeno fisiopatológico complexo. 108,109 Esses contrastes indicam que os mecanismos que controlam o metabolismo e o peso corporal em humanos são mais complexos do que se imagina, envolvendo, ainda, outras substâncias secretadas que atuam nessa complexa rede neuronutroendocrinometabólica. 104,105,108-110

Além do fator neuroendocrinológico, a obesidade está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau. 109,111 O tecido adiposo é caracterizado por infiltração de macrófagos e esses macrófagos são importante fonte de inflamação neste tecido. 109,111 Essas condições estão associadas a uma resposta inflamatória crônica caracterizada por produção anormal de citocinas, aumento de reagentes de fase aguda e ativação de vias de sinalização inflamatória. 109,111 Essa associação está ligada à própria obesidade e, também, a doenças intimamente ligadas, como a resistência à insulina, DM2 e doença cardiovascular. 109,111,112 Uma característica interessante da resposta inflamatória que surge na presença de obesidade é que parece ser desencadeada predominantemente pelo tecido adiposo, embora outros sítios metabolicamente críticos também possam estar envolvidos durante o curso da doença, mas os mecanismos moleculares subjacentes permanecem como questões ainda não respondidas. 97,109,111,112

Em face do aumento da frequência de sobrepeso e da obesidade entre as crianças e adolescentes, faz-se necessário o diagnóstico nutricional pelo pediatra em suas avaliações de rotina.

As medidas antropométricas constituem o principal instrumento mais amplamente usado para diagnóstico nutricional na infância tanto na área clínica quanto na saúde pública e pesquisas. A técnica antropométrica é a que tem sido mais usada em todo mundo, por ser a mais barata e apresentar boa fidedignidade. Esta técnica faz uso de medidas lineares, de massa, de diâmetros, de perímetros e de dobras cutâneas. Estas medidas, sozinhas ou combinadas, são usadas para se obter índices, tais como o IMC ou o percentual de gordura corporal. 113,114

Embora a definição de obesidade e sobrepeso tenha mudado ao longo do tempo, pode ser definida como um excesso de gordura corporal. A obesidade tem sido diagnosticada principalmente por meio de avaliações de medidas de peso e altura, calculando-se o Índice de Massa Corporal (IMC), que apresenta boa correlação com a quantidade de gordura corporal na criança. O valor encontrado deve ser analisado em um referencial de curvas padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS), baseado em percentis ou Z-score. Embora o uso do IMC seja amplamente utilizado como medida padrão para a obesidade, nem sempre reflete a adiposidade central e não pode diferenciar as contribuições entre músculo, osso e gordura. 117-119

As medidas das dobras cutâneas têm sido utilizadas para estimar a gordura corporal nos indivíduos, delineando melhor a composição corporal e auxiliando no diagnóstico de obesidade. As localizações mais mensuradas em crianças são as pregas tricipitais e subescapular, e devem ser comparadas com valores de referência como os da OMS.

A circunferência abdominal (CA) é um parâmetro importante a ser avaliado no obeso, pois mede indiretamente a gordura intra-abdominal, refletindo a adiposidade central. Esta está correlacionada a maior risco de complicações e comorbidades associadas à obesidade como hipertensão, resistência insulínica e diabetes. 115,117-120

Há, ainda, outras técnicas de avaliação da gordura corporal, como a absortometria radiológica de dupla energia (DEXA), a bioimpedância elétrica (BIA), dentre outras¹¹³, cada uma com suas vantagens e desvantagens. O mais importante é eleger o método que melhor detecte o problema, levando em consideração os custos, o nível de treinamento dos avaliadores, o tempo de execução, a receptividade da população e os possíveis riscos à saúde que o método possa acarretar.¹¹³

As repercussões da obesidade são preocupantes, principalmente na infância. Muitas condições comórbidas, como distúrbios metabólicos, cardiovasculares, ortopédicos, neurológicos, dermatológicos, endocrinológicos, hepáticos, respiratórios e renais, também são observadas em associação com obesidade infantil. Além de afetar profundamente a saúde física das crianças, pode afetar o bem-estar social, emocional e a autoestima, associado a um fraco desempenho acadêmico e a uma menor qualidade de vida da criança. Um problema social sério pelas condições psicossociais, pelos distúrbios da imagem corporal, e pelo isolamento social das crianças e suas famílias. 87,96,98

2.4 Dislipidemia na infância

A dislipidemia é um desequilíbrio patológico nos níveis de lipídeos ou de lipoproteínas sanguíneos que podem ser causados por fatores genéticos ou ambientais, sendo de causa primária ou secundária. 121,122 Geralmente, as causas primárias são decorrentes de alterações genéticas do metabolismo lipídico, mas que sofrem também influência do meio ambiente, como consumo alimentar rico em gorduras. As causas secundárias de dislipidemias, geralmente, são decorrentes de hábitos de vida inadequados, doenças associadas, uso de medicamentos, dentre outros, mas, principalmente, secundária à obesidade infantil. 121-123 A epidemia da obesidade infantil fez com que esse distúrbio se tornasse mais prevalente, aumentando a população

de risco para as DCV, com aparecimento de hipertensão arterial, resistência insulínica, síndrome metabólica e dislipidemia ainda na infância.¹²²

Prevalências preocupantes de dislipidemia têm sido observadas na população pediátrica. 53,76,84,124-128 Os números da dislipidemia nas crianças e nos adolescentes são bem variados nos diversos estados brasileiros, não havendo, ainda, uma prevalência nacional para esse agravo. 129 Chega a variar de 3% a 64%, com um aumento progressivo das taxas ao longo dos anos. 127-130

A dislipidemia é um fator de risco importante para DCV, já bem reconhecido, e estudos têm demonstrado que as crianças com níveis elevados de colesterol continuam a ter colesterol elevado na idade adulta. Mais importante, o tratamento da dislipidemia infantil pode ajudar a prevenir ou reduzir o risco de DCV adulta e reduzir a carga aterosclerótica mais tarde na vida. Pela significância da associação do colesterol com o excesso de peso, o controle deste fator na infância deve ser tomado como prioridade nos programas de prevenção primordial com o objetivo de reduzir a incidência das doenças relacionadas à aterosclerose na idade adulta. 127-130

O fenótipo dislipidêmico, comumente associado à obesidade, caracteriza-se pelo aumento dos triglicerídeos, diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e mudança das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) para um nível pró-aterogênico.¹³³

O colesterol e os triglicerídeos são transportados por meio de lipoproteínas no organismo na forma de quilomicrons, pelo fato de serem não hidrossolúveis. São reduzidos a ácidos graxos livres pela ação da lipase lipoproteica, que liberados e ligados à albumina, são depositados no tecido adiposo para armazenamento como triglicerídeos ou no tecido muscular para betaoxidação. São fontes de energia, moléculas estruturais das células e também metabolizadas via hepática por meio dos ácidos graxos. A lipase lipoproteica é o regulador mais importante no metabolismo das gorduras, e sua síntese e função estão sob controle da insulina.

As alterações lipídicas parecem estar intimamente associadas à resistência insulínica (RI). A presença de RI mostrou preceder o início da

dislipidemia na maioria dos indivíduos obesos. 133 No estado de RI, uma eficiência reduzida da insulina para inibir a produção de glicose hepática e estimular o uso da glicose pelo músculo esquelético, principalmente, gera uma hiperinsulinemia compensatória. 122,133 A diminuição da ação da insulina também sobre a lípase lipoproteína promove liberação de ácidos graxos livres e glicerol, que propicia maior produção hepática de triglicerídeos e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL colesterol). 133 A ação atenuada da lípase lipoproteica faz com que seja aumentada a secreção de VLDL, de LDL e de triglicerídeos, e, ainda, haja a redução do HDL. 133 As partículas menores e mais densas do LDL têm mais acesso à íntima arterial e são mais suscetíveis à oxidação constituindo um perfil bastante aterogênico. Associada ainda há a atividade inflamatória ligada ao tecido adiposo, predispondo à formação de estrias e placas ateromatosas. 133

A recomendação para triagem de dislipidemias na infância com a dosagem sérica de triglicerídeos, colesterol e suas frações ainda é muito controversa. A triagem universal pode ser realizada em todas as crianças a partir dos 2 anos de idade, mas evidências ainda são insuficientes para avaliar o equilíbrio de benefícios e danos do rastreio de distúrbios lipídicos em crianças e adolescentes com menos de 20 anos. 122,137

O Painel de Especialistas recomenda a triagem universal do colesterol não HDL sem jejum em crianças de 9 a 11 anos de idade (antes do início da puberdade) e, novamente, em indivíduos de 17 a 21 anos. O rastreamento direcionado deve ocorrer em crianças de 2 a 8 anos de idade e em adolescentes de 12 a 16 anos com dois perfis de lipídios em jejum (entre 2 semanas e 3 meses de intervalo, com média de resultados) para os fatores de risco listados.¹³¹

As V Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemia recomendam o rastreamento seletivo do perfil lipídico em crianças de 2 a 19 anos¹³⁸, que foram baseados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência.¹³⁹

Segundo a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, a análise do perfil lipídico deve ser feita em crianças de 2 a 10

anos que: (1) tenham pais ou avós com história de aterosclerose prematura; (2) tenham pais e/ou parentes de primeiro grau com hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia; (3) apresentem outros fatores de risco, como hipertensão arterial, obesidade, diabetes melittus, tabagismo ou dieta rica em gorduras; (4) apresentarem acometimentos por outras doenças como hipotireoidismo, síndrome nefrótica, lúpus eritematoso sistêmico, imunodeficiências, infecção pelo HIV, dentre outras; (5) utilizem medicamentos hiperlipemiantes ou sejam portadoras de doenças que cursam com dislipidemia; (6) possuam manifestações clínicas de dislipidemias (xantomas, xantelasmas, arco corneal, dores abdominais recorrentes, pancreatites) na criança ou no adolescente. 138,139

Toda criança, a partir de 10 anos de idade, deve ter uma determinação do CT por meio de exame em sangue capilar da polpa digital. As crianças que apresentarem CT ≥ 150 mg/dL e < 170 mg/dL deverão ter seus pais orientados em relação a medidas de mudança de estilo de vida, devendo ter este exame repetido anualmente; as crianças com CT ≥ 170 mg/dL deverão ser submetidas à análise completa de lípides, após jejum de 12 horas.¹³⁹

É importante diagnosticar corretamente a criança com dislipidemia, de forma que, precocemente, já sejam iniciadas modificações no estilo de vida para melhores resultados em relação à redução das taxas de DCV na vida adulta. 138,139

2.5 Hipertensão arterial pediátrica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma síndrome clínica multifatorial complexa, podendo estar associada a diversas alterações fisiopatológicas, a depender de sua etiologia. É um dos fatores de risco mais importantes para desenvolvimento das DCV. HAS na infância, antes apenas alertada quando preexistiam fatores de risco e fatores familiares, mais avaliadas no adulto, hoje também já se apresenta como fator de risco para DCV de aparecimento na infância. 72,140,142

Embora anteriormente afetasse apenas 1% de todas as crianças, a HAS pediátrica está em ascensão, atingindo nos últimos anos quase 8% de todas as crianças. Na maioria dos casos, é o resultado final da interação entre fatores genéticos, ambientais e demográficos, e é subdiagnosticada na Pediatria. 143

No Brasil, não há dados referentes à prevalência nacional desse agravo na infância e na adolescência. Contudo, estudos pontuais em diversas regiões do país têm mostrado prevalências de HAS oscilando de 2,5% a 44,7%.^{71,144-148}

Uma possível explicação para esse aumento marcante na prevalência ao longo das últimas décadas é o aumento simultâneo na obesidade pediátrica, chegando a 30% de hipertensão nas crianças obesas. 10,53,149 O excesso de peso, avaliado pelo IMC, é um importante preditor da HAS em crianças. O risco de HAS pode aumentar mais que o dobro a cada unidade aumentada de escore-z de IMC. 120 A forte associação de hipertensão arterial com obesidade e o acentuado aumento da prevalência de obesidade infantil indicam que tanto a hipertensão como a pré-hipertensão estão se tornando um importante problema de saúde nos jovens. 10,53,149

Claramente, a hipertensão associada à obesidade tornou-se um importante problema de saúde pediátrica e prevê um aumento esperado na doença cardiovascular no futuro. 140 Este aumento significativo torna muito mais provável encontrar crianças hipertensas, aumentando a necessidade de reconhecimento adequado, avaliação e tratamento no contexto dos cuidados primários. 142 Lembrando-se sempre de investigar, quando necessário, as causas secundárias, quando consequente de enfermidades, principalmente renovasculares, endocrinológicas ou cardiológicas. 150

Crianças com níveis pressóricos elevados desde cedo preveem HAS do adulto e contribuem para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Estudos de coorte mostram que até 59% das crianças hipertensas durante a infância continuaram hipertensas na idade adulta. A identificação precoce da hipertensão na infância e a intervenção adequada têm potencial de causar grande impacto contra desfechos futuros adversos.

A fisiopatologia da hipertensão relacionada à obesidade é complexa, e múltiplos mecanismos potenciais podem contribuir para o desenvolvimento de pressão arterial mais elevada em crianças obesas. Estes incluem hiperinsulinemia, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulação do sistema nervoso simpático, anormalidades em adipocinas, como a leptina, efeitos diretos da gordura perinefrítica no parênquima renal e citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo atuando no nível de disfunção endotelial vascular.^{140,151}

A HAS pediátrica é definida como a elevação da pressão arterial (PA) sistólica ou diastólica igual ou superior ao percentil 95 da PA para a idade, sexo e percentil de altura da criança. A avaliação envolve história patológica pregressa, exame físico e, quando necessário, exames laboratoriais e estudos especializados. 10,152 Atualmente, se considera obrigatória a medida da PA a partir dos três anos de idade. Crianças com mais de 3 anos que são vistas em ambientes de cuidados médicos devem ter sua PA medida, pelo menos, uma vez ao ano, durante cada episódio de cuidados de saúde. 10,152

As crianças menores de 3 anos também devem ter sua PA medida em cada visita se tiverem uma comorbidade que as coloque em risco aumentado. Qualquer criança com uma medida de PA igual ou superior ao percentil 90 (ou 120/80 mmHg se este número for > 90° percentil para idade) deve ser remedida na sua visita. Além da medição regular da PA, essas crianças devem ter uma avaliação adicional do fator de risco cardiovascular realizada em encontros de cuidados de saúde. 142,152

Este estadiamento e a presença ou ausência de sintomas ditarão planos para o seguimento futuro. Como em qualquer criança com pressão arterial elevada, a avaliação diagnóstica deve concentrar-se na confirmação da hipertensão, determinar se uma causa subjacente pode ser identificada e se a lesão dos órgãos-alvo hipertensos está presente. A terapia deve começar com modificações no estilo de vida, redução de peso, exercício, e modificações dietéticas, embora, muitas vezes, precisará incluir um ou mais medicamentos anti-hipertensivos quando hipertensão sintomática com evidência de dano de órgão final.¹⁴⁰

2.6 Resistência insulínica e diabetes mellitus

Desde a sua descoberta em 1921, a insulina tem sido considerada uma chave com profundos efeitos sobre o metabolismo de glicose e lipídios, além de exercer vários efeitos biológicos em relação às células endoteliais, plaquetas, leucócitos e a vários outros tecidos, controlando um grande número de processos fisiológicos. 153-156

A resistência insulínica (RI) é uma alteração metabólica complexa das vias de sinalização mediadas pela insulina, com uma múltipla rede de conexões fisiopatológicas envolvendo, portanto, vários órgãos e tecidos. 154-157 A RI caracteriza-se pelo declínio na habilidade da insulina de estimular o uso da glicose pelos músculos e tecido adiposo, e, adicionalmente, suprimir a produção hepática de glicose. Além disso, a RI também interfere no metabolismo de proteínas e lipídios, na função endotelial, no crescimento, no desenvolvimento e na regulação da expressão gênica. 156,157

A RI pode ser fisiológica em algumas fases da vida, como na gestação e puberdade, ou patológica, como DM2 (em mais de 90% dos pacientes), obesidade, hipertensão arterial, síndrome metabólica, alterações do metabolismo da glicose, dislipidemia, síndrome do ovário policístico, esteatohepatite não alcoólica, entre outras condições. Nesses casos, a RI é uma alteração fisiopatológica de base, precedendo (mesmo por vários anos) e/ou contribuindo para o surgimento da respectiva condição patológica. 156,157

A associação entre obesidade e RI é bem estabelecida. A obesidade, especialmente a visceral, é um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento do diabetes. 156,158-160 O possível elo de ligação entre as alterações metabólicas correlacionadas à obesidade (principalmente visceral) e ao estado inflamatório associado parece ser a resistência a insulina. 158.161 A relação entre a resistência insulínica e o processo inflamatório subjacente é bidirecional, sendo assim, tanto a inflamação leva ao prejuízo da sinalização da insulina em tecidos-alvo quanto a insulina, por sua vez, piora o quadro inflamatório. 155,157 A obesidade com a produção de fatores inflamatórios

prejudica a sinalização da insulina, influenciando o metabolismo dos carboidratos e lipídeos.¹⁵⁷

Assim, a resistência insulínica se caracteriza como um estado inflamatório crônico de baixo nível. A hiperinsulinemia e a ação da insulina são propostas como fatores precedentes comuns de hipertensão, baixo colesterol lipoproteico de alta densidade, hipertrigliceridemia, obesidade abdominal e tolerância à glicose alterada, relacionando todas essas anormalidades ao desenvolvimento de doença coronariana. 112,153,157 O estado inflamatório aterosclerose e a resistência à insulina compartilham mecanismos fisiopatológicos similares. 112

O diabete Melito tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico complexo de etiologia heterogênea que envolve fatores de risco ambientais, sociais e comportamentais, sobreposto à suscetibilidade genética individual. É uma doença crônica progressiva, envolvendo a RI e comprometendo a secreção de insulina.¹⁵⁹

A desregulação do eixo inflamatório prevê o desenvolvimento de resistência à insulina e DM2.^{112,159} O espectro de doenças relacionadas com deficiências no metabolismo da glicose e hiperglicemia resulta de defeitos na ação da insulina, secreção ineficaz e/ou depuração da insulina, ou, ainda, uma combinação dessas causas fisiopatológicas.^{156,159,162} Pacientes com risco para DM2, inicialmente, desenvolvem resistência à insulina isoladamente, acompanhada de secreção aumentada de insulina pancreática. Devido à hiperinsulinemia resultante, os níveis de glicose no plasma são mantidos no intervalo normal inicialmente.^{119,153,156,159,162} Contudo, na maioria dos pacientes, a função das células β-pancreáticas diminui com a deterioração da capacidade de secreção de insulina endógena ao longo do tempo. A maior incidência de DM2 diagnosticada na população pediátrica tem sido associada à epidemia de obesidade.

O DM2, no momento do diagnóstico, geralmente, já tem uma significativa quantidade de comorbidades já pesentes. 119,156,162 Com a crescente prevalência de obesidade infantil associada à DM2 em crianças e adolescentes, faz-se necessária a monitorização dos controles glicêmicos

para identificação precoce de alterações antes de sinais de outros componentes de metabólicos e, assim, promover a redução dos eventos cardiovasculares precoces. 119,156,162 Para essa análise, recomenda-se, então, a dosagem da glicemia de jejum, podendo também ser mensurada a dosagem da insulina plasmática de jejum. 139 Ao diagnóstico da DM2, recomenda-se a medida da PA, um perfil lipídico em jejum, uma avaliação da microalbuminúria e um exame ocular dilatado sejam realizados. 156

2.7 Síndrome metabólica: é possível caracterizá-la na infância?

Durante os últimos anos, o termo "síndrome metabólica" tornou-se um dos mais utilizados no campo das ciências médicas. A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo com alto custo socioeconômico e é considerada um problema de saúde crescente entre as crianças e adolescentes. A SM é definida por um conjunto de alterações metabólicas interconectadas que aumentam diretamente o risco de doença cardíaca coronariana, outras formas de doenças cardiovasculares ateroscleróticas e DM2.^{119,163-165}

Os seus principais componentes são a dislipidemia, elevação da pressão arterial e homeostase desregulada da glicose, enquanto obesidade abdominal e/ou resistência à insulina ganharam atenção crescente como as manifestações centrais da síndrome. 119,164-166 Recentemente, outras anomalias como estados pró-inflamatórios crônicos e pró-trombóticos, doença hepática gordurosa não alcoólica e apneia do sono foram observadas relacionadas à síndrome, tornando sua definição ainda mais complexa. 165,166 Além dos muitos componentes e implicações clínicas do SM, ainda não existe um mecanismo patogênico universalmente aceito ou critérios diagnósticos claramente definidos. 119,163-166

Há prevalência da SM em todo o mundo e encontraram valores entre 0,1 e 49,7%, concentrados principalmente nos indivíduos com excesso de peso, sexo masculino e adolescentes. 167-170 No Brasil, estudos de base populacional

mostraram uma prevalência geral de foi de 0 a 11,9%, enquanto os realizados com populações de risco ou com excesso de peso foi de 11,3 a 42,4%.¹⁶⁴

Inicialmente, não houve uma definição internacional e amplamente aceita que descrevesse precisamente o que está incluído na síndrome. Portanto, os vários nomes que lhe foram dados, como "síndrome X" ou "síndrome de resistência à insulina", talvez representassem visões da síndrome de diferentes perspectivas. 163,171,172

Apesar de outros autores terem relatado achados de coexistência de alguns fatores de risco comuns à DCV¹⁶³, a primeira referência para o que se chama agora de síndrome metabólica foi a descrição da síndrome X por Reaven em 1988 após vários anos de pesquisa sobre a resistência à captação de glicose mediada por insulina. Formou, assim, a hipótese de que a resistência à insulina é o fator etiológico comum para o grupo de distúrbios encontrados na SM.¹⁷¹ Sua definição evoluiu à medida que se conhece mais sobre a fisiopatologia da síndrome e suas características clínicas associadas.^{166,173,174}

A SM na infância entrou em destaque paralelamente ao crescimento da obesidade infantil e do DM2 em crianças e jovens, com destaque na importância do diagnóstico como estado de alto risco de progressão para doença cardiovascular futura. A partir da publicação do "Bogalusa Heart Study" evidenciando alterações metabólicas correlacionadas à SM em crianças e adolescentes 175, surgiu um interesse crescente em estudar a SM em crianças, sua prevalência e a utilidade potencial desse diagnóstico para intervenções terapêuticas. 88,176-182

Contudo, ainda é limitada a descrição da SM na literatura pediátrica, principalmente devido, em grande parte, às mudanças fisiológicas normais que ocorrem em crianças e adolescentes com relação ao crescimento e à puberdade. À luz dos desafios da definição de SM em adultos, as complexidades da definição de critérios clínicos para SM pediátricos são ainda mais complicadas por alterações fisiológicas que ocorreram durante o crescimento e desenvolvimento durante a infância e puberdade. Existem

vários desafios para definir SM pediátrica e para compreender a sua importância clínica em crianças. 49,119

Os pesquisadores têm lutado para estabelecer uma definição padrão da síndrome na faixa etária pediátrica. Em crianças e adolescentes, esforços para identificar o risco de desenvolver SM, a fim de prevenir ou evitar suas repercussões clínicas, têm sido alvo de pesquisa ativa. Não obstante, permanecem várias questões no que diz respeito ao estabelecimento de uma definição consensual de SM pediátrica e as suas implicações clínicas a longo prazo.^{49,119}

Embora ainda não exista uma definição uniforme da síndrome na Pediatria, com um conjunto de critérios definidos que a possa classificar, estudos mostram que a SM se desenvolve ainda durante a infância e é altamente prevalente entre crianças е adolescentes com sobrepeso. 166,176,177,182 Morrison et al., em uma avaliação prospectiva de 814 crianças e adolescente por cerca de 30 anos, evidenciaram que a presença de SM na idade adulta foi fortemente associada à presença de sobrepeso/obesidade na infância e presença de critérios metabólicos para SM.¹⁸³ Qualquer que seja a definição da síndrome, a prevalência da SM na faixa etária pediátrica tem aumentado em todo o mundo e a importância de identificar as crianças que estão risco de desenvolver a SM não pode ser subestimada. O ambiente "obesogênico" moderno é um dos vários fatores que estão impulsionando um aumento desses fatores de risco em crianças e adolescentes. 173,180

Desde 2001, várias definições padronizadas da SM têm sido desenvolvidas em adultos. Existem várias propostas de classificação: pela Organização Mundial de Saúde (OMS), *National Cholesterol Education Program's* (NCEP), *International Diabetes Federation* (IDF), *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) e a declaração conjunta da *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI).¹⁷³ As três principais definições clínicas da SM mais utilizadas são as propostas pela OMS, NCEP-ATP III e pela IDF.^{180,184,185}

Os critérios para SM utilizados na maioria dos estudos pediátricos foram adaptados de forma variável a partir de padrões adultos com o uso de valores normais dependentes do sexo e da idade. Embora algumas definições padronizadas tenham sido propostas 166,176,177, nenhuma foi amplamente aceita.

Em 2007, o IDF publicou um conjunto proposto de critérios específicos para crianças e adolescentes para fornecer orientação sobre o estabelecimento de uma definição unificada para SM pediátrica^{119,180} com o objetivo de fornecer uma ferramenta diagnóstica clinicamente acessível para identificar a síndrome metabólica em jovens em todo o mundo.

A IDF definiu critérios de SM para crianças e adolescentes, dividindo-os em faixas etárias: (1) Entre 6 a < 10 anos – a IDF sugere atenção especial às crianças com CA aumentada, mas não define critérios para SM; (2) Entre 10 a < 16 anos – critérios relacionados abaixo; (3) Acima de 16 anos – utilizar os critérios definidos para adultos. Todos os parâmetros foram definidos em números absolutos, em vez de percentis, exceto a CA. A justificativa do uso de números absolutos como pontos de corte baseia-se na heterogeneidade dos valores clínicos, bioquímicos e hormonais durante a infância e adolescência, bem como, na grande diversidade de percentis propostos de diferentes definições.^{119,180}

Ficou definido, então, obesidade como circunferência da cintura ≥ 90 percentil; triglicérides ≥ 150 mg/dl (ou tratamento específico para triglicerídeos); HDL <40 mg/dl e <50 mg/dl em mulheres (ou tratamento específico para HDL); PAS ≥ 130mmHg e PAD ≥ 85mmHg (ou tratamento de hipertensão previamente diagnosticada); e glicemia de jejum ≥ 100mg/dl (ou diabetes tipo 2 conhecido). A IDF declara que a síndrome metabólica não deve ser diagnosticada em crianças com menos de 10 anos de idade, embora o controle de peso para crianças obesas seja fortemente encorajado. Para adolescentes acima de 16 anos, os critérios adultos para a síndrome metabólica devem ser aplicados. 118,180

As críticas em relação a essa classificação são, principalmente, porque não leva em conta a RI, apenas a glicemia que, raramente, se altera na faixa

etária pediátrica; utiliza pontos de corte diferentes daqueles internacionalmente aceitos em que os valores são de acordo com a faixa etária; não inclui crianças pequenas; e não diferencia adolescentes maiores de adultos. 119,166,174,186,187

Dessa forma, os critérios continuam sendo adaptados a partir dos padrões adultos, usando os valores normais específicos apropriados para faixa etária pediátrica, além de buscar alternativas de critérios mais adequados para classificação da SM em crianças, dada a falta de consenso para a definição desta síndrome na infância. A essência que deve ser levada em conta, principalmente pelo fato de não existir um critério globalmente aceito para SM na infância, é de ser capar de reconhecer os quadros patológicos associados à RI e, na detecção de um dos fatores, os outros sejam pesquisados. 186,189

A etiologia de SM não é compreendida completamente ainda. No entanto, a resistência à insulina e hiperinsulinemia parecem ser o ponto central para o desenvolvimento de SM e podem desempenhar um papel na patogênese de seus componentes metabólicos individuais, inclusive já relatado anteriormente. 155,157,159,190,191

Além dos efeitos periféricos da resistência à insulina em vários sistemas e órgãos; a obesidade (particularmente a obesidade abdominal ou visceral); os mediadores inflamatórios; o cortisol, o estresse oxidativo; a predisposição genética e as características de estilo de vida, como atividade física e dieta, estão envolvidas no quadro fisiopatológico da SM.^{119,165,191} Um estado pró-inflamatório crônico de baixo nível em associação com a SM tem sido relatado. Embora os biomarcadores inflamatórios não sejam um componente de nenhuma das definições dos critérios diagnósticos atuais, o reconhecimento do papel da inflamação e suas associações com o SM e a doença cardiovascular são muito importantes dentre as características clínicas do SM.^{119,191,192} A Figura 1 mostra uma imagem esquemática das condições implicadas na fisiopatologia da SM e suas interações.

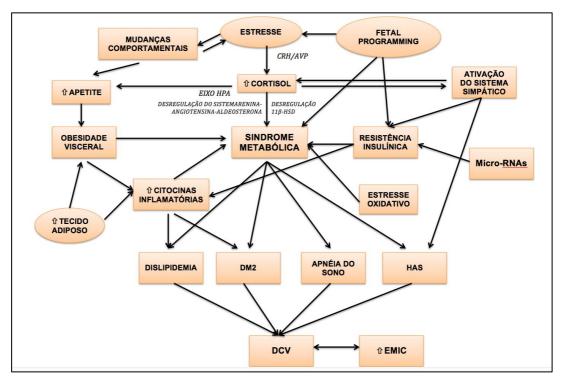


Figura 1 - Imagem esquemática das condições implicadas na fisiopatologia da Síndrome Metabólica e suas potenciais interações.

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; Eixo HPA: Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal; DM2: Diabete Melito tipo 2; DCV: Doença cardiovascular; CRH: Hormônio libertador de Corticotropina; AVP: Arginina-Vasopressina; EMIC – Espessura médio-intimal da Carótida (Adaptado de Kassis et al., 2011¹⁶⁵).

Muito ainda precisa ser explorado para entender e definir a síndrome metabólica em crianças e adolescentes. As prioridades incluem: identificar melhores definições de obesidade em crianças; critérios categóricos de idade, gênero e etnia específicas a serem utilizados para definir a síndrome metabólica; coortes de longo prazo de crianças de origens diversas para entender melhor a história natural e os resultados da síndrome metabólica; e melhores avaliações quanto à eficácia das estratégias de prevenção e intervenção. 119,166

2.8 A medida da espessura média-intimal da carótida: um preditor de DCV

A aterosclerose, causadora de doenças cardiovasculares (DCV), é a causa mais comum de morte em todo mundo. À medida que as nações

desenvolvidas e em desenvolvimento lidam com a crescente predisposição às DCV, a carga da doença arterial coronariana continua a aumentar globalmente. 193,194

Os fatores implicados no risco cardiovascular estão desde cedo presentes no determinismo da doença aterosclerótica e têm importância substancial uma vez que tendem a se repetir e a se agravar com o passar dos anos. A doença aterosclerótica começa como lesões assintomáticas das paredes da artéria, incluindo as artérias coronárias. Estas lesões manifestam-se como estrias gordurosas presentes na superfície endotelial da artéria, que podem aparecer tão cedo como na infância. 195

A presença de estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas na camada íntima da aorta em crianças de 3 anos de idade já foram documentadas em estudos de autópsias desde há muitos anos. 196 Autópsias realizadas em crianças a partir dos dois anos e em indivíduos jovens falecidos por acidentes traumáticos revelaram a existência de lesões ateroscleróticas (estrias lipídicas e placas fibróticas) na aorta e nas coronárias, numa extensão crescente com a idade. Registrou-se uma forte correlação entre fatores de risco para DCV e a extensão das lesões arteriais. 197 Os principais fatores de risco associados às referidas lesões foram o excesso de peso e obesidade, a pressão arterial elevada para a idade, e o perfil lipídico alterado. 88,92,197

Essas evidências demonstram que o processo aterosclerótico inicia-se na infância, progride com a idade; levando à doença cardiovascular no paciente adulto. 194,195,198,199 Após exposição contínua a fatores de risco cardiovasculares comuns, incluindo obesidade, hipertensão, tabagismo, dislipidemia, estresse, sedentarismo, levam à alteração aterosclerótica precoce que pode evoluir para formação de placa e calcificação. 92,195,200 O estreitamento da luz arterial por essas placas crescentes leva à isquemia dos tecidos-alvo e, uma vez que a oclusão completa ocorre, o infarto do tecido é inevitável. 88,92,195,197,201 Assim, o reconhecimento precoce de alterações vasculares para prevenir sequelas cardiovasculares faz-se necessário.

Avanços nos processos de avaliação não invasiva possibilitaram detectar precocemente essas alterações vasculares. Pignoli *et al.*, em 1986, publicaram um importante estudo no qual descreveram a morfologia ultrassonográfica, por meio de ultrassom em modo B, da parede arterial da carótida interna. Eles identificaram um padrão típico de linhas hiper e hipoecogênicas ("duplo-eco") que correspondiam à expressão das diferentes densidades dos tecidos e, portanto, interfaces entre as diversas camadas da parede da artéria. Na parede distal do vaso, identificaram-se, após a área hipoecogênica que corresponde ao lúmen, três zonas ecogênicas: a primeira linha (hiperecogênica), que corresponde à interface lúmen-íntima; a segunda (menos ecogênica) parte da média, e a terceira região, que é de novo hiperecogênica, correspondente à interface média-adventícia. 194,202-204 Assim, o conjunto das duas linhas ecográficas mais internas foi designado por complexo média-íntima (CMI) ou espessura média-íntima (EMI) (em Inglês, *intima-media thickness* – IMT). 194,203,204

Em 1991, Salonen *et al.*²⁰⁵ mostraram, pela primeira vez, o uso *in vivo* da ultrassonografia para a avaliação de alterações ateroscleróticas nas artérias carótidas. Desde então, a avaliação ultrassonográfica de artérias facilmente acessíveis ganhou relevância científica e clínica. ^{195,204,206} A ultrassonografia passou a fornecer informações sobre espessura média-íntima da carótida (EMIC), a presença e o tipo de placa, calcificação e diâmetro da parede. Essas informações possibilitaram a avaliação de lesões pré-sintomáticas, fadiga aterosclerótica e prognóstico para incapacidade de DCV. ^{193,206}

A EMIC veio tornar-se um instrumento útil na identificação de alterações precoces da doença aterosclerótica ao nível das artérias cuja marca fundamental é o espessamento arterial difuso. A mensuração da EMIC é um método seguro, não invasivo e econômico para detectar doenças vasculares ateroscleróticas precoces. Provou fornecer resultados confiáveis e reprodutíveis em pacientes adultos e adolescentes.²⁰⁶

Embora a evidência global até a data sugira que a EMIC tem potencial para ser um preditor clinicamente útil do risco vascular, há uma necessidade

contínua de testar as medidas da EMIC para além das classificações de risco tradicionais em grandes coortes e populações em risco. 195

O avanço na tecnologia de ultrassom tem fornecido dados cada vez mais precisos e fiéis. 194,204 A ultrassonografia em modo B da artéria carótida é um exame seguro, barato, rápido e indolor, livre de exposição à radiação para o paciente e permite uma avaliação pormenorizada de regiões da artéria carótida. 203 A frequência fundamental de, pelo menos, 7 a máximo 15 MHz em sondas lineares são utilizadas para avaliar as artérias carótidas. 204 Em adultos, já existem alguns estudos com uma tentativa de padronizar as medições de EMIC e fornecer recomendações para o uso da EMIC em situações em clínicas, epidemiológicas e experimentais. 194,203,207,208

Na Pediatria, a interpretação dos valores de EMIC tem sido prejudicada pela ausência de valores de referência.²⁰⁸ Tentativas de estimar medidas normais para carótida não são tão fáceis devido à sua variabilidade, e à necessidade de ter pessoal treinado e dedicado para realizar as medições, embora muitos estudos busquem propostas para uma preparação padronizada e realização de exames de ultrassom carotídeo.^{194,195,203,207,208} A IMT pode, portanto, ser útil na identificação de pessoas com alto risco real, permitindo que elas recebam um acompanhamento apropriado.^{194,195,203,207,208}

Para a faixa etária pediátrica, várias características merecem uma consideração especial. A heterogeneidade das técnicas de varredura, medição e interpretação dificulta a comparação e interpretação dos valores da EMIC até o momento. Além disso, os dados normativos dependentes da idade e sexo devem ser considerados para interpretação.²⁰⁶

As medidas da EMIC podem ser feitas na artéria carótida comum, em sua bifurcação ou artéria carótida interna, mas, mesmo que se refira ao mesmo segmento arterial, esses segmentos não são idênticos. Muitos são os estudos que avaliam a EMIC, mas não há nenhum que aplique um protocolo de varredura uniforme.²⁰⁹ Um estudo mais recente investigou se há diferença na EMIC medida em dois segmentos da artéria carótida, primeiro, sobre uma distância de 1 cm de comprimento imediatamente proximal ao bulbo, e, segundo, sobre uma distância de 1 cm de comprimento proximal ao primeiro

segmento. Não foram encontradas diferenças significativas em crianças e ambas as medidas representaram uma EMIC confiável, demostrando a validade do processo.²⁰⁹

Baroncini *et al.*, em um estudo realizado, em 2015, no Paraná, em 280 indivíduos saudáveis com idades entre 1 ano a 15 anos, de instituições de ensino privado, avaliaram as EMICs comparando com sexo, IMC normais (crianças sem obesidade) e por grupos etários de 1 a 5 anos, 6 a 10 anos e 11 a 15 anos. Os critérios de exclusão foram crianças diagnosticadas com diabetes, dislipidemia, hipertensão ou qualquer doença sistêmica e aquelas consideradas com sobrepeso ou obesas (≥ percentil 85) para a idade. Eles perceberam que os valores médios de EMIC se apresentaram para o sexo masculino de 0,43(±0,06) mm; feminino de 0,42(±0.05) mm e indivíduos entre 11 e 15 anos apresentaram os maiores valores de EMIC. O estudo não detectou qualquer diferença significativa na EMIC ao se considerar sexo e IMC, principalmente em crianças menores de 10 anos. Com isso, eles observaram que, em crianças saudáveis, abaixo de 10 anos de idade, mantêm-se os valores de EMIC constantes, aumentando a partir daí.²¹⁰

Ainda que não haja um protocolo vigente para Pediatria, a medição da EMIC é considerada um importante marcador subclínico prognóstico da aterosclerose em crianças e adolescentes saudáveis, bem como, em crianças em condições crônicas 193,209,211, permitindo a avaliação das alterações ateroscleróticas numa fase muito precoce. Por ser a aterosclerose subclínica caracterizada pelo aumento da EMIC e, caracteristicamente, um dos primeiros sinais precursores das alterações vasculares, merecem atenção especial, pois este processo pode ser estabilizado ou mesmo invertido se tratado a tempo. 212-215

Muitos são os estudos e as pesquisas que já demonstraram essa importante associação entre a EMIC e a predição da doença aterosclerótica associada a fatores de risco que se iniciam desde a infância (Tabela 1). Em crianças, adolescentes e adultos, várias condições associadas ao aumento do risco cardiovascular e aumento da EMIC foram identificadas.

Tabela 1 - Estudos de correlação de fatores de risco cardiovascular associados a alterações da medida da EMIC

Condição associada	Referência	Pacientes	idade
Hipercolesterolemi a Familiar e adquirida	AGGOUN et al, 2000 ²¹⁶	30 HF 27 controles	11±2,1anos
	JARVISALO et al, 2001 ²¹⁷	16 HF 28 controles	11±2,1 anos
	KOEIJVOETS <i>et al,</i> 2005 ²¹⁸	193 HF	8 a 18 anos
	WEIGMAN et al, 2004 ²¹⁹	201 HF 80 controles	8 a 18 anos
	FRONTINI et al, 2008 ²²⁰	437 participantes	5 a 19 anos
	KUSTERS et al, 2014 ²²¹	196 HF 64 irmãos sadios	6 a 17 anos
	ONAL et al, 2015 ²²²	200 crianças e adolescentes	6 a 15 anos
Hipertensão Arterial	LANDE, et al, 2006 ²²³	28 HAS 28 controles	10 a 18 anos
	SOROF et al, 2003 ²²⁴	32 crianças e adolescentes	13,9±2,7 anos
	REINEHR et al, 2006 ²²⁵	96 obesos	9 a 13 anos
	BÖHM <i>et al</i> , 2009 ²²⁶	267 crianças	6 a 17 anos
	LIM et al,2009 ²²⁷	285 crianças	15,1±0,4anos
	FANG et al, 2010 ²²⁸	86 obesos 22 saudáveis	10,9±1,6 anos
	DAWSON et al, 2011 ²²⁹	635 crianças e adolescentes	11 a 17 anos
	STABOULI et al, 2012 ²³⁰	128 crianças e adolescentes	13,7±4,1 anos
Obesidade	MEYER <i>et al</i> , 2006 ²¹³	96 obesos 35 controles	11 a 18 anos
	WOO et al, 2004 ²¹²	36 obesos 36 controles	9 a 12 anos
	IANNUZZI et al, 2004 ²³¹	100 obesos 47 controles	7 a 13 anos
	REINEHR et al, 2006 ²²⁵	96 obesos	9 a 13 anos
	VERÇOZA et al, 2009 ²³²	93 crianças	4 a 14 anos
	FANG et al, 2010 ²²⁸	86 obesos 22 saudáveis	10,9±1,6 anos
	SIMSEK <i>et al</i> , 2010 ²³³	75 obesos 50 controles	6 a 18 anos
	DAWSON et al, 2011 ²²⁹	635 crianças e adolescentes	11 a 17 anos
	GEERTS et al, 2011 ^{234*}	306 crianças	5 anos
	STABOULI et al, 2012 ²³⁰	128 crianças e adolescentes	13,7±4,1 anos

continua

continuação

Condição associada	Referência	Pacientes	idade
Obesidade (cont.)	ONAL et al, 2015 ²²²	200 crianças e adolescentes	6 a 15 anos
	WEBERRUB et al, 2016 ²¹¹	46 obesos 46 controles	7 a 17 anos
	ALMEIDA et al, 2016 ²³⁵	59 crianças	7 a 10 anos
	RYDER et al, 2016 ²³⁶	252 crianças e adolescentes	15,1±2,4 anos
	HACIHAMDIOGW et al, 2011 ²³⁷	104 obesos	9,3±2,5 anos
	EPIFANIO et al, 2015 ²³⁸	45 crianças e adolescentes	10 a 17 anos
	RUMISKA et al, 2015 ²³⁹	122 obesos 58 controles	5 a 18 anos
	JOURDAN et al, 2005 ²⁴⁰	247 crianças e adolescentes	10 a 20 anos
	ARNAIZ et al, 2010 ²⁴¹	103 crianças e adolescentes	6 a 16 anos
	CASERTA <i>et al</i> , 2010 ²⁴²	575 crianças e adolescentes	11 a 13 anos
	CROYMANS et al, 2010 ²⁴³	219 adolescentes	15 a 18 anos
	MITTELMAN et al, 2010 ²⁴⁴	599 crianças e adolescentes	6 a 20 anos
	OZGUVEN <i>et al</i> , 2010 ²⁴⁵	142 adolescentes	13 a 18 anos
	CASARIU et al,2011 ²⁴⁶	50 obesos 50 controles	6 a 18 anos
	PANDIT <i>et al</i> , 2014 ²⁴⁷	250 crianças e adolescentes	6 a 17 anos
	OSINIRI et al, 2012 ^{248*}	135 crianças	7,1±1,1 anos
	ELKIRAN <i>et al,</i> 2013 ²⁴⁹	104 crianças e adolescentes	11 a 15 anos
	KOLLIAS et al, 2013 ²⁵⁰	448 crianças e adolescentes	10 a 18 anos
	LAMOTTE et al, 2013 ²⁵¹	319 adolescentes	12,5 a 17,5 anos
	MELO et al, 2014 ²⁵²	385 adolescentes	11 a 13 anos
	WEGHUBER et al, 2013 ²⁵³	104 crianças e adolescentes	4 a 18 anos
Diabete Melito e Resistência Insulínica	JARVISALO et al, 2001 ²¹⁷	16 HF 28 controles	11±2,1 anos
	SINGH et al, 2003 ²⁵⁴	31DM2 35 controles	10 a 18 anos
	DALLA POZZA et al, 2007 ²⁵⁵	150 DM2 58 controles	8 a 19,5 anos
	URBINA et al,2009	446 adolescentes	10 a 24 anos
			continua

conclusão

Condição associada	Referência	Pacientes	idade
Diabete Melito e Resistência Insulínica (cont.)	DALLA POZZA et al, 2010	70 crianças e adolescentes	12 a 18 anos
	BAYIR <i>et al</i> , 2015 ¹³⁷	50 DM1 45 controles	12±2,2 anos
	EPIFANIO <i>et al</i> , 2015 ²³⁸	45 crianças e adolescentes	10 a 17 anos
	FUSARO <i>et al,</i> 2016 ²⁵⁷	57 DM1 61 controles	14,5±2,9 anos
	MAFTEI et al, 2016 ²⁵⁸	110 crianças e adolescentes	10 a 18 anos
	RYDER, 2016 ²³⁶	252 crianças e adolescentes	15,1±2,4 anos
Síndrome Metabólica	IANNUZZI et al, 2006 ²⁵⁹	38 obesos com SM 62 obesos sem SM	6 a 14 anos
	VIJAYASARATHI et al, 2014 ²⁶⁰	57 SM 84 controles	5 a 20 anos
	JUONALA et al, 2016 ²⁶¹	315 crianças e adolescentes	9 a 13 anos
	HUANG et al, 2010 ²⁶²	131 obesos	8 a 10 anos
	KOSKINEN <i>et al,</i> 2014 ²⁶³	1617 crianças e adolescentes	9 a 25 anos
	TOLEDO-CORRAL <i>et al</i> , 2009 ²⁶⁴	97 crianças sadias	11±1,8 anos
Baixo peso ao nascer	OREN <i>et al</i> , 2004 ²⁶⁵	750 adultos	27 a 30 anos
au nascei	JOURET, et al, 2011 ²⁶⁶	164 crianças e adolescentes	7 a 15 anos
	SALONEN, et al, 2010 ²⁶⁷	70 crianças e adolescentes	12 e 20 anos
	VALENTE <i>et al</i> , 2015 ²⁶⁸	88 adultos	20 a 31 anos
	STROESCU et al, 2016 ²⁶⁹	122 crianças e adolescentes	4 a 20 anos
Peso elevado ao nascer	DRAVTA et al, 2013 ²⁷⁰	670 crianças e adolescentes	11,3 anos
	SKILTON <i>et al</i> , 2014 ²⁷¹	171 adultos	25 a 45 anos
	VALENTE <i>et al</i> , 2015 ²⁶⁸	88 adultos	20 a 31 anos
História Familiar	RYDER <i>et al</i> , 2016 ²⁶³	252 crianças e adolescentes	15,1±2,4 anos

Exceto por dois estudos^{234,248} que avaliaram faixas etárias únicas ou bem restritas, todos os outros estudos avaliam crianças e adolescentes juntos ou somente adolescentes e adultos isolados. Por avaliarem concomitantemente pré-púberes e púberes, pode-se, de certa forma,

comprometer a real correlação existente entre a EMIC e os fatores de risco cardiovasculares.

Verçoza *et al.*, 2009, estudando meninos de uma população selecionada de pré-púberes e crianças brasileiras, encontraram associação entre o aumento da espessura da parede da artéria carótida e elevados índices de sobrepeso e obesidade. A EMIC como medida da aterosclerose subclínica mostrou-se um preditor de eventos vasculares subsequentes.²³²

Estudos realizados principalmente na Europa Ocidental e nos EUA mostraram que a adiposidade está correlacionada positivamente com a EMIC em adolescentes, mas não em crianças mais jovens, podendo justificar os esforços para prevenção de doenças cardiovasculares em crianças com excesso de peso que começam antes da adolescência, quando as mudanças artérias ainda não surgiram.²⁷²

A análise de fatores de risco cardiometabólico e EMIC em crianças obesas e não obesas mostram que a obesidade abdominal, e os componentes metabólicos e hemodinâmicos que acompanham a síndrome metabólica contribuem para o desenvolvimento precoce da aterosclerose, avaliado pela medição da EMIC.²³⁹

A análise de dados longitudinais do Estudo Muscatine indicou que o IMC na infância, medido entre as idades de 8 e 18 anos, estava correlacionado com a EMIC e calcificação coronariana aos 29-43 anos.²⁷³ O Bogalusa Heart Study demonstrou que, nos jovens que morreram com idade média de 19,6 anos, houve uma associação direta entre o grau de aterosclerose subclínica nas artérias coronárias e os níveis de fatores de risco cardiovascular antemortem, incluindo IMC, dislipidemia e hipertensão arterial.¹⁹⁷

Sugere-se, então, que o processo de formação de placas ateroscleróticas inicia-se na infância e progride lentamente até a vida adulta por meio da formação de placas lipídicas ou ateromas.^{201,203} A disfunção endotelial é considerada como um gatilho funcional inicial. A inclusão de lípides e proteoglicanos por meio do endotélio, a deposição de LDL na íntima, e os processos oxidativos e enzimáticos têm sido descritos, com infiltração de macrófagos e formação de células espumosas, provocando o aumento da

espessura médio-intimal arterial e disfunção endotelial, que pode ser visto em ultrassonografia. Estas células inflamatórias, juntamente com proliferação de células musculares lisas e matriz extracelular, promovem a formação de lesões ou placas subendoteliais.^{201,203,274-276}

O processo inflamatório estéril também está envolvido, com elevação das concentrações de mediadores inflamatórios, como interluecina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18), Fator de Necrose Tumoral (TNF) e proteína C-reativa (PCR), evidenciando o perfil sugestivo de estado inflamatório subclínico.^{201,203,276} Essas alterações são potencializadas pela obesidade e pela resistência insulínica, em decorrência do efeito inflamatório do hormônio reguladores.^{201,276}

Assim, o complexo médio-intimal das paredes arteriais desempenha um papel essencial na patogênese da aterosclerose e pode representar diferentes fases do desenvolvimento da doença: uma resposta hipertrófica das células medianas pode ser observada nas fases iniciais da aterosclerose, enquanto a formação de placas carotídeas é, frequentemente, observada em estágios posteriores de aterosclerose.

As interações prejudiciais entre os fatores de risco cardiovascular e o endotélio vascular são observadas durante as primeiras duas décadas da vida, em que esses fatores presentes durante a infância, tipicamente, persistem e, geralmente, pioram com a idade no indivíduo.²³⁷ Os mecanismos de como um determinado agrupamento de fatores de risco influenciam no desenvolvimento precoce de patologia vascular em crianças ainda não são totalmente compreendidos e essa medição da EMIC como um marcador precoce da aterosclerose vem sendo demonstrada como confiável e de baixo custo-benefício.^{233,237}

O fato de que as sementes de aterosclerose são semeadas muitas décadas antes da manifestação dos pontos finais clínicos é indiscutível. As evidências dessa ideia não são meramente epidemiológicas. A EMIC é relevante na medida em que reforça o papel da visualização direta da repercussão dos fatores de risco sobre a parede arterial. Quando esta marca já existe de forma inequívoca, é claro que o doente individual apresenta um

risco cardiovascular mais elevado pelo que deverá ser alvo de medidas preventivas de modificação do estilo de vida, de controle dos fatores de risco e necessidade de terapêutica farmacológica mais intensiva quando necessário.



3 HIPÓTESE DO ESTUDO

As condições precursoras dos distúrbios metabólicos e das alterações vasculares relativas à aterosclerose merecem atenção especial, pois esses processos podem ser evitados ou interrompidos se identificados e tratados a tempo. Decorre daí a importância de se buscar avaliar a trajetória de vida e as associações e relações entre alguns eventos, e condições clínico-laboratoriais e alterações da espessura da média-intimal, reconhecida como sinal precoce da aterosclerose subclínica.

O presente estudo se propõe a responder se alguns fatores de risco identificados na trajetória do crescimento da criança se correlacionam com distúrbios metabólicos e doença aterosclerótica subclínica precoces, identificados por avaliação clínico-laboratorial e medida da espessura da média-intimal da carótida.

4 Objetivos 50

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Estudar a relação entre história e condições de vida, fatores de risco cardiovascular e espessura da média-intimal da carótida em crianças escolares de 5 a 9 anos, procedentes de escolas públicas da região central da cidade de Fortaleza – Ceará – Brasil.

4.2 Objetivos específicos

- Caracterizar os aspectos sociodemográficos das crianças procedentes das escolas públicas participantes do estudo;
- Avaliar os fatores de risco para doenças cardiovasculares por meio de dados obtidos pela história familiar, obstétrica, condições de nascimento, peso de nascimento, IMC, pressão arterial, perfil lipídico, perfil glicêmico, valor da proteína C reativa;
- Avaliar a espessura da média-intimal da carótida e correlacionar com os fatores de risco cardiovascular.

5 Métodos 52

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal observacional com dados primários colhidos por formulário aplicado a uma amostra da população escolar de instituições públicas em crianças de 5 a 9 anos da cidade de Fortaleza, Ceará, de ambos os sexos. A coleta de dados aconteceu no período de março de 2015 a setembro de 2016.

5.2 Local do estudo

A cidade de Fortaleza está dividida em seis regionais e, em cada uma, há uma Secretaria Executiva responsável por aquela regional, que são as Secretarias Executivas Regionais (SER) (Figura 2).

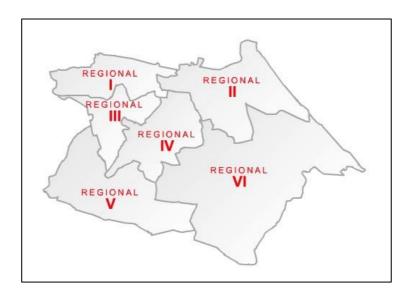


Figura 2 - Mapa de Fortaleza por Regionais

5 Métodos 53

A Regional IV é a região central de Fortaleza e a única das regionais que faz divisa com todas as outras da cidade. Abrange 19 bairros, com uma população de cerca de 335.550 mil habitantes. Em 2014, a Secretaria Executiva Regional IV possuía 98.359 alunos matriculados em todos os níveis de ensino público (municipal, estadual e federal) e privada. Os estudantes da rede pública da Regional IV estão distribuídos em uma escola federal, 26 escolas estaduais, 28 escolas municipais e 103 escolas privadas. A Regional é atendida por 11 Unidades Básicas de Saúde (UBS), possui um hospital municipal, que é a segunda maior emergência do Ceará e o maior Hospital de Referência Pediátrica do Ceará, o Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS).

Foram delineadas escolas públicas no Município de Fortaleza por meio dos Registros de Escolas da Secretaria Municipal e Estadual de Educação. Por meio de sorteio, selecionaram-se as escolas públicas da SER IV. Nessas escolas, de forma aleatória, por sorteio, as crianças foram convidadas para o estudo.

O Hospital Infantil Albert Sabin foi o local de referência para o qual foram encaminhadas as crianças após o sorteio nas escolas, para serem realizados os procedimentos necessários para realização da pesquisa.

5.3 População e amostra do estudo

A população do estudo foi constituída pelas crianças escolares, de ambos os sexos, de 5 anos a 9 anos,11 meses e 29 dias, matriculadas em escolas públicas da SER IV. Para o cálculo do tamanho da amostra, foi considerado o número de crianças das escolas públicas da Região IV de Fortaleza e a incidência de dislipidemias na infância, baseando-se na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência¹³⁹, na V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. ¹³⁸ Foi estimada a prevalência de dislipidemia em 35%. Foi calculada a proporção segmentar por faixa etária, para que fosse representativa de todas as idades. O tamanho da

amostra final supôs uma margem de erro máximo de 3% e nível de confiança de 95%, sendo o cálculo total da amostra em 523 crianças.

5.4 Critérios de inclusão

Foram incluídas todas as crianças com idade de 5 a 9 anos, 11meses e 29 dias das escolas selecionadas, que concordaram em participar do estudo e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.5 Critérios de exclusão

Foram excluídas todas as crianças que tinham doenças crônicas de base, que estivessem em uso de qualquer tipo de medicação que interferisse nas variáveis analisadas ou que possuísse alguma má-formação congênita. Também foram excluídas crianças na escala de maturação sexual de Tanner em estágio 2 ou acima.

5.6 Constituição da amostra do estudo

No dia da coleta de dados, ao serem apresentados os documentos das crianças pelos pais, notou-se que 23 dentre as sorteadas estavam fora da faixa etária do estudo, com idade inferior a 5 anos ou superior a 9 anos, 11 meses e 29 dias.

Das 563 crianças que permaneceram, 53 crianças do sexo feminino e 7 crianças do sexo masculino tinham avaliação de maturação sexual de Tanner com algum grau de puberdade (em estágio 2 ou mais), e foram excluídas do estudo.

Permaneceram 503 crianças com idade de 5 anos a 9 anos e 11 meses, porém, dentre essas, 03 crianças se recusaram ao final da avaliação realizar

o ultrassom de carótida, e, assim, também foram excluídas, ficando uma amostra final de 500 crianças (Figura 3).

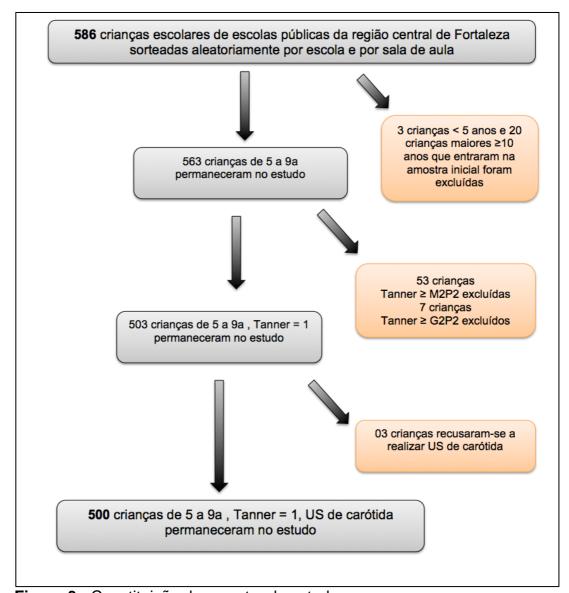


Figura 3 - Constituição da amostra do estudo

5.7 Instrumento e procedimento de coleta de dados

Foram selecionadas escolas públicas da Regional IV por meio de sorteio. Com a aprovação anterior da Secretaria Municipal de Educação de Fortaleza, as escolas sorteadas foram visitadas antes do início das atividades da pesquisa para serem dadas informações a respeito do projeto. Foi

realizada apresentação das atividades que seriam desenvolvidas à direção e aos responsáveis pelas escolas.

Nesse momento, foram distribuídos aos pais dos alunos na entrada da aula por acadêmicos de Medicina e residentes de Pediatria previamente treinados folhetos explicativos sobre a pesquisa e, posteriormente, em sala de aula, foram distribuídos números para sorteios pela ordem da lista de chamada aos alunos.

Após esse primeiro momento, foram realizadas visitas subsequentes periódicas às escolas, quando foram realizados os sorteios pelos números distribuídos. Na sequência, os pais foram informados pela agenda escolar que a criança havia sido sorteada e foram convidados a comparecer à escola no horário de chegada ao colégio ou término da aula. Nesse momento, a proposta da pesquisa e os procedimentos foram explicados, e apresentado aos pais o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) com solicitação da autorização da participação da criança no estudo.

Aos pais que aceitaram participar do estudo, foi solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após assinar o termo, os pais foram orientados verbalmente quanto ao dia em que seria realizada a coleta de dados, quanto aos procedimentos que seriam realizados nesse dia e quanto à necessidade de 12h de jejum. Também foi entregue para os pais um informativo contendo todas as orientações já explicadas, a solicitação dos exames que seriam realizados no dia do seu comparecimento para a coleta de dados e vales-transportes para o seu deslocamento até o HIAS.

No dia marcado para aquelas crianças, elas se dirigiam pela manhã, em jejum, ao HIAS para a realização de coleta de dados, medidas antropométricas, coletas laboratoriais e realização de exames de imagem. Dentro do hospital, a cada estação da pesquisa, havia acadêmicos de Medicina treinados e residentes de Pediatria também capacitados para as orientações e os procedimentos necessários, prosseguindo nos passos descritos a seguir.

5.8 Avaliação Laboratorial

Ao chegar em jejum ao hospital, as crianças se dirigiam diretamente ao laboratório para coleta de exames sanguíneos por punção periférica com *vacutainer* realizado por técnico de enfermagem capacitado, para dosagens de:

- Glicemia de jejum, dosada por teste enzimático-calorimétrico com leitura em espectrofotômetro;
- Colesterol total (CT) dosada por método enzimático;
- HDL-colesterol determinado por método direto, in vitro;
- VLDL-colesterol determinado por método direto, in vitro;
- LDL colesterol calculado pela fórmula de *Friedewald*, quando os triglicerídeos tiveram níveis abaixo de 400mg/dL: LDL = CT [HDL+(TGC/5)];
- Triglicerídeos (TGC) dosado por método enzimático;
- Proteína C Reativa (PCR) método quantitativo ultrassensível por nefelometria;
- Insulina de Jejum método quimioluminescência.

Para o perfil lipídico, os participantes foram classificados de acordo com os valores dos exames estabelecidos pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose¹³⁸, que considera os seguintes níveis laboratoriais para faixa etária pediátrica:

Tabela 2 - Valores referenciais do perfil lipídico para a faixa etária entre 2 e 19 anos¹³⁸

Dosagens	Valores normais	es normais Limítrofes Elevac	
СТ	< 150 mg/dl	150 a 169 mg/dl	≥ 170 mg/dl
LDL	< 100 mg/dl	100 a129 mg/dl	≥ 130 mg/dl
HDL	≥ 45 mg/dl	-	-
TGC	< 100 mg/dl	100 a 129 mg/dl	≥ 130 mg/dl

Para avaliação glicêmica, os participantes foram classificados de acordo com os valores dos exames estabelecidos pela Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)¹⁵⁶, que considera os seguintes níveis laboratoriais para faixa etária pediátrica:

Tabela 3 - Valores referenciais da glicemia de jejum para a faixa etária entre 2 e 12 anos¹⁵⁶

Dosagem	Valores normais	Limítrofes	Elevados
Glicemia	≤ 99 mg/dl	100 -126 mg/dl	> 126mg/dl

Tabela 4 - Valores referência da insulina de jejum para a faixa etária entre 3 e 10 anos¹⁵⁶

Insulina de Jejum (mcU/ml)	Meninos	Meninas
3 anos a 8 anos (5-8)	6,70 μU/mL	7,92 μU/mL
>8 anos a 10 anos (>8-10)	8,69 μU/mL	11,99 μU/mL

Para dosagem do PCR, os participantes foram classificados de acordo com os valores dos exames estabelecidos pela Diretriz de Prevenção de Doença Cardiovascular 2013²⁷⁹ e pelos critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que considera risco para doença cardiovascular quando PCR está com valores elevados:

Tabela 5 - Valores referenciais da proteína C reativa²⁷⁹

Dosagens	Valores normais	Limítrofes	Elevados
PCR	< 1,0 mg/L	1,0 a 3,0 mg/L	>3,0 mg/L

Os participantes foram considerados como portadores de dislipidemia quando apresentaram níveis de colesterol elevado, triglicerídeos elevado, HDL-colesterol < 45mg/dl.

Todas as dosagens laboratoriais foram realizadas no laboratório do Hospital Infantil Albert Sabin. Após a coleta dos exames, foi oferecido um lanche desjejum aos participantes.

5.9 Avaliação Clínica

Foi aplicado um questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes (Anexo A) para coleta das seguintes variáveis:

- Identificação: nome, sexo, escola, ano de ensino, data de nascimento, idade, em anos completos e meses, número de habitantes no domicílio, quantos irmãos possui e a cor da pele; avaliação do nível econômico segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil; escolaridade dos pais, com classificação de forma categórica em ensino fundamental, médio, superior, completo ou incompleto;
- Condições de parto e nascimento: peso de nascimento, capurro/idade gestacional, perímetro cefálico, comprimento;
- Antecedentes familiares e pessoais: história familiar para risco de aterosclerose, hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade;
- Avaliação alimentar: análise quantitativa e qualitativa da dieta por meio de inquérito alimentar, da avaliação dos hábitos alimentares e, pelo programa *Diet* Pro 4.0, serão mensuradas as quantidades de: Calorias, Colesterol, Ácidos graxos poli-insaturados totais, Fibras alimentares Ferro, Cálcio, Potássio e Sódio;
- Atividade física: avaliação do nível de atividade física das crianças pela mensuração do tempo de inatividade recreacional com a medida do número de horas de lazer utilizadas com televisão, jogos eletrônicos e/ou computador, por dia, e Questionário de Atividades Físicas de Lazer de Godin e colaboradores.²⁸⁰

5.10 Avaliação antropométrica

Em relação às variáveis antropométricas, foram realizados os seguintes procedimentos:

 Pesagem da criança: medido peso em Kg, mesurado em balança antropométrica digital Filizola tipo adulto, de pé, com precisão de 100g. A criança foi pesada com roupas leves, sem calcados e pés justapostos, de acordo com as normas preconizadas pelo OMS 2007;¹¹⁶

- Verificação de estatura: verificada a altura da criança em centímetros (cm), medida em estadiômetro, de acordo com as normas preconizadas pelo OMS 2007;¹¹⁶
- Medida da Circunferência Abdominal (CA): medida da circunferência abdominal realizada com fita métrica não elástica, com local de medida no ponto médio entre o último arco costal fixo e a borda superior da crista ilíaca. Foram considerados os seguintes valores normais por sexo, raça e faixa etária:

Tabela 6 - Pontos de corte, em centímetros (cm), para medida da circunferência abdominal²⁸¹

IDADE	Meninos brancos/pardos	Meninas brancas/pardas	Meninos negros	Meninas negras
5	59	57	56	56
6	61	60	60	59
7	61	64	61	65
8	75	73	67	67
9	77	73	74	78
10	88	75	79	79
11	90	83	79	87

Medida da Pressão arterial (PA): verificada a pressão arterial sistólica e diastólica em mmHg no membro superior direito com manguito apropriado à circunferência do braço, em dois momentos: após a criança ficar em repouso, sentada, por, pelo menos, 5 minutos antes da primeira medida, no início da consulta, e, depois, no decorrer da avalição, mais uma vez. A PA final foi a média das PA's aferidas. Foram considerados alterados os valores de medida de PA acima do percentil 95 para idade, estatura e sexo de acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão;²⁸²

Cálculo do IMC: realizado pelo cálculo do peso em kg sobre peso ao quadrado (kg/m²) e a partir das medidas obtidas classificado pelas tabelas de z escore da OMS 2007¹¹6, com os seguintes critérios por idade e sexo: Z escore < 2 → Magreza; Escore z ≥ -2 e <+1 → Eutrofia; Z Escore ≥ +1 e <+2 → Sobrepeso e Escore z ≥ +2 → Obesidade;

- Medida das pregas cutâneas: realizadas as medidas das dobras cutâneas Tricipital e Subescapular por meio de adipômetro científico, com precisão de 0,1mm, realizadas sempre pelo mesmo observador tecnicamente capacitado. A dobra cutânea Tricipital foi medida na face posterior do braço, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto que compreende a metade da distância entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olecrano. A dobra cutânea subescapular foi medida obliquamente em relação ao eixo longitudinal, seguindo a orientação dos arcos costais, sendo localizada abaixo do ângulo inferior da escápula. O cálculo do percentual da gordura corporal foi realizado por equações apropriadas de acordo com a Tabela 7²⁸³:

Tabela 7 - Percentual de gordura corporal estimado em crianças e adolescentes com idade entre 5 e 18 anos de acordo com as dobras cutâneas²⁸³

```
Sexo Masculino Brancos
Pré-púberes
1,21 (pregtric<sup>1</sup> + pregsubes<sup>2</sup>) – 0,008 (pregtric + pregsubes) ^2 – 1,7
Púberes
1,21 (pregtric + pregsubes) -0.008 (pregtric + pregsubes) ^2-3.4
Pós-púberes
1,21 (pregtric + pregsubes) - 0.008 (pregtric + pregsubes)<sup>2</sup> - 5,5
Sexo Masculino Negros
Pré-púberes
1,21 (pregtric + pregsubes) – 0,008 (pregtric + pregsubes)^2 – 3,5
Púberes
1,21 (pregtric + pregsubes) - 0,008 (pregtric + pregsubes) - 5,2
Pós-púberes
1,21 (pregtric + pregsubes) - 0.008 (pregtric + pregsubes) - 6,8
Sexo Feminino qualquer raça ou nível de maturidade puberal
1,33 (pregtric + pregsubes) – 0,013 (pregtric + pregsubes) <sup>2</sup> – 6,8
Se a somatória das dobras tricipital e subescapular for maior que 35mm
Meninos
Gordura corporal = 0,783 (pregtric + pregsubes) + 1,6
Meninas
Gordura corporal = 0,546 (pregtric + pregsubes)+ 9,7
```

Foi realizada a avaliação de maturação sexual das crianças pela escala de Tanner com o procedimento de apresentação de pranchas esquemáticas, em que a mãe juntamente com a criança (quando essa já podia colaborar) pelo método de autoavaliação foram classificadas em estádio 1, 2, 3 ou 4 de Tanner.

Após realizadas as medidas antropométricas clínicas e as medidas de exames laboratoriais, foram procedidos a classificação e o diagnóstico de Síndrome Metabólica. Não existe consenso sobre os critérios de definição de síndrome metabólica para crianças e adolescentes, embora alguns estudos já utilizem o termo também para essa faixa etária. Segundo os critérios da OMS e do NCEP¹8⁴, considerou-se nesse estudo como Síndrome Metabólica a presença de, pelo menos, 3 dos seguintes critérios: CA acima ou no percentil 90 para sexo, idade e raça; pressão sistólica e/ou diastólica acima do percentil 95 para idade, estatura e sexo; TGC ≥ 100mg/dL e/ou HDL < 45 mg/dL;

¹Pregtric: prega tricipital em milímetros. ²Pregsubes: prega subescapular em milímetros.

glicemia de jejum ≥ 100mg/dL ou resistência insulínica, complementada a mais dois dos fatores segundo a OMS: IMC acima ou no percentil 95 para sexo e idade; TGC ≥ 100mg/dL pressão sistólica e/ou diastólica acima do percentil 95 para idade, estatura e sexo.¹⁸⁷

5.11 Exame de Imagem

Os participantes da pesquisa foram submetidos à avaliação da medida da espessura da média-intimal da carótida (EMIC) por meio de exame ultrassonográfico.

Todas as medidas de EMIC foram feitas por meio de ultrassonografia modo B em ultrassom compacto color doppler multiuso de alto desempenho, Logiq-E/GE com transdutor banda larga linear de 5-15 MHz, realizados por um único profissional treinado e certificado.

O exame foi realizado com a criança em decúbito dorsal, permitindo movimentos de rotação da cabeça para os dois lados, com a posição a 45º na direção oposta ao lado examinado com o técnico em pé ao lado da maca do exame.

A imagem ultrassonográfica bidimensional longitudinal da artéria carótida mostra a parede proximal e a parede distal exibidas como duas linhas ecogênicas (adventícia e íntima) separadas por um espaço hipoecoico (média). A distância do bordo da primeira linha brilhante (interface lúmeníntima) e o bordo da segunda linha brilhante (interface média-adventícia) é definida como EMIC.

Foram avaliadas tanto a carótida esquerda quanto a carótida direita para medida da espessura bilateral e, depois, cálculo de valor médio das medidas da carótida. Para este estudo, foi medido a EMIC nos 10 mm proximais à parede das artérias carótidas comuns direita e esquerda. Na avaliação da espessura média-intimal das artérias carótidas, foram avaliados os seguintes parâmetros: EMIC esquerda em milímetros, EMIC direita em milímetros, e a

EMIC média sendo a média das somas das EMIC's esquerda e direita em milímetros.

As medidas de referência da EMIC na infância ainda não são totalmente conhecidas. Não há valores padronizados para medida normal em criança saudável. Baseado em um estudo mais recente que incluiu apenas indivíduos saudáveis com idade entre 1 e 15 anos²¹⁰, decidiu-se pelo ponto de corte para a EMIC em 0,43mm, sendo a medida igual ou maior a esse valor considerada alterada para idade pediátrica.

5.12 Análise estatística

Para caracterizar a população do estudo, foi realizada análise bivariada com testes paramétricos e não paramétricos dependendo das especificidades das distribuições e unidades de medida das variáveis.

As distribuições de variáveis contínuas foram descritas por meio da média e do desvio padrão. E das variáveis categóricas pela frequência relativa das categorias.

As análises univariadas foram desenvolvidas pela comparação de proporções pelo Teste do Qui-quadrado, quando o menor valor esperado das células da tabela de contingência foi maior do que cinco. Nas demais situações, o Teste Exato de Fisher foi aplicado.

A seleção de variáveis independentes, para compor os modelos de regressão logística múltipla, obedeceu às etapas descritas a seguir²⁸⁴:

- I) Todas as variáveis independentes que apresentaram um valor-p igual ou menor que 0,25 foram incluídas no Modelo Inicial.
- II) Em seguida, do Modelo Inicial foram excluídas as variáveis que apresentaram um valor-p > 0,05, obtendo-se, então, o Modelo Reduzido.
- III) O Modelo Inicial foi comparado com o Modelo Reduzido pelo Teste de Razão de Verossimilhança (TRV). Quando o valor-p do TRV foi igual ou maior que 0,05, continuava-se com o Modelo Reduzido.

IV) Os coeficientes das variáveis do Modelo Reduzido e do Modelo Inicial foram comparados. Se as diferenças fossem menor que 20%, o ajuste dos coeficientes de regressão do Modelo Reduzido foi considerado satisfatório, e, então, o Modelo Reduzido foi considerado o Modelo Final de regressão.

V) Quando, pelo menos, o ajuste de um coeficiente do Modelo Reduzido foi considerado não satisfatório, as variáveis excluídas foram reintroduzidas no Modelo Final, uma a uma, até se alcançar um ajuste satisfatório, e obterse o Modelo Final. Como decorrência desta necessidade de ajuste dos coeficientes de regressão, é possível que variáveis estejam presentes no Modelo Final não porque estejam significativamente associadas com o desfecho, mas porque contribuíram para o ajuste dos coeficientes de outras variáveis.

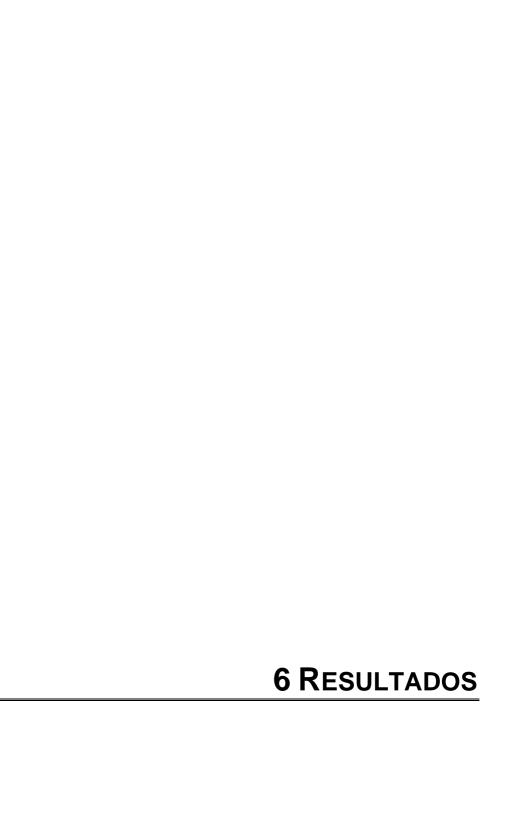
Para o processamento e análise dos dados, foi utilizado o *software* STATA 13.0. Os formulários foram revisados, depois digitados, sendo realizados a validação e os relatórios de consistência para detecção de erros e correção.

5.13 Aspectos éticos

Este estudo foi proposto de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, Portaria do Conselho Nacional de Saúde (CNS), Resolução Nº 196/96.

Os responsáveis pela criança admitida no estudo foram orientados de maneira clara a respeito dos objetivos e da importância da pesquisa, e, também, quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pelo qual assinaram o termo e aceitaram participar do estudo.

O protocolo de pesquisa foi submetido à apreciação para aprovação do Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq – da Diretoria Clínica do Hospital das Clinicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo aprovado em sessão de 08/08/2012 sob protocolo de pesquisa com registro nº 194/12.



6 RESULTADOS

6.1 Caracterização dos sujeitos do estudo

Participaram do estudo 500 crianças de 5 anos a 9 anos,11 meses e 29 dias, que foram categorizados por faixas etárias de 5, 6, 7, 8, e 9 anos, sendo, respectivamente, 117 crianças com 5 anos (23,4%); 66 crianças de 6 anos (13,2%); 129 crianças de 7 anos (25,8%); 100 crianças de 8 anos (20%); e 88 crianças de 9 anos (17,6%). Eram do sexo feminino 260 crianças (52%) e do sexo masculino 240 crianças (48%) (Tabela 8).

Com relação à raça, observou-se que a grande maioria era parda (72,8%), em segundo lugar, branco (19,6%), e uma minoria negra (6,6%) e indígena (1,0%). A escolaridade das crianças demonstrou certa equivalência com suas faixas etárias, como apresentado na Tabela 8.

Com a divisão por classes sociais segundo o Critério Brasil, observouse que a grande maioria dos participantes se encontrava nas classes C1 e C2 (classe média e média baixa), em torno de 74,8% da amostra. Quanto à avaliação do grau de escolaridade materna, 38,4% tinham ensino fundamental incompleto, 30,2% tinham fundamental completo ou médio incompleto e 26,8% tinham até ensino superior incompleto.

Em relação ao tipo de habitação, 63,8% tinham casa própria. A média do número de irmãos foi de 1,9 (±1,4) irmão por criança. A média de pessoas morando no mesmo domicílio da criança que participou do estudo foi de 4,4 (±1,3) pessoas/domicílio. Durante a entrevista, 15 participantes não quiseram informar sua renda por motivos diversos, ficando ausente essa informação para eles. A renda mensal média foi de R\$ 1.136,30 (±617,63), variando entre o mínimo de R\$ 100,00 a R\$ 4990,00 reais. A renda per capta média foi de R\$ 267,69 (±146,64). Na divisão da renda per capta por quartil, observou-se que 50,52% tinham renda per capta no 1º e 2º quartil, e 49,48% tinham renda per capta no 3º e 4º quartil.

<u>6 Resultados</u> 68

Tabela 8 - Caracterização sociodemográfica numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza. CE. Brasil.

N = 500 (%)	
Idade	
5 anos	117 (23,4%)
6 anos	66 (13,2%)
7 anos	129 (25,8%)
8 anos	100 (20%)
9 anos	88 (17,6%)
Sexo	
Feminino	260 (52%)
Masculino	240 (48%)
Raça	
Branca	98 (19,6%)
Parda	364 (72,8%)
Negra	33 (6,6%)
Índio	5 (1%)
Escolaridade da Criança	
Infantil V	120 (24%)
1º ano	84 (16,8%)
2º ano	134 (26,8%)
3º ano	94 (18,8%)
4º ano	68 (13,6%)
Classe Social	
B1	6 (1,2%)
B2	51 (10,2%)
C1	184 (36,8%)
C2	190 (38%)
D	67 (13,4%)
E	2 (0,4%)
Tipo de Habitação	
Alugada	181 (36,2%)
Própria	319 (63,8%)
Renda per Capita media ¹	
Q1/Q2 - R\$ 24,00 -R\$ 230,00	245 (50,52)
Q3/ Q4 - R\$ 231,00 - R\$1000,00	240 (49,48)
Instrução Materna	,
Analfabeto/Infan. Incomp	19 (3,8%)
Infantil Compl/Fund. Incompl	192 (38,4%)
Fund. Compl/Médio Incompl	151 (30,2%)
Médio Comp/Super. Incompl	134 (26,8%)
Superior completo	4 (0,8%)

 $^{^{1}}$ Renda per capta por quartil de valores - N = 485

Foi agrupado o nível de instrução materna em 3 categorias – Analfabeta/Infantil; Fundamental/Médio incompleto e Médio Completo/Superior – para efeito de melhor avaliação nas análises

subsequentes. Nesse novo agrupamento, observaram-se as seguintes frequências para a cada categoria de instrução materna: 211 (42,2%) são Infantil Incompleto/Fundamental Incompleto; 151 (30,2%) têm Fundamental/Médio incompleto; e 138 (27,6%) têm Médio Completo/Superior.

A classe social também foi reagrupada em 3 categorias classificadas em B, C, e D, para efeito estatístico. Nesse novo agrupamento, observaram-se as seguintes frequências para a cada categoria de classe social: 57 (11,4%) estão na classe B, 374 (74,80%) estão na classe C e 69 (13,8%) estão na classe social D.

Observou-se a presença de antecedentes patológicos familiares nos seguintes quesitos:

- História de coronariopatias na família foi positiva em 38,6%, sendo 28,4% em parentes de 1º grau;
- História de hipertensão familiar foi positiva 69,6%; sendo 63,6% em parentes de 1º grau;
- História de aterosclerose na família foi positiva em 16,4%; sendo
 12,8% em parentes de 1º grau;
- História de dislipidemia na família foi positiva em 41,4%; sendo 36,2% em parentes de 1º grau;
- História de obesidade na família foi de 35,2%; sendo 26,2% em parentes de 1º grau;
- História de diabetes na família foi 53,4%; sendo 42,60% em parentes 1º grau.

Agrupando-se história familiar de coronariopatias, de hipertensão, de aterosclerose e de dislipidemia como critério para história de doença cardiovascular na família, observou-se que 78,4% dos participantes tiveram presença positiva de história de DCV na família.

Em relação aos dados do nascimento, a idade gestacional média foi de 38,5 (±1,6) semanas, sendo que 25 crianças (5,0%) nasceram com menos de 37 semanas, 466 crianças (91,36%) nasceram entre 37 e 41 semanas e 9

crianças (1,8%) nasceram com 42 semanas ou mais. Em relação ao peso de nascimento, a média foi de 3.240,7g (±0.526); e as faixas de peso tiveram a seguinte distribuição: 37 crianças (7,4%) tiveram peso ao nascer de menos de 2500g, 325 crianças (65%) nasceram com peso entre 2500g e 3500g e 138 (27,6%) nasceram com peso superior a 3500g (Tabela 9).

Tabela 9 - Dados do nascimento, idade gestacional e peso ao nascer numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

N = 500 (%)	
Idade Gestacional ¹	
< 37 semanas	25 (5%)
37 semanas a 41 semanas	466 (91,36%)
> 41 semanas	9 (1,8%)
Peso ao nascer ²	
< 2500g	37 (7,4%)
2500g a 3500g	325 (65%)
>3500g	138 (27,6%)

¹Idade Gestacional categorizada em < 37 semanas (pré-termo); entre 37 semanas a 41 semanas (termo) e > 41 semanas (pós-termo). ²Peso ao nascer categorizado em < 2500g (baixo peso); 2500g a 3500g (peso de referência) e >3500g (peso elevado).

O perfil antropométrico e medidas clínicas das crianças do estudo encontram-se sumarizados na Tabela 10. Nessa amostra, foi evidenciado que 295 (59%) crianças eram eutróficas, 134 (26,8%) tinham sobrepeso, 60 (12%) tinham obesidade e 5 (1%) crianças tinham obesidade grave, segundo a classificação do IMC pelo Z score. Sobrepeso, obesidade e obesidade grave somados chegaram ao valor 199 crianças (39,8% dos participantes).

A CA foi aumentada para idade e sexo em 21,2% (106) das crianças do estudo. A PAS foi aumentada em apenas 1,2% (6) das crianças e a PAD foi alterada em 7,6% (38) das crianças. Em relação à gordura corporal, calculada pela medida da prega tricipital e da prega subescapular, observou-se que 22% (110) dos participantes do estudo tiveram níveis de gordura corporal acima do normal para sua idade, sexo e raça.

Tabela 10 - Perfil antropométrico de Z score de IMC e CA e medidas clínicas de PAS, PAD e GC numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

N = 500 (%)	
Z score IMC ¹	
Magreza	6 (1,2%)
Eutrofia	295 (59%)
Sobrepeso	134 (26,8%)
Obesidade	60 (12%)
Obesidade grave	5 (1%)
CA ²	
Normal	394 (78,8%)
Aumentada	106 (21,2%)
PAS ³	
Normal	494 (98,8%)
Aumentada	6 (1,2%)
PAD⁴	
Normal	462 (92,4%)
Aumentada	38 (7,6%)
Gordura Corporal⁵	
Normal	390 (78%)
Aumentada	110 (22%)

¹IMC: índice de massa corpórea calculado pelo peso (kg) sobre estatura (m) ao quadrado (kg/m²) e posteriormente classificado pelo z score por faixa etária e sexo segundo a OMS. ²CA: circunferência abdominal categorizada por sexo, idade e classificada posteriormente em normal ou aumentada de acordo com a categoria.³PAS: pressão arterial sistólica classificada como aumentada quando maior que percentil 95 de acordo com sexo/idade/estatura. ⁴PAD: pressão arterial diastólica classificada como aumentada quando maior que percentil 95 de acordo com sexo/idade/estatura. ⁵ Gordura Corporal: calculada a partir das medidas das pregas tricipital e subescapular e classificada de acordo com sexo, idade e raça em normal ou aumentada.

A Tabela 11 mostra o perfil clínico-laboratorial encontrado nos sujeitos do estudo. Os níveis de colesterol foram maiores ou iguais a 170mg/dl em 115 (23%) crianças. O LDL foi detectado acima de 130mg/dl em 31 (6,2%) participantes e mais da metade das crianças (58,0%) teve HDL menor do que 45 mg/dl. Os triglicerídeos apresentaram-se elevados acima de 130mg/dl em 32 (6,4%) participantes da pesquisa. Os níveis de PCR estavam acima de 3,0mg/dl em 13,4% das crianças. A glicemia de jejum apresentou valores limítrofes para 5 (1%) crianças, não havendo crianças com glicemia acima de 126mg/dl. A dosagem da insulina de jejum foi considerada aumentada após a categorização por sexo e idade em 62 (12,4%) crianças. Pela classificação de Dislipidemia e de Síndrome Metabólica, já comentada anteriormente, foi observado presença de

Dislipidemia em 58,0% das crianças e de Síndrome Metabólica em 10,2% das crianças.

Tabela 11 - Perfil clínico-laboratorial numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

N = 500 (%)		
CT ¹		
< 150mg/dl	292(58,4)	
≥ 150mg/dl a 169 mg/dl	93 (18,6)	
≥ 170 mg/dl	115 (23,0)	
LDL ²		
< 100 mg/dl	356 (71,2)	
100 a 129 mg/dl	113 (22,6)	
≥ 130 mg/dl	31 (6,2)	
HDL ³		
< 45mg/dl	290(58,0)	
≥ 45mg/dl	210 (42,0)	
TGC ⁴		
< 100mg/dl	429 (85,8)	
100 a 129mg/dl	39 (7,8)	
≥ 130 mg/dl	32 (6,41)	
PCR ⁵		
≤ 3,0 mg/L	433 (86,6)	
> 3,0 mg/L	67 (13,4)	
Glicemia de Jejum ⁶		
≤ 99 mg/dl	495(99)	
100 a 126 mg/dl	5(1,0)	
> 126 mg/dl	0	
Insulina de Jejum ⁷		
Normal	438 (87,6)	
Aumentada	62 (12,4)	
Dislipidemia ⁸		
Ausência	210 (42)	
Presença	290 (58)	
Síndrome Metabólica ⁹		
Ausência	449 (89,8)	
Presença	51 (10,2)	

¹CT: colesterol total. ²LDL: Low Density Lipoptrtein. ³HDL: High Density Lipoprotein. ⁴TGC; Triglicerídeo, todos classificados de acordo com os critérios para crianças e adolescentes segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia. ⁵PCR: Proteína C Reativa categorizada como de marcador inflamatório para DCV acima de 3,0mg/L segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia⁶. Glicemina de Jejum e ¹Insulina de Jejum categorizadas de acordo com a Diretriz Brasileira de Diabetes da SBD.⁸Dislipidemia: caracterizada como valores de TGC≥130mg/dl, ou HDL < 45mg/dl, ou LDL≥130mg/dl definidos para crianças.⁹Síndrome Metabólica, adaptada para infância considerando a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia definida como a presença: CA > que o normal para idade e sexo, TGC ≥ 130mg/dl, HDL < 45 mg/dl, PAS e PAD ≥ percentil 95 para idade, glicemia de Jejum ≥ a 100mg/dl/Insulina de jejum aumentada para sexo e idade.

A medida da Espessura Média-intimal da Carótida teve média e desvio padrão para EMIC esquerda de 0,42mm (±0,09), e, para EMIC direita, de 0,39mm (±0,07). O valor médio para cada faixa etária sexo encontra-se na Tabela 12.

Tabela 12 - Medidas ultrassonográfica da EMIC (média e desvio padrão) por idade e sexo e por valores categorizados numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

N = 500	• •
Carótida Esquerda	
EMI Média ¹	0,42 (±0,09)
EMIC E ¹ - média por idade	
5 anos	0,39 (±0,07)
6 anos	0,41 (±0,08)
7 anos	0,43 (±0,09)
8 anos	0,44 (±0,09)
9 anos	0,45 (±0,09)
EMIC E ¹ - média por sexo	
Feminino	0,43 (±0,09)
Masculino	0,41 (±0,08)
Carótida Direita	
EMIC Média ²	0,39 (±0,07)
EMIC D ² - média por idade	
5 anos	0,36 (±0,06)
6 anos	0,40 (±0,07)
7 anos	0,39 (±0,07)
8 anos	0,41 (±0,08)
9 anos	0,40 (±0,08)
EMIC D ² - média por sexo	
Feminino	0,39 (±0,07)
Masculino	0,38 (±0,07)
Média das Carótidas ³	
EMIC média ³	0,41 (±0,07)
EMIC M ³ - média por idade	
5 anos	0,38 (±0,06)
6 anos	0,40 (±0,06)
7 anos	0,41 (±0,07)
8 anos	0,43 (±0,07)
9 anos	0,42 (±0,08)
EMIC M ³ - média por sexo	
Feminino	0,41 (±0,07)
Masculino	0,40 (±0,07)
EMIC categorizada ⁴	
< 0,43mm	319 (63,8%)
≥ 0,43mm 1EMIC E: Espassura módia-intimal da carótida osquarda modida	181 (36,2%)

¹EMIC E: Espessura média-intimal da carótida esquerda medida por meio de ultrassonografia, média e desvio padrão. ²EMIC D: Espessura média-intimal da carótida direita medida por meio de ultrassonografia, média e desvio padrão. ³EMIC M: média da soma das EMIC D e EMIC E, média e desvio padrão. ⁴EMIC categorizada com valor de corte para criança de 0,43mm de espessura.

Não houve diferenças significativas para os sexos feminino e masculino. Observam-se valores crescentes da EMIC de acordo com a idade. Considerando o ponto de corte de 0,43mm para EMIC, observou-se que 36,2% das crianças apresentaram EMIC aumentada (Tabela 12).

6.2 Análise univariada

A Tabela 13 mostra a relação do peso ao nascer com os fatores clínicos, laboratoriais e os valores de EMIC das crianças participantes do estudo.

Inicialmente, observa-se, na tabela, que tanto o baixo peso (<2.500g) quanto o peso elevado (>3.500g) correlacionaram-se positivamente com a presença de sobrepeso/obesidade nas crianças do estudo, sendo que 40,54% daqueles que nasceram com baixo peso e 52,9% daqueles que nasceram com peso elevado tinham sobrepeso/obesidade na idade escolar (p=0,001). O peso ao nascer não teve correlação com as medidas corporais de cintura abdominal (p=0,076), nem com os níveis de pressão arterial sistólico ou diastólico (p=0,157 e p=0,345, respectivamente).

Em relação aos parâmetros laboratoriais, o peso ao nascer se correlacionou positivamente com a taxa de triglicerídeos (p= 0,002), sendo maior nas crianças com baixo peso (18,92%) do que naquelas com peso elevado (8,7%). Os parâmetros laboratoriais medidos de colesterol total, LDL, e insulina de jejum não apresentaram correlação com o peso ao nascer (p=0,220, p=0,463 e p=0,119, respectivamente).

Em relação aos parâmetros clínicos de Dislipidemia e Síndrome Metabólica, o peso ao nascer teve correlação positiva com a presença de Dislipidemia, mas não com a de Síndrome Metabólica. Dentre as crianças que nasceram com baixo peso, 81,08% tinham critério para dislipidemia na fase escolar e, dentre as crianças que nasceram com peso elevado, 58,7% tinham critério para dislipidemia na fase escolar (p=0,010).

Tabela 13 - Correlação de fatores clínicos, laboratoriais e valores de EMIC de acordo com o peso de nascimento numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

,	Р	Peso de Nascimento ¹		
	<2.500	2.500 - 3500	>3.500	Valor-p
	n=37 (%)	n=325 (%)	n=138 (%)	
CA ²				
-Normal	27 (72,97)	266 (81,85)	101 (73,19)	
-Aumentada	10 (27,03)	59 (18,15)	37 (26,81)	0,076
Sobrepeso/Obesidade				
-Ausência	22 (59,46)	214 (65,85)	65 (47,1)	
-Presença	15 (40,54)	111 (34,15)	73 (52,9)	0,001
PAS ³				
-Normal	36 (97,30)	323 (99,38)	135 (97,83)	
-Aumentada	1 (2,70)	2 (0,67)	3 (2,17)	0,157
PAD ⁴				
-Normal	33 (89,19)	304 (93,54)	125 (90,58)	
-Aumentada	4 (10,81)	21 (6,46)	13 (9,42)	0,345
CT ⁵				
-Normal	25 (67,57)	257 (79,08)	103 (74,64)	
-Aumentado	12 (32,43)	68 (20,92)	35 (25,36)	0,220
LDL ⁶				
-Normal	33 (89,19)	306 (94,15)	130 (94,2)	
-Aumentada	4 (10,81)	19 (5,85)	8 (5,80)	0,463
TGC ⁸				
-Normal	30 (81,08)	312 (96)	126 (91,3)	
-Aumentada	7 (18,92)	13 (4,00)	12 (8,70)	0,002
Insulina de Jejum				
-Normal	33 (89,19)	291 (89,54)	114 (82,61)	
-Aumentada	4 (10,81)	34 (10,46)	24 (17,39)	0,119
Dislipidemia				
-Ausência	7 (18,92)	146(44,92)	57 (41,30)	
-Presença	30 (81,08)	179 (55,0)	81 (58,70)	0,010
Síndrome Metabólica				
-Ausência	33 (89,19)	297(91,38%)	119 (86,23)	
-Presença	4 (10,81)	28 (8,62)	19 (13,77)	0,228
EMIC ⁹	•	•	•	
-Normal	22(59,46)	223(68,62)	74 (53,62)	
-Aumentada	15 (40,54)	102(31,38)	64 (46,38)	0,008

¹Peso ao nascimento: categorizado em baixo peso (<2500g), peso normal ao nascimento (2500g a 3500g) e peso elevado ao nascer (> 3.500g). ²CA: Circunferência Abdominal. ³PAS: Pressão Arterial Sistólica. ⁴PAD: Pressão Arterial Diastólica. ⁵CT: Colesterol Total. ⁶LDL: *Low Density Lipoptrtein.* ⁷HDL: *High Density Lipoprotein.* ⁸TGC: Triglicerídeo. ⁹EMIC: espessura médio-intimal da carótida.

Em relação à medida da EMIC, observa-se, na tabela, que tanto o baixo peso quanto o peso elevado ao nascer correlacionaram-se positivamente com a presença EMIC aumentada, sendo que 40,5% daqueles que nasceram com baixo peso e 46,38% daqueles que nasceram com peso elevado tinham EMIC espessada na idade escolar (p=0,008) (Tabela 13).

Em relação à história pregressa familiar, não houve correlação estatisticamente significante para história familiar de DCV (p=0,119); para história familiar de obesidade (p=0,480) e para história familiar de diabetes (p=0,172) com presença ou não de baixo peso na criança.

A Tabela 14 mostra a relação de variáveis sociodemográficas e clínicolaboratoriais com presença de Dislipidemia nas crianças participantes do estudo.

Em relação ao sexo, não houve diferenças consideráveis na presença de dislipidemia em meninos e meninas (p=0,526). Analisando-se a presença de dislipidemia pelas faixas etárias, observou-se que, proporcionalmente, houve um aumento da presença de dislipidemia à medida que a idade aumentava, com valor-p significativo (p=0,012). Pela análise do nível socioeconômico estimados pela classe social, renda per capta e tipo de habitação, não houve correlação dessas variáveis socioeconômicas com a presença de dislipidemia na criança (p=0,379; p=0,239 e p=0,940, respectivamente). O grau de instrução materna também não se correlacionou com presença de dislipidemia (p=0,818).

Em relação à idade gestacional (IG) e presença de dislipidemia, observou-se que, dentre as crianças nascidas prematuras (IG < 37 semanas), 76% tiveram presença de dislipidemia (p=0,019). Já em relação ao peso de nascimento, observou-se que a presença de dislipidemia foi correlacionada com o baixo peso (<2500g), chegando a 81,08% de dislipidemia em crianças com baixo peso (p=0,008).

Em relação às medidas clínicas antropométricas, a presença de dislipidemia se correlacionou com circunferência abdominal elevada (p=0,000); com a presença de sobrepeso/obesidade (p= 0,000); com a pressão arterial diastólica aumentada (p=0,017); e com a gordura corporal

aumentada (p= 0,000). A pressão sistólica não teve correlação com dislipidemia (p=0,409).

Já em relação aos exames sanguíneos, a presença de dislipidemia se correlacionou com os níveis elevados de proteína C Reativa (p=0,008), sendo que 73,13% dos que apresentaram PCR elevado também tinham dislipidemia. Dos que tinham níveis insulina de jejum aumentada, 85,48% estavam com dislipidemia (p=0,000) (Tabela 14).

Tabela 14 - Relação de variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais com presença de Dislipidemia numa amostra de 500 crianças

escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil. Variável Dislipidemia Total (n) Valor-p Ν % Sexo 260 147 F 56,54 Μ 240 143 59,58 0,526 Idade 59 5 anos 117 50,43 6 anos 66 42 63,64 62,79 7 anos 129 81 8 anos 100 67 67,00 41 46,59 0,012 9 anos 88 Classe Social 57 38 66,67 В С 347 212 56,68 D 69 40 57,97 0,379 Renda per capta R\$ 24,00 - 229,00 242 135 55,79 R\$ 230 - 1000 243 147 60,49 0,239 Habitação 104 Alugada 180 57,78 Própria 320 186 58,13 0,940 Instrução Materna Infantil/Fundam. 211 125 59,24 Fundam./ Médio 151 88 58,28 Médio/Superior 138 77 55,80 0,818 Idade Gestacional < 37 sem 25 19 76,00 269 37 sem a 41 sem 466 57,73 ≥ 42 sem 9 2 22,22 0,019 Peso ao Nascimento <2500g 37 30 81,08 2.500 - 3.500g325 179 55,08 > 3.500g 138 81 58,70 0,008 CA 204 394 -Normal 51,78 106 -Aumentada 86 81,13 0,000

continua

<u>6 Resultados</u> 78

conclusão

Variável	Total (n)	Dislipi	idemia	Valor-p
Sobrepeso/Obesidade				
-Ausência	301	144	47,84	
-Presença	199	146	73,37	0,000
PAS				
-Normal	494	285	57,69	
-Aumentada	6	5	83,33	0,409
PAD	_			
-Normal	462	261	56,49	
-Aumentada	38	29	76,32	0,017
Gordura Corporal				
- Normal	390	209	53,59	
- Aumentado	110	81	73,64	0,000
PCR				
- Normal	433	241	55,66	
- Aumentado	67	49	73,13	0,008
Insulina de Jejum				
-Normal	438	237	54,11	
-Aumentada	62	53	85,48	0,000

Não houve correlação estatisticamente significante entre história familiar de DCV (p=0,153); história familiar de obesidade (p=0,680); e história familiar de diabetes (p=0,272) com presença de dislipidemia na criança.

A análise univariada do Sobrepeso/Obesidade com as demais variáveis foi dividida em duas tabelas: Tabela 15, com associação de variáveis sociodemográficas e do nascimento com presença de Sobrepeso/Obesidade; e Tabela 16, associação de variáveis clínico-laboratoriais com presença de Sobrepeso/Obesidade.

Em relação ao sexo, observou-se que 42,31% das meninas tinham Sobrepeso/Obesidade, maior do que de meninos, que foi de 37,08%, mas sem um valor-p significativo (p=0,233). Não houve diferenças significativas em relação à presença de Sobrepeso/Obesidade com a idade, sendo a semelhante em todas as faixas etárias (p=0,255). Em relação à classe social, houve correlação positiva da presença de Sobrepeso/Obesidade com as classes sociais mais baixas, que tinham proporcionalmente uma quantidade maior de sobrepeso/obesidade (55,07%), comparando-se a proporção de sobrepeso/obesos nas classes sociais mais elevadas (28,07%), com valor-p significativo (p=0,006). Outras avaliações de nível socioeconômico estimados pela renda per capta e tipo de habitação não tiveram correlação com a

presença de sobrepeso/obesidade na criança (p=0,078 e p=0,924, respectivamente). Também o nível de instrução materna não teve associação com a presença de sobrepeso/obesidade na criança (p=0,157) (Tabela 15).

A idade gestacional não teve associação positiva com presença de sobrepeso/obesidade na criança (p=0,157). Já o peso ao nascimento apresentou correlação positiva com sobrepeso/obesidade, tanto para os nascidos de baixo peso quanto para os nascidos com peso elevado (p=0,001).

Tabela 15 - Relação de variáveis sociodemográficas e do nascimento com presença de Sobrepeso/Obesidade numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza. CE. Brasil.

Variável	Total (n)	Sobrepes	o/Obesidade	Valor-p
		N	%	
Sexo				
F	260	110	42,31	
M	240	89	37,08	0,233
Idade				
5 anos	117	44	37,61	
6 anos	66	32	48,48	
7 anos	129	55	42,64	
8 anos	100	32	32,00	
9 anos	88	36	40,91	0,255
Classe Social				
В	57	16	28,07	
С	347	145	38,77	
D	69	38	55,07	0,006
Renda per capta				
R\$ 24,00 - 229,00	242	87	35,95	
R\$ 230 - 1000	243	107	44,03	0,078
Habitação			·	·
Alugada	180	71	39,44	
Própria	320	128	40,00	0,924
İnstrução Materna			,	·
Infantil/Fundam.	211	94	44,55	
Fundam./ Médio	151	57	37,75	
Médio/Superior	138	48	34,78	0,157
Idade Gestacional			•	•
< 37 sem	25	8	32,00	
37 sem a 41 sem	466	185	39,70	
≥ 42 sem	9	6	66,67	0,197
Peso ao Nascimento			•	•
<2500g	37	15	40,54	
2.500 – 3.500g	325	111	34,15	
> 3.500g	138	73	39,80	0,001

Os dados da Tabela 16 mostram que a CA foi aumentada em crianças com sobrepeso/obesidade, com forte correlação positiva (p=0,000), ratificando essa associação esperada. A PAS não apresentou associação sobrepeso/obesidade (p=0,222); já a PAD se correlacionou positivamente com o excesso de peso na criança (p=0,000). A correlação da positiva presença de gordura corporal aumentada com sobrepeso/obesidade (p= 0,000) confirma a indicação do IMC como um real excesso de peso por aumento de massa gorda, e não apenas aumento de tecido muscular ou ósseo na criança.

Os níveis aumentados de colesterol total, de LDL, triglicerídeos e os níveis baixos de HDL se correlacionaram positivamente com excesso de peso na criança (p=0,000; p=0,004; p=0,000 e p=0,000, respectivamente). A Insulina de Jejum aumentada também se correlacionou positivamente, e 85,48% das crianças com insulina de jejum aumentada também tinham sobrepeso/obesidade (p=0,000). Os níveis de PCR aumentados tiveram correlação positiva com sobrepeso/obesidade (p=0,001). A Dislipidemia e Síndrome Metabólica também se associaram positivamente com a presença de sobrepeso/obesidade (p=0,000 e p=0,000, respectivamente) (Tabela 16).

Tabela 16 - Relação de variáveis clínico-laboratoriais com presença de Sobrepeso/Obesidade numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

Variável	Total (n)	Sobrepeso	/Obesidade	Valor-p
		N	%	
CA				
-Normal	394	97	24,62	
-Aumentada	106	102	96,23	0,000
PAS				
-Normal	494	195	39,47	
-Aumentada	6	4	66,67	0,222
PAD				
-Normal	462	168	36,36	
-Aumentada	38	31	81,58	0,000
Gordura Corporal				
- Normal	390	103	26,41	
- Aumentado	110	96	87,27	0,000
СТ				
- Normal	385	126	32,73	
- Aumentado	115	73	63,48	0,000

continua

<u>6 Resultados</u> 81

conclusão

LDL				
- Normal	469	179	38,17	
 Aumentado 	31	20	64,52	0,004
HDL				
- Normal	290	96	33,10	
- Diminuído	210	103	49,05	0,000
TGC				
- Normal	468	174	37,18	
- Aumentado	32	25	78,13	0,000
PCR				
- Normal	433	155	35,80	
- Aumentado	67	44	65,67	0,001
Insulina de Jejum				
-Normal	438	146	33,33	
-Aumentada	62	53	85,48	0,000
Dislipidemia				
-Ausência	210	53	25,24	
-Presença	290	146	50,34	0,000
Síndrome Metabólica	_	_	_	
-Ausência	449	150	33,41	
-Presença	51	49	96,08	0,000

Houve correlação estatisticamente significante para história de obesidade familiar (p=0,000) com presença de sobrepeso/obesidade na criança. Já história familiar de DCV (p=0,222) e história familiar de diabetes (p=0,065) não tiveram correlação com presença de sobrepeso/obesidade na criança.

A Tabela 17 correlaciona variáveis sociodemográficas e clínicolaboratoriais com presença de Síndrome Metabólica (SM).

Tabela 17 - Relação de variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais com presença de Síndrome Metabólica numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

	scolares de 5 a			
Variável	Total (n)	Síndrome l		Valor-p
		N	%	
Sexo				
F	260	28	10,77	
M	240	23	9,58	0,768
Idade				
5 anos	117	8	6,84	
6 anos	66	8	12,12	
7 anos	129	14	10,85	
8 anos	100	8	8,00	
9 anos	88	13	14,77	0,366
Classe Social				
В	57	1	1,75	
С	347	42	11.23	
_ D	69	8	11,59	0,081
Renda per capta				
R\$ 24,00 - 229,00	242	24	9,92	
R\$ 230 - 1000	243	27	11,11	0,767
Habitação				
Alugada	180	18	10,00	
Própria	320	33	10,31	0,912
Instrução Materna				
Infantil/Fundam.	211	31	14,69	
Fundam./ Médio	151	13	8,61	
Médio/Superior	138	7	5,07	0,011
Idade Gestacional				
< 37 sem	25	0	0,00	
37 sem a 41 sem	466	50	10,73	
≥ 42 sem	9	1	11,11	0,224
Peso ao Nascimento				
<2500g	37	4	10,81	
2.500 – 3.500g	325	28	8,62	
> 3.500g	138	19	13,77	0,244
Sobrepeso/Obesidade				
-Ausência	301	2	0,66	
-Presença	199	49	24,62	0,000
PCR			•	
- Normal	433	29	6,70	
- Aumentado	67	22	32,84	0,000

A presença de Síndrome Metabólica foi equivalente em meninos e meninas, sendo a porcentagem de meninas com SM de 10,77% e de meninos de 9,58% (p= 0,768). Não houve diferenças significativas em relação à presença de SM com a idade, sendo semelhante em todas as faixas etárias (p=0,366).

Em relação ao nível socioeconômico estimado pela classe social, à renda per capta e ao tipo de habitação, não houve correlação dessas variáveis socioeconômicas com a presença de SM na criança (p=0,081; p=0,767 e p=0,912, respectivamente). O grau de instrução materna também se correlacionou com presença de dislipidemia, sendo o nível de instrução materna mais baixa no qual se encontrou o maior número de crianças com SM (p=0,011).

A idade gestacional e o peso ao nascer não tiveram correlação com a presença de SM (p=0,224 e p=0,244, respectivamente). Em relação à presença de sobrepeso/obesidade e SM, foi encontrado correlação positiva com valor de p=0,000. Os níveis de PC R aumentados tiveram correlação positiva com SM (p=0,000) (Tabela 18).

Houve correlação estatisticamente significante para história familiar de DCV (p=0,012) e de obesidade familiar (p=0,007) com presença de SM na criança. Já história familiar de diabetes (p=0,085) não teve correlação com presença de SM na criança.

A Tabela 18 mostra a relação entre os valores de EMIC maior ou acima de 0,43mm com as variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais estudadas.

Tabela 18 - Relação de variáveis sociodemográficas e clinico-laboratorial com presença de espessamento de carótida (EMIC ≥ 0,43mm) numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE. Brasil.

OL, D.	aon.			
Variável	Total (n)	EMIC	≥ 0,43	Valor-p
		N	%	
Sexo				
F	260	101	38,85	
M	240	80	33,33	0,226
Idade				
5 anos	117	21	17,95	
6 anos	66	28	42,42	
7 anos	129	51	39,53	
8 anos	100	44	44,00	
9 anos	88	37	42,05	0,000
Classe Social				
В	57	14	24,56	
С	347	133	35,56	
D	69	34	49,28	0,015 continua

<u>6 Resultados</u> 84

continuação

Variável	Total (n)	EMIC	≥ 0,43	Valor-p
	()	N	%	•
Renda per capta				
R\$ 24,00 - 229,00	242	74	30,58	
R\$ 230 - 1000	243	101	41,56	0,014
Habitação				
Alugada	180	65	36,11	
Própria	320	116	36,25	1,000
Instrução Materna				
Infantil/Fundam.	211	94	44,55	
Fundam./ Médio	151	47	31,13	
Médio/Superior	138	40	28,99	0,004
Idade Gestacional				
< 37 sem	25	12	48,00	
37 sem a 41 sem	466	166	35,62	
≥ 42 sem	9	3	33,33	0,474
Peso ao Nascimento				
<2500g	37	15	40,54	
2.500 – 3.500g	325	102	31,38	
> 3.500g	138	64	46,38	0,008
CA				
-Normal	394	103	26,14	
-Aumentada	106	78	73,58	0,000
PAS				
-Normal	494	177	35,83	
-Aumentada	6	4	66,67	0,118
PAD				
-Normal	462	148	32,03	
-Aumentada	38	33	86,84	0,001
Gordura Corporal				
- Normal	390	102	26,15	
- Aumentado	110	79	71,82	0,000
Sobrepeso/Obesidade				
-Ausência	301	53	17,61	
-Presença	199	128	64,32	0,001
СТ				
- Normal	385	83	21,56	
- Aumentado	115	98	85,22	0,000
LDL				
- Normal	469	154	32,84	
- Aumentado	31	27	87,10	0,000
HDL				
- Normal	290	98	33,79	
- Diminuído	210	83	39,20	0,220
TGC				
- Normal	468	154	32,91	
- Aumentado	32	27	84,38	0,000
				continu

continua

conclusão

,	Total (n)	EMIC	≥ 0,43	Valor-p
PCR				
- Normal	433	134	30,95	
- Aumentado	67	47	70,15	0,001
Insulina de Jejum				
-Normal	438	123	28,08	
-Aumentada	62	58	93,55	0,000
Dislipidemia				
-Ausência	210	36	17,14	
-Presença	290	145	50,00	0,001
Síndrome Metabólica				
-Ausência	449	134	29,84	
-Presença	51	47	92,16	0,000

Houve correlação estatisticamente significante para história de obesidade familiar (p=0,045) com presença de EMIC aumentada na criança. Já história familiar de DCV (p=0,368) e história familiar de diabetes (p=0,263) não tiveram correlação positiva com presença de espessamento da EMIC na criança.

6.3 Análise multivariada

Foi realizada a análise multivariada empregando a técnica de regressão logística para avaliar a medida de intensidade de associação para os desfechos dislipidemia, sobrepeso/obesidade e espessura média-intimal da carótida (EMIC). A magnitude da associação entre os fatores independentes e as variáveis dependentes foi expressa em *Odds Ratio (OR)*, e os respectivos intervalos de confiança de 95% nas tabelas abaixo. Como apresentado anteriormente, em decorrência da necessidade de ajuste dos coeficientes de regressão em algumas das análises, é possível que variáveis estejam presentes sem que sejam significativamente associadas com o desfecho, mas porque contribuíram para o ajuste dos coeficientes de outras variáveis.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 19, pode-se observar que a Dislipidemia esteve associada significantemente com a idade gestacional menor que 37 semanas (OR = 11,40; IC95%: 1,47 - 87,90), com

baixo peso ao nascer (<2.500g) (OR = 3,52; IC95%: 1,29 - 9,62), com excesso de peso (sobrepeso/obesidade) (OR = 2,11; C95%: 1,29 - 3,45), com a medida da circunferência abdominal (OR = 2,21; C95%: 1,10 - 4,42), e com a dosagem de insulina de jejum (OR = 2,39; C95%: 1,03 - 5,52).

Tabela 19 - Regressão logística múltipla da Dislipidemia, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

Variáveis Independentes	Odds Ratio	Erro Padrão	Valor-p	I.C. 95% do OR
Idade (5 anos¹)				
- 6 anos [£]	1,54	0,52	0,205	0,78 - 3,02
- 7 anos [£]	1,41	0,39	0,217	0,81 - 2,45
- 8 anos	2,35	0,71	0,005	1,29 - 4,26
- 9 anos [£]	0,77	0,24	0,414	0,42 - 1,42
Idade Gestacional ²				
- <37 semanas	11,40	11,88	0,020	1,47 - 87,90
- De 37sem a 41 sem	8,83	7,70	0,012	1,59 - 48,78
Peso ao nascer ³				
- < 2500g	3,52	1,80	0,014	1,29 - 9,62
- > 3500g [£]	0,92	0,21	0,073	0,59 - 1,44
Sobrepeso/Obesidade ⁴	2,11	0,53	0,003	1,29 – 3,45
CA ⁴	2,21	0,78	0,025	1,10 – 4,42
Insulina de Jejum ⁴	2,39	1,02	0,040	1,03 – 5,52

¹Categoria de Referência: 5 anos

Na primeira análise para sopreso/obesidade, na Tabela 20, observa-se que houve associação estatisticamente significante com a classe social mais baixa (OR = 3.51; IC95%: 1.60 - 7.69), com a renda per capita maior (OR = 1.59; IC95%: 1.08 - 2.33) e com o peso ao nascer elevado (>3.500g) (OR = 2.55; IC95%: 1.67 - 3.90).

²Categoria de Referência: ≥ 41 semanas

³Categoria de Referência: peso 2500g a 3500g

⁴Categoria de Referência: normal

[£]Esta variável foi mantida no modelo de regressão múltipla para assegurar um melhor ajuste da variável sobrepeso/obesidade

Tabela 20 - Regressão logística múltipla do sobrepeso/obesidade, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

•				1.0.050/ 1
Variáveis Independentes	Odds Ratio	Erro Padrão	Valor-p	I.C. 95% do OR
Classe Social ¹				
$C_{\tilde{\epsilon}}$	1,65	0,53	0,122	0,87 - 3,12
D	3,51	1,40	0,002	1,60 - 7,69
Renda ²				
R\$230-1000	1,59	0,31	0,017	1,08 - 2,33
Peso ao Nascer ³				
< 2500g [£]	1,16	0,42	0,683	0,56 - 2,37
> 3500g	2,55	0,55	0,000	1,67 - 3,90

¹Categoria de Referência: Classe social B

Continuando a análise para sobrepeso/obesidade, na Tabela 21, observa-se que houve associação estatisticamente significantemente com a circunferência abdominal (OR = 43,99; IC95%: 15,29 – 126,57), com gordura corporal (OR = 9,62; IC95%: 4,82 – 19,21) e com o colesterol total elevado (>3.500g) (OR = 2,55; IC95%: 1,67 – 3,90). A associação com circunferência abdominal e gordura corporal já é conhecida, e se fez a análise para efeito de ratificação.

Tabela 21 - Regressão logística múltipla do sobrepeso/obesidade, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

Variáveis Independentes	Odds Ratio	Erro Padrão	Valor-p	I.C. 95% do OR
CA ¹	43,99	23.72	0,000	15,29 – 126,57
Gordura Corporal ²	9,62	3,39	0,000	4,82 – 19,21
Colesterol Total ³	2,99	0,86	0,000	1,70 - 5,28

1Categoria de Referência: normal 2Categoria de Referência: normal 3Categoria de Referência: < 170mg/dl

Os dados apresentados na Tabela 22 apresentam a análise multivariada para EMIC. Observa-se que houve associação estatisticamente significante e de forma crescente com a idade, sendo 5,02 vezes maior uma criança de 9

²Categoria de Referência: R\$ 24,00 – 230,00

³Categoria de Referência: 2.500g – 3.500g

[£]Esta variável foi mantida no modelo de regressão múltipla para assegurar um melhor ajuste da variável sobrepeso/obesidade.

anos ter a EMIC aumentada (IC95% = 1,95 – 12,88; p=0,001). A EMIC esteve associada significantemente com o nível de instrução materna baixo (OR = 0,46; IC95% = 0,23 – 0,90), com os níveis elevados de pressão diastólica (OR = 7,61; IC95% = 2,18 – 26,53), com presença de sobrepeso/obesidade (OR = 4,81; IC95% = 2,50 – 9,24), com níveis de colesterol total elevados (OR = 20,8; IC95% = 10,17 – 42,92), com níveis de proteína C reativa elevados (OR = 3,03; IC95% = 1,27 – 7,21) e com níveis de insulina de jejum elevados (OR = 10,4; IC95% = 3,03 – 36,24).

Tabela 22 - Regressão logística múltipla da EMIC, numa amostra de 500 crianças escolares de 5 a 9 anos em Fortaleza, CE, Brasil.

Variáveis Independentes	Odds Ratio	Erro Padrão	Valor-p	I.C. 95% do OR
Idade (5 anos¹)				
-6 anos	3,06	1,54	0,027	1,13 – 8,23
-7 anos	3,12	1,34	0,008	1,34 - 7,28
-8 anos	3,51	1,65	0,008	1,39 - 8,86
-9 anos	5,02	2,41	0,001	1,95 – 12,88
Instrução Materna ²				
- Fundamental/Médio Inc.	0,46	0,159	0,025	0,23 - 0,90
- Médio com./Superior [£]	0,55	0,187	0,081	0,28 - 1,07
PAD ³	7,61	4,84	0,001	2,18 – 26,53
Sobrepeso/Obesidade ³	4,81	1,60	<0,001	2,50 - 9,24
CA ^{3 £}	1,92	0,819	0,126	0,83 - 4,43
CT ⁴	20,8	7,67	<0,001	10,17 – 42,92
PCR ⁵	3,03	1,34	0,012	1,27 – 7,21
Insulina de Jejum ³	10,4	6,63	<0,001	3,03 – 36,24

¹Categoria de Referência

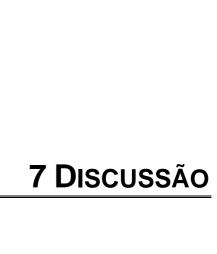
²Categoria de Referência: Não Estudou ou Fundamental incompleto.

³Categoria de Referência: Normal

⁴Categoria de Referência: < 170mg/dl

⁵Categoria de Referência: < 3mg/ml

[£]Esta variável foi mantida no modelo de regressão múltipla para assegurar um melhor ajuste da variável sobrepeso/obesidade.



7 DISCUSSÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, chegando a 31% das causas de mortes em nível global. Mais de 75% das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda. Evidências mostram que a DCV, principalmente representada pela aterosclerose, tem início de seu desenvolvimento na infância, e as crianças expostas seguem, ocultas e silenciosamente, por muitos anos, manifestando suas complicações na fase adulta^{1-5,65}, determinando um impacto pessoal, social e econômico de grandes proporções.

Dados da OMS mostram que mais de três quartos das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda, e estima-se que, até 2020, a prevalência de DCV aumentará acima de 100% nesses países⁵, constituindo um problema de saúde pública grave, que necessita melhor conhecimento da realidade local para realização de intervenções eficazes.

O grupo de estudo da presente pesquisa foi constituído por uma amostra de crianças escolares de 5 a 9 anos provenientes de instituições públicas da Regional IV da cidade de Fortaleza no estado do Ceará, região do Nordeste do país que ainda se caracteriza pelas diferenças socioeconômicas com outras regiões mais desenvolvidas. A distribuição por faixa etária de 5, 6, 7, 8, e 9 anos, foi de 117 crianças com 5 anos (23,4%); 66 crianças de 6 anos (13,2%); 129 crianças de 7 anos (25,8%); 100 crianças de 8 anos (20%) 88 crianças de 9 anos (17,6%), demostrando um equilíbrio proporcional nas idades das crianças da amostra, com representação significativa para todas as faixas etárias estudadas. A maioria das crianças era do sexo feminino, sendo 52% dos participantes, o que corrobora com a distribuição do Censo Demográfico de 2010, em que descreve a proporção de 51% de mulheres na população brasileira.^{285,286} Vale ressaltar que eram todas crianças prépúberes.

Com relação à raça, encontrou-se que a maioria dos participantes se considerou da cor parda, chegando a 72,8% dos participantes. O Censo de 2010 detectou mudanças da raça/cor declarada no Brasil, sendo que a população parda passou a ser considerada a maior do Brasil, em torno de 50,7%, e destaca que a persistência de diferenças entre a distribuição de grupos raciais, com uma maior concentração de pardos e negros no Norte e Nordeste, e de brancos no Sul e Sudeste, que acompanha os padrões históricos de ocupação no país e das desigualdades sociais.^{285,286}

Quando se compara a escolaridade da criança com as faixas etárias dessas, observa-se que há uma equivalência bem próxima do nível escolar pela idade correspondente ao ano de estudo da criança, não havendo atrasos escolares consideráveis. Isso se deve, principalmente, a um programa de parceria do governo estadual, municipal e juntamente à UNICEF que vem, desde 2004, agindo em frentes de melhorias do ensino público. O Programa de Alfabetização na Idade Certa – PAIC, que depois foi ampliado para o PAIC MAIS, visa melhorar os resultados de aprendizagem dos alunos da rede pública até o 5º ano escolar. Em 2016, o estado do Ceará foi destaque no Brasil, com 73,9% alunos das redes públicas concluindo o ensino fundamental em nível adequado, segundo análise do Sistema Permanente de Avaliação da Educação Básica.²⁸⁷

Em relação à avaliação do nível socioeconômico da amostra, foi encontrado que a maioria dos participantes se encontrava no nível social C1 e C2, segundo o Critério Brasil, com o predomínio então da classe média a média baixa nessa amostra. Na grande Fortaleza, estima-se que 15,5% da população esteja na classe C1 e 33,4% na classe C2.²⁸⁸ Nas crianças desse estudo, foi visto que 36,8% estavam na classe C1 e 38% na classe C2, e isso se explica por serem provenientes de escolas públicas. O nível de instrução materna mostrou que a grande maioria tinha algum grau de instrução, sendo que 30,2% tinham até ensino médio incompleto e 27,2% tinham de ensino médio completo a superior. Somente 3,8% das mães das crianças não eram alfabetizadas.

Em relação ao tipo de habitação da criança, foi averiguado que 63,8% moravam em casa própria e que, em média, moravam 4,4 (±1,3) pessoas/domicílio. A renda média mensal ficou em R\$ 1.136,30 (±617,63), o que se aproxima da classificação de classe social do Critério Brasil, em que se afirma que a renda média bruta familiar da Classe C é de R\$ 1.494,53. Então, o nível socioeconômico dos participantes do estudo está de acordo com a avaliação nacional da classe média e média baixa brasileira^{285,286} que é distante da realidade dos países desenvolvidos, em que muitos estudos de avaliação de preditores para DCV na infância acontecem.

Estudos como de Forsdahl, em 1977, já associava condições de vida na infância e adolescência como um fator importante para morte por doença aterosclerótica. A má nutrição intraútero, associada a condições adversas no início da vida e durante a primeira infância também se mostraram correlacionadas com as doenças crônicas no adulto, como propõe a teoria DOHaD.²⁹⁰ Uma revisão realizada por McEniry¹¹ avaliou estudos populacionais em países de baixa e média renda, analisando a associação entre condições de vida precoce e doença no adulto, e observou que essas condições podem estar associadas à doença cardíaca e ao diabetes, dentre outras patologias. Não obstante, há estudos que não confirmam essa associação.^{51,53,54,60,289}

A avaliação dos dados de nascimento entre os participantes do estudo mostrou que idade gestacional média foi de 38,5 (±1,6) semanas e a maioria das crianças nasceu com idade gestacional adequada (91,36%), com frequência de partos nascidos com menos de 37 semanas de apenas 5%, inferior à média nacional de 11,9%^{1,2}, o que pode ser explicado, possivelmente, pelas boas condições assistenciais da rede pública hospitalar nessa área de Fortaleza.

O peso ao nascer teve média de 3.240,7g (±0.526); com uma frequência de baixo peso ao nascer de 7,4% e de peso acima de 3.500 de 27,6%. No Brasil, estudos populacionais mostram que a média de peso ao nascer é de 3.168g e o baixo peso foi constatado em 8,5% dos nascimentos do país, com

variações regionais, sendo no Sudeste de 9,2% e no Norte de 7,6%.^{1,2} A amostra do estudo se aproxima do perfil nacional.

A análise do peso ao nascer das crianças desse grupo de estudo com as variáveis independentes revelou que o peso ao nascer está correlacionado positivamente com a presença de sobrepeso/obesidade na criança. Dentre as nascidas 40,54% crianças com baixo peso, apresentaram sobrepeso/obesidade encontrados na idade atual; e, dentre as crianças nascidas com peso superior a 3.500g, houve 52,9% de excesso de peso na idade escolar atual (p=0,001). Na Tabela 19, na análise multivariada para avaliar a magnitude de associação entre sobrepeso/obesidade e variáveis independentes, evidenciou-se uma forte correlação do sobrepeso/obesidade com o peso acima de 3500g (p=0,000), com 2,55 mais chance de ter excesso de peso (IC95%: 1,67 - 3,90).

O peso ao nascer não apresentou correlação com outras variáveis de medidas corporais, como circunferência abdominal e nível de pressão arterial.

Vários estudos durante muitos anos comprovaram, em diversos aspectos, a correlação baixo peso com obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial, resistência insulínica, dentre outros riscos cardiovasculares na idade adulta. 32,50,54,290,291-294

Outras pesquisas trouxeram novos aspectos, associando o excesso de peso ao nascer e a obesidade materna com obesidade, dislipidemias e outros riscos cardiovasculares futuros. 48,49,64,295-297 As alterações epigenéticas não estariam associadas apenas às condições restritivas do RN de baixo peso ao nascer. O peso excessivo desde o intraútero poderia produzir alterações permanentes no sistema neuro-endócrino-metabólico, com alterações de células pancreáticas, adiposas e outros sistemas que regulam o peso corporal. 296,298 Ao que parece, a plasticidade do desenvolvimento pode levar a (re)programação fenotípica a depender da interação com o meio ambiente.

Alguns estudos apontaram o ganho de peso associado ao crescimento rápido nos dois primeiros anos de vida e não ao peso baixo ao nascer como um fator de risco futuro.²⁹⁹ Em estudos de coorte de nascimentos, os indivíduos que eram pequenos ou magros ao nascimento e tiveram

crescimento rápido da infância mostraram maior risco de doença na idade adulta.²⁹⁹ Fatores que sinalizam e regulam o crescimento *catch-up* pós-natal podem, portanto, contribuir para a patogênese subjacente à hipótese de origem fetal.²⁹⁹

A associação de alterações do peso ao nascer com fatores de risco cardiovascular corrobora com a ideia inicial da origem desenvolvimentista da saúde e da doença. Entretanto, a explicação de baixo peso ao nascer como fenômeno modificador do metabolismo da criança deixa de ser isoladamente o principal achado correlacionado aos riscos cardiovasculares, com ampliação desse conceito. Nesse estudo, tanto o baixo quanto o peso elevado estão associados a riscos metabólicos. Uma variante da hipótese original de Barker foi formulada dada a crescente prevalência de obesidade, na qual a nutrição excessiva ou ganho excessivo de peso durante a gravidez pode estar associada à obesidade e a condições relacionadas na idade adulta da criança. 55,300,301 De acordo com este conceito, o excesso de peso materno ou ganho de peso excessivo na gravidez perturba o ambiente intrauterino durante o desenvolvimento fetal, produzindo alterações permanentes no hipotálamo, células das ilhotas pancreáticas, tecido adiposo ou outros sistemas biológicos que regulam o peso corporal. 301

Shcelong *et al.*³⁰⁰, em uma meta-análise realizada a respeito da abordagem crítica à origem fetal das doenças, procuraram caracterizar, tanto qualitativa quanto quantitativamente, o aspecto global da relação entre o peso ao nascer e o sobrepeso a longo prazo, incluindo estudos em países da Europa, Ásia, Austrália, América do Norte e do Sul. Eles mostraram com alta consistência que o aumento do peso ao nascer (> 4000g) pode levar a uma duplicação do risco de peso excessivo em idade futura. O baixo peso ao nascer (<2500g) foi associado a um menor risco de sobrepeso, demonstrando que, em todo o espectro de peso ao nascer, existe uma relação positiva linear com risco de sobrepeso tardio. Eles ressaltam que esses dados fornecidos não devem ser interpretados em termos de um efeito "benéfico" de um peso reduzido ao nascer. Pelo contrário, as observações epidemiológicas, clínicas e experimentais demonstraram de forma convincente consequências

deletérias a longo prazo associadas a uma diminuição do peso ao nascer, especialmente no que se refere às perturbações e doenças associadas à síndrome metabólica.³⁰⁰

Também constam na literatura estudos que não encontraram associações entre marcadores perinatais e riscos futuros, apresentando resultados que contestam a hipótese original de Barker. 47,50-54,57-63,302

Estudo realizado na África do Sul não mostrou relação entre o peso ao nascer e os achados em adultos relacionados ao risco cardiovascular. No entanto, encontraram-se evidências de que o crescimento somático (peso corporal e índice de massa corporal) estava significativamente relacionado à obesidade e à utilização atenuada de glicose estimulada pela insulina na idade adulta. Esses achados sugeriram que as origens da doença cardiovascular do adulto estão relacionadas ao crescimento somático e não ao crescimento intrauterino, e estão presentes ainda durante a infância.³⁰²

Em um estudo realizado na Guatemala, também não foi encontrado associação entre obesidade e riscos para DCV com peso ao nascimento. Monteiro *et al.*, no Brasil, mostraram que o tamanho no nascimento, o tamanho alcançado na infância e, particularmente, a velocidade de crescimento no início da vida foram associados ao aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes brasileiros, não se correlacionando ao peso ao nascer.³⁰³

De todo modo, na literatura, encontra-se farta argumentação sobre a influência do crescimento no período intrauterino e nos primeiros anos de vida para a saúde futura dos indivíduos, particularmente no que se refere à obesidade e à DCV.

Sobre os níveis pressóricos, a literatura também aponta relação com o peso de nascimento, mas, nessa amostra, não se observou correlação com os níveis pressóricos sistólicos ou diastólicos. Alguns estudos mostram associação HAS com o peso ao nascer. Em um estudo realizado em Ouro Preto, as crianças com baixo peso ao nascer (≤2,500 g) apresentaram uma probabilidade 3 vezes maior de apresentar pressão arterial acima do percentil 90 do que aquelas cujo peso ao nascer estava acima.⁷⁴ Em um estudo

realizado com crianças nascidas com prematuridade elevada, foi verificado elevação da PAS e da PAD no consultório com idade corrigida de 2,5 anos.³⁰⁴ De outro lado, Steinthorsdottir *et al.*, 2012,⁵² não encontraram associação entre o peso ao nascer e a PA absoluta em crianças, tal como no presente trabalho, mostrando a necessidade de mais estudos.

O estudo do perfil metabólico das crianças dessa amostra mostrou que a taxa de triglicerídeos estava mais elevada nas crianças que nasceram com baixo peso (p=0,002) e a presença de dislipidemia também se destacou nas crianças que nasceram com baixo peso (p=0,010). Os primeiros estudos sobre origem fetal de dislipidemia mostraram que o baixo peso ao nascer esteve associado ao perfil lipídico aterogênico na vida adulta. Na sequência, alguns estudos forneceram apenas um apoio fraco para a hipótese de que o baixo peso ao nascer pode predizer os níveis de lipídios no adulto. 77,305 Aparentemente, as contribuições do peso ao nascer para dislipidemia parecem inconsistentes, porém, esse estudo mostrou essa forte correlação de dislipidemia com o peso ao nascer.

Um dos primeiros estudos encontrando associações entre baixo peso ao nascer e concentrações elevadas de triglicerídeos em infância foi com Donker et al. 306, em 1997. Outros estudos posteriores tiveram o mesmo achado. Também se buscou a ideia de que o elevado peso ao nascer pudesse estar associado à dislipidemia futura, avaliando-se fatores de risco ateroscleróticos correlacionados com alto peso ao nascer, que evidenciou não ser um fator preditivo para hipercolesterolemia ou HDL e ésteres de LDL-colesterol. 307

Chama atenção nesse estudo a correlação da espessura da médiaintimal da carótida aumentada tanto com o baixo peso ao nascer e também o
peso excessivo ao nascer na análise univariada. O aumento da EMIC das
artérias carótidas é considerado um importante marcador para a doença
cardiovascular.²⁰³ Alguns estudos mostraram a correlação inversa entre o
baixo peso ao nascer e o EMIC.^{265,308,309} O peso ao nascer acima de 3.500
gramas e baixo peso ao nascer são duas expressões fenotípicas diferentes,
mas ambos estão relacionados ao aumento do risco de doença cardiovascular
e aterosclerose subclínica.²⁶⁸

Alguns estudos mostraram que o baixo peso ao nascer está relacionado ao aumento do risco de doença coronariana em adultos e associado à disfunção endotelial vascular desde crianças.^{265, 310} Mas, ao que parece, o baixo peso ao nascer associado ao um crescimento exagerado pós-natal pode ser tão importante quanto os fatores pré-natais para explicar a relação entre baixo peso ao nascer e risco subsequente de doença cardiovascular.²⁶⁵

Não obstante, estudos recentes mostram que há evidência de que pessoas nascidas com peso elevado também podem ter risco aumentado de doença cardiovascular na idade adulta. Estudos apontam essa evidência.^{270,271}.

Tanto a obesidade quanto o elevado peso ao nascer foram associados à espessura da media-intimal carotídea de forma gradual e aditiva. Estudos mostraram que adultos jovens nascidos grandes para a idade gestacional são mais propensos a ser obesos e apresentarem EMIC mais elevadas com um aumento do risco de disfunção cardíaca e vascular. Dravta et al. observaram que maior peso ao nascer esteve significativamente associado ao aumento da EMIC aos 11 anos de idade e não foram encontradas evidências de impacto de menor peso ao nascer. Os detalhes dos mecanismos subjacentes permanecem desconhecidos, apesar de já se conhecer a relação entre obesidade e doença aterosclerótica.

Em nosso estudo, encontramos a circunferência abdominal (CA) aumentada em 21,2% das crianças. Pedroni *et al.* (2013) avaliaram escolares no Sul do Brasil e constataram prevalência de 28,7% para obesidade abdominal.³¹¹ A medida da CA é o melhor parâmetro para diagnosticar obesidade central e para relacionar-se com o risco metabólico.⁸⁷

Até há pouco tempo não havia medidas de referência com consenso de ponto de corte para cada faixa etária pediátrica, entretanto, estudos de avaliação do tecido adiposo em crianças e adolescentes mostraram que a medida da CA e do IMC são métodos viáveis para estimar obesidade. ^{87,115} A CA é um indicador de gordura visceral, que já foi bem explorada na população adulta e tem sido mais recentemente identificada como um fator de risco em crianças e adolescentes. ¹²⁰

No presente estudo, a porcentagem de gordura corporal foi medida por meio de medidas tricipital e da prega subescapular, com cálculos para cada idade, e observou-se 22% de crianças com excesso de gordura corporal. Apesar de nem sempre serem avaliadas, são de grande importância as medidas da composição corporal da criança, pois podem ser utilizadas para avaliar tanto padrões de crescimento e desenvolvimento quanto para quantificar a gordura corporal relativa em crianças comparativamente ao IMC.^{113, 115}

O aumento da prevalência da obesidade infantil e o fato de se tratar de um fator de risco para a obesidade adulta, além de preditor de doenças cardiovasculares, faz com que a avaliação cuidadosa da composição corporal na criança seja um importante variável para avaliação de saúde dessa.¹¹⁵

A composição corporal é um dos principais determinantes da pressão arterial em crianças. 141,152 O excesso de peso, avaliado pelo IMC, é um importante preditor da PA elevada em crianças. 141,152 O risco de níveis pressóricos elevados pode aumentar mais que o dobro a cada unidade aumentada de escore-z de IC. Assim, a classificação do estado nutricional em crianças é um instrumento de alerta para o risco de hipertensão. 141,152

O diagnóstico de obesidade é basicamente clínico, por meio das medidas de IMC, calculados com medidas de peso e estatura. É preciso ter certeza de que o paciente possui excesso de gordura, que não é somente excesso de peso. Assim, a avaliação da composição corporal, com medidas da gordura corporal, é essencial no diagnóstico de obesidade, para avaliar, principalmente, a quantidade de massa gorda e massa magra do paciente. Indivíduos com o mesmo IMC podem ter diferentes níveis de massa gordurosa visceral.⁸⁷ Nesse estudo, a correlação sobrepeso/obesidade com porcentagem de gordura corporal foi significante (*p*=0,000), mostrando que as crianças com excesso de peso realmente tinham excesso de gordura corporal.

As características relacionadas ao perfil antropométrico das crianças mostraram frequência de sobrepeso em 26,8% e frequência de obesidade em 12%, resultando em uma frequência de excesso de peso (sobrepeso + obesidade) de 39,8% nas crianças do estudo.

No último levantamento oficial feito pelo IBGE no Brasil, 33,5% das crianças de cinco a nove anos apresentavam excesso de peso.⁸³ Taxas de sobrepeso/obesidade têm variações em todo Brasil, a depender da região em estudo. Em Sergipe, em crianças de 5 a 10 anos, observou-se 25,4% de sobrepeso/obesidade³¹²; em Minas Gerais, escolares de 6 a 14 tiveram prevalência de excesso de peso em 24,4%.⁹³ Já em Mato Grosso do Sul, observaram-se variações de 23,8% a 30,2%.^{313,314}

No presente estudo, encontramos prevalência de sobrepeso/obesidade maior que os indicados pelo censo do IBGE de 2011 e de outros estados do Brasil. Esse resultado pode decorrer do aumento previsto da prevalência da obesidade para esse intervalo de tempo ou por características particulares dessa amostra, como a concentração de uma classe social.

A OMS alerta que epidemia de obesidade infantil se estende em níveis alarmantes em todo mundo, mesmo em lugares pobres, nos quais ainda existe a fome e a desnutrição. O maior aumento de casos foi registrado em países de baixa e média renda em que o número de crianças obesas mais que dobrou entre 1990 e 2014, passando de 7,5 milhões para 15,5 milhões. Em 2014, por exemplo, 48% das crianças menores de cinco anos e que estavam acima do peso ou obesas viviam na Ásia e 25% na África.⁸⁰ E o sobrepeso e obesidade em escolares caminham lado a lado com a maior probabilidade de apresentarem outros fatores de risco para DCV.¹¹⁸

Foi observada, em apenas 1,2% das crianças, classificação de magreza pelo Z score IMC (desnutrição grau leve) nessa amostra. Em um passado não muito distante, os distúrbios nutricionais na realidade brasileira apresentavam uma grande tendência à desnutrição. Na atualidade, há inversão nos padrões de distribuição dos problemas nutricionais e a obesidade apresenta-se como uma epidemia grave de crescimento descontrolado.

Uma avaliação de obesidade e situação socioeconômica nos EUA mostrou que crianças e adolescentes de baixa renda são mais propensos a serem obesos.³¹⁵ Em um estudo no Reino Unido, mostrou-se que a baixa posição socioeconômica na infância estava associada à obesidade na criança, e a posterior doença coronariana e a diabetes na idade adulta.⁷⁵ Uma

revisão sistemática de estudos em crianças de países de renda alta concluiu que a maioria dos estudos mostra diferenciais socioeconômicos na adiposidade, sendo que os contextos socioeconômicos mais desfavorecidos são os de maior adiposidade.³¹⁶

Já em vários países africanos em desenvolvimento, o *status* socioeconômico mais elevado está associado à obesidade, em contraste com os países desenvolvidos, em que o *status* socioeconômico mais alto parece ser protetor.³¹⁷

Alguns estudos brasileiros constataram alta prevalência de excesso de peso em indivíduos de baixo nível socioeconômico e prevalência de obesidade em escolas públicas. 312-314

Outros estudos revelaram uma maior prevalência de obesidade em adolescentes que pertenciam à classe social econômica alta.^{318,319} Em Fortaleza, em um estudo em escolas privadas, mostrou-se maior prevalência de sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes nos extratos sociais mais elevados.³²⁰

No Brasil, pesquisas mostram que a educação superior dos pais está associada com sobrepeso e obesidade^{93,321,322}, apesar de alguns estudos identificarem a maior escolaridade materna como proteção ao excesso de peso na criança.^{315,318,319}

Neste presente estudo, foi encontrada forte correlação entre sobrepeso/obesidade com as classes sociais mais baixas (p=0,002) e a renda mais elevada (p=0,017). Isto pode refletir tanto um menor conhecimento da família do processo saúde doença na gênese da obesidade, no sentido de sofrer interferência de um meio menos saudável, bem como a renda melhor possibilitar acesso à maior quantidade de alimentos industrializados e sem valor nutricional adequado. As escolhas alimentares dos pais influenciam significativamente as preferências alimentares das crianças. Crianças e adolescentes com família de baixa condição socioeconômica e de instrução tendem a consumir menor quantidade de vegetais e frutas, e a ter uma maior ingestão de gorduras total e saturadas.⁸⁶ Também um melhor poder aquisitivo

pode influenciar no sedentarismo com a compra de aparelhos eletroeletrônicos.

Os estudos evidenciam que, a depender da região do mundo, qualquer nível socioeconômico está propenso a se instalar sobrepeso/obesidade na infância. A obesidade infantil é um fenômeno global que afeta todos os grupos socioeconômicos, independentemente da idade, sexo ou etnia. A atenção principal é que crianças de todos os níveis socioeconômicos são vulneráveis ao desenvolvimento da adiposidade e aquelas cujos pais (particularmente mães) têm um baixo nível de educação parecem estar em risco maior que a média. Independente da classe social, a maior prevalência de sobrepeso e obesidade entre crianças reforça a necessidade de tratamentos que atendam especificamente às necessidades das crianças e das famílias para resolução do problema.

Neste presente estudo, sobrepeso/obesidade teve forte correlação positiva com todos os fatores clínicos-laboratoriais avaliados – medida de circunferência abdominal, pressão diastólica, gordura corporal, colesterol total, LDL, HDL, TGC, PCR, insulina de jejum.

A obesidade infantil traz consigo agravos que vêm sendo cada vez mais conhecidos, como dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, doenças coronarianas, diabetes, alguns tipos de cânceres, dentre outras.^{86,92-94} Mesmo na ausência de outras comorbidades, a obesidade por si gera um perfil metabólico alterado com uma variedade de alterações estruturais que predispõem a eventos cardiovasculares futuros.^{94,95}

Um estudo realizado para determinar se a presença de fatores de risco para DCV na infância prediz morte precoce encontrou que a taxa de mortes prematuras associadas com IMC elevado em crianças foi mais do que o dobro daquelas com IMC mais baixo; e hipertensão na infância aumentou em 57% o risco de morte prematura por causas endógenas. ⁹² Isso porque esses fatores já estão presentes desde cedo e vão se agravando com passar do tempo. A obesidade, a intolerância à glicose e a hipertensão na infância foram fortemente associadas ao aumento das taxas de morte prematura por causas endógenas nessa população. ⁹²

A etiopatogenia da obesidade infantil é multifatorial e inclui vários fatores (genéticos, epigenéticos, neuroendócrinos, metabólicos, psicológicos, ambientais, socioculturais) por vezes difíceis de serem solucionados depois de instalados, que precisam ser abordados em diversas frentes. As repercussões da obesidade são preocupantes, levando a condições comórbidas associadas a doenças metabólicas, cardiovasculares, psicológicas, ortopédicas, neurológicas, hepáticas, pulmonares e renais, chegando a ser incapacitantes para criança. 86,98,96

Então, assim como a obesidade no adulto, a obesidade infantil pode levar ao aparecimento de todas as complicações pertinentes a essa patologia, que, iniciando na infância, continuam durante toda a vida até a idade adulta, com um tempo de exposição muito longo e piores consequências. 166,173, 174,183

As crianças desse estudo apresentaram elevação em 1,2% das medidas de PA sistólica e, em 7,6%, da PA diastólica. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) pediátrica está em ascensão, atingindo, agora, quase 5% de todas as crianças. Possivelmente, esse aumento marcante na prevalência nos últimos anos é o aumento da obesidade pediátrica, com uma forte associação de hipertensão arterial com obesidade. 10,53,149

A HAS é uma desordem também multifatorial que resulta da interação de fatores genéticos e ambientais, e é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{72,140-143}

Na amostra desse estudo, houve correlação de sobrepeso/obesidade com pressão artéria diastólica (PAD). Dentre as crianças que tinham PAD aumentada, 87,27% tinham excesso de peso (p=0,000). A diferença na pressão arterial diastólica em algumas avaliações foi atribuída à atividade física reduzida³²³ e ao baixo peso ao nascer, com MAPA realizado em crianças nascida com baixo peso apresentando maior pressão diastólica nas 24 horas.³²⁴

Obesidade foi sete vezes mais prevalente entre os indivíduos com pressão arterial acima do percentil 90, em comparação com aqueles cuja pressão arterial estava abaixo deste nível.⁷⁴ Foi demonstrado que o risco para HAS em crianças e adolescentes com excesso de peso foi de 2,5 a 3,7 vezes

maior do que naquelas com IMC dentro da normalidade. 140 Crianças com medidas de CA elevada (adiposidade abdominal) e sobrepeso/obesidade apresentaram mais chances de hipertensão. 118

O excesso de peso está positivamente correlacionado com a ocorrência de alterações dos níveis pressóricos nas crianças e essa associação que aumenta o risco de hipertensão no adulto. 123 Níveis pressóricos elevados em crianças preveem HAS do adulto e contribuem para a ocorrência de eventos cardiovasculares, sendo considerado um forte preditor tanto da hipertensão adulta como nas calcificações das artérias coronárias em adultos jovens. Os aspectos morfológicos e funcionais da artéria carótida comum são particularmente influenciados pela idade, por dimensões corporais e por níveis de PA. 325

Medida elevada da PA na infância e adolescência associou-se a maiores valores de PA, dos índices antropométricos e maior prevalência de síndrome metabólica em adultos jovem.³²⁶

Assim, a identificação e o tratamento precoce da hipertensão na infância têm potencial de causar grande impacto contra desfechos futuros adversos.

A avaliação lipidêmica dos participantes do estudo apresentou como resultados presença de colesterol elevado em 23% das crianças, LDL colesterol aumentado em 6,2%, HDL colesterol baixo em 58% e triglicerídeos (TGC) elevados em 6,41%.

Alguns estudos mostram a prevalência de hipercolesterolemia na infância entre cerca de 10% a 35% considerando o valor de corte de 170mg/dl. 53,76,84,124-128 Estudos em cidades brasileiras mostram uma prevalência de dislipidemia com valores entre 3,1% a 64,5% nas crianças e nos adolescentes dependendo da região. 123,129,128 Em São Paulo, em um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Unicamp, estudando uma população pediátrica com excesso de peso, encontraram-se alterações nos triglicérides em 56% das crianças, CT em 44% e LDL 36%. 327 Nossos achados são compatíveis com a literatura. Chama atenção o alto percentual de crianças com HDL abaixo de 45mg/dL, o que pode ser explicado por uma

alimentação rica em gorduras industrializadas, pobre em fibras e também associado à inatividade física.

Na população pediátrica, uma correlação entre os níveis de lipídeos séricos e a presença de lesões aterosclerótica já foi demonstrada previamente. Os níveis de colesterol HDL na infância são tão bons quanto outras medidas de lipoproteína na predição da aterosclerose subclínica na idade adulta, o que tem implicações práticas na avaliação do risco de doença arterial coronariana e na intervenção em populações pediátricas. Estes achados enfatizam a importância de uma abordagem ativa preventiva à DCV desde o início da vida.

No presente estudo, a dislipidemia apresentou um aumento progressivo por idade, proporcional por faixa etária (p=0,012). Em relação às condições de nascimento, as crianças que tiveram índices dislipidêmicos mais expressivos tinham nascidas prematuras com menos de 37 semanas (p=0,019) e, em relação ao peso ao nascer, foi correlacionado ao baixo peso ao nascer (p=0,008). A presença de dislipidemia encontrou-se correlacionada fortemente com sobrepeso/obesidade (p=0,000), com a circunferência abdominal aumentada (p=0,000) e a gordura corporal aumentada (p=0,000), que reflete tanto a presença de gordura central intra-abdominal, como o aumento corporal global da gordura. A PAD também está correlacionada com dislipidemia (p=0,017). Os níveis de PCR (p=0,008) e Insulina de jejum (p=0,000) também.

Todos esses fatores corroboram para confirmação de que a dislipidemia na infância está associada à obesidade e ao aumento da gordura corporal, aumentando o risco de DCV. 129,132,329,330 Estudos que avaliam os fatores determinantes da dislipidemia ainda são escassos no Brasil. Alguns estudos com crianças e adolescentes também apontam associação de níveis elevados de colesterol e excesso de peso. 130,330 Em comparação com outras variáveis, como a porcentagem de gordura corporal, o índice de massa corporal foi o melhor preditor de dislipidemia em crianças e adolescentes. 123 Um estudo realizado na Bahia em adolescentes encontrou associação de dislipidemia

com excesso de peso, consumo alimentar inadequado e baixa escolaridade. 129

Grandes estudos epidemiológicos prospectivos têm demonstrado que a obesidade e níveis elevados de colesterol LDL em crianças e adolescentes ajudam a prever alterações arteriais, como o aumento da espessura da íntima carotídea, que pode ser precursora de doença cardíaca em adultos jovens. 197,222,272,273 Esses estudos identificaram condições específicas de risco associada à aterosclerose acentuadamente acelerada e a eventos de doença coronariana manifesto antes dos 30 anos de idade.

Evidências levaram a recomendações para o seguimento da dislipidemia quando um conjunto de fatores de risco ou condições estão presentes. Há intensas discussões a respeito da abordagem de sua avaliação clínica na faixa etária pediátrica. A Academia Americana de Pediatria recomenda e reforça a importância do rastreamento de colesterol para crianças com sobrepeso acima de 2 anos de idade 137 porem ainda há muitas controvérsias a respeito do assunto. Diagnosticar corretamente a criança com dislipidemia é muito importante para que, precocemente, já sejam iniciadas modificações no estilo de vida, e, assim, reduzir as taxas de DCV na vida adulta.

Nesse estudo, foi detectada uma frequência de Síndrome Metabólica (SM) de 10,2%. A prevalência de SM descrita na literatura em crianças e adolescentes apresenta uma ampla variabilidade, ocorrendo heterogeneidade na escolha das variáveis empregadas na definição dos componentes da doença, bem como, nos pontos de corte adotados. 49,119,333 A comparação entre os estudos é dificultada pelos diferentes critérios adotados. Diferentes estudos em diversas partes do mundo mostram uma variada prevalência de SM e, embora os números sejam bem diferentes, não invalidam a importância do achado. 164,167-170,174,333

Os valores de SM para crianças e adolescentes variam de 3% a 49,7%. 88,164,167,174,182,333-335 Um estudo com adolescentes obesos acompanhados no Grupo de Obesidade do Instituto da Criança do Hospital

das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo encontrou a alarmante cifra de 71% de SM associada à obesidade. 166

O conceito de SM, muito usado em adulto, mas ainda sem critérios definidos para crianças menores, é utilizado para medir a chance de desenvolver doenças cardiovasculares. 173,166,174 Apesar de ainda não haver uma definição oficial de SM para criança, os critérios do adulto vêm sendo usados como base adaptados para crianças, avaliando o risco segundo critérios de idade, sexo, etnia, associado a índices de IMC elevados. 166,174,336

Nesse estudo, a presença de síndrome metabólica mostrou forte correlação com a presença de sobrepeso/obesidade (p=0,000). Dentre as crianças com sobrepeso/obesidade, 24,62% tinham critérios para SM, muito próximos dos valores encontrados em outro estudo¹⁷³, embora não se possa fazer uma comparação direta pelo fato deles terem avaliado adolescentes. A presença de SM foi equivalente em meninos e meninas, com 10,77% das meninas afetadas e 9,58% dos meninos afetados (p= 0,768), e não houve diferenças significativas em relação à presença de SM entre as idades da faixa etária de 5 a 9 anos (p=0,366). As taxas de prevalência da síndrome metabólica na infância são baixas, mas a perspectiva é muito diferente na presença com sobrepeso.¹⁷⁶

Encontrou-se proteína C-reativa aumentada em 13,4% das crianças do estudo. A PCR é um marcador inflamatório inespecífico, mas, na patogenia da doença aterosclerótica, em conjunto com outros fatores de risco, ele se torna um preditor de DCV, indicando a inflamação como um componente fisiopatológico na doença.

Houve correlação positiva do excesso de peso com os níveis da proteína C reativa (PCR) aumentados (*p*=0,000), o que pode retratar a atividade inflamatória da SM. A elevação da PCR, um biomarcador implicado em desfechos cardiovasculares negativos, é observada em crianças obesas¹¹⁹ e por isso sua importância crescente em estudos que avaliam fatores de risco para DCV. A SM junto à obesidade está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau.^{109,111,119,191,192}

Numa pesquisa com 115 crianças e adolescentes obesos, entre 6 e 18 anos, foram comparados os níveis de PCR entre grupo de indivíduos sem SM e outro com SM. A PCR estava significativamente aumentada em crianças obesas e adolescentes com síndrome metabólica em comparação com o grupo sem síndrome metabólica, sendo o nível de PCR 1,9 vezes maior do que aqueles que não preenchiam os critérios para a síndrome, mostrando uma possível interação entre PCR, e os níveis de triglicérides e colesterol HDL.³³⁷ No Brasil, foi conduzida uma pesquisa transversal comparativa de grupos paralelos, com 224 crianças e adolescentes entre 2 e 19 anos. Os valores de PCR elevaram-se à medida que o IMC aumentava, corroborando com a atividade inflamatória da adiposidade aumentada.¹⁵⁷

O processo inflamatório é o elo entre a síndrome metabólica e as doenças cardiovasculares. Para medir o grau da inflamação subclínica, vários biomarcadores inflamatórios têm sido estudados. A PCR constitui um importante marcador inflamatório e é um forte preditor de risco cardiovascular. 338

As alterações inflamatórias são compostas por uma série de alterações conjuntas e interligadas em uma cadeia de causa e efeito, em que há uma retroalimentação constante entre as alterações metabólicas iniciais <--> processo inflamatório <--> manutenção das alterações metabólicas que se perpetuam. A resistência insulínica favorece o processo inflamatório e, por conseguinte, o risco cardiovascular.³³⁹

Devido à estabilidade, além da alta sensibilidade, boa reprodutibilidade, precisão e baixo custo do método de dosagem PCR-ultrassensível, é, atualmente, um dos marcadores inflamatórios mais utilizados na clínica médica. De fato, dentre todos os marcadores estudados, a PCR é a única proteína que, isoladamente, foi associada a risco de doenças cardiovasculares e tem uma participação importante na fisiopatologia e na evolução da doença aterosclerótica. 339,340-342

Nesse estudo, encontrou-se a glicemia de jejum alterada em apenas 1% da amostra e não houve nenhuma criança com glicemia acima de 126mg/dl. Pacientes com risco para DM2, inicialmente, desenvolvem resistência à

insulina isoladamente, acompanhada de secreção aumentada de insulina pancreática. Devido à hiperinsulinemia resultante, os níveis de glicose no plasma são mantidos no intervalo normal, inicialmente. 119,153,159 Ainda que os níveis de glicose em jejum possam ser maiores em crianças obesas do que nas não obesas, os níveis encontrados, geralmente, estão no intervalo normal 190,343, exigindo outras avaliações para detectar anormalidades.

Já a dosagem de insulina de jejum foi aumentada em 12,4% das crianças, bem mais elevado que a alteração da glicemia. A principal indicação da determinação da insulina é a caracterização de um dos determinantes da síndrome metabólica – a resistência à insulina, que ocorre sempre que esse hormônio se encontra em concentrações elevadas e a resposta biológica do organismo mostra-se subnormal, em indivíduos ainda assintomáticos. A interpretação do teste depende de outros fatores: a dosagem da glicemia e a determinação do índice de massa corpórea. O nível de secreção de insulina é significativo para o estudo da resistência à insulina, e os níveis de insulinemia de jejum podem ser usados conforme o Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina que incorporada insulinemia de jejum na definição de síndrome metabólica. 344

É bem estabelecida a associação entre obesidade e resistência à insulina. A obesidade na infância está associada ao aumento das concentrações de insulina de jejum e à resposta exagerada da insulina à glicose endovenosa. 45,346

O possível elo de ligação entre as alterações metabólicas correlacionadas à obesidade (principalmente visceral) e ao estado inflamatório associado parece ser a resistência à insulina. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória tem papéis centrais no desenvolvimento da Síndrome Metabólica, uma vez que altera o metabolismo lipídico promovendo aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL. A resistência insulínica e anormalidades metabólicas, incluindo aumento de gordura hepática, já são detectáveis em pré-escolares no início do sobrepeso ou obesidade, apesar do pouco tempo de exposição ao excesso de peso e à sensibilidade à insulina reduzida.

Fica cada vez mais claro que crianças, mesmo que ainda bem pequenas, já podem começar a ter significativas alterações metabólicas preditivas de sérios problemas futuros. 166,173,174

Os achados desse presente estudo, nessa amostra de crianças escolares de 5 a 9 anos com alterações metabólicas significativas associadas à obesidade, sugere evidenciar o papel central da hipótese de resistência à insulina ligada à obesidade como uma característica subjacente comum da SM já se manifestando na infância, associado ao processo inflamatório subclínico. O excesso de peso se correlacionou positivamente e fortemente com todas as alterações clínicas encontradas na SM. Possivelmente, a SM se desenvolve ainda durante a infância e é altamente prevalente entre crianças com sobrepeso.

Uma ressalva a se fazer é que a faixa etária estudada em muitas pesquisas geralmente abrange tanto crianças quanto adolescentes, e isso dificulta uma avaliação mais precisa por idade, principalmente pela entrada na puberdade. Aqui nesse estudo, ressalta-se a presença apenas de crianças pré-púberes com presença de fatores importantes para DCV. Ressalta-se a necessidade de uma definição para a faixa etária pediátrica em menores que 10 anos, embora a literatura mostre a importância da SM independentemente dos critérios utilizados.

Neste presente estudo, a forte correlação encontrada do excesso de peso com alterações metabólicas, como a dislipidemia, hipertensão diastólica, evidências inflamatórias e de resistência insulínica em crianças ainda tão pequenas e aparentemente saudáveis, é um alerta, uma "red flag" para existência de doença já em tenras idades. As complicações futuras já são evidentes nessas crianças.

Neste presente estudo, a medida da EMIC realizada nas 500 crianças avaliadas foi de 0,42mm (±0,09) para EMIC esquerda e de 0,39mm (±0,07) para EMIC direita, e 0,41mm (±0,07) para a média das EMICs direita e esquerda. Na amostra, foram encontradas 181 crianças (36,2%) com EMIC de valor igual ou superior a 0,43mm. Não houve diferença significativa dos

valores de EMIC para sexo (*p*=0,226), sendo que, entre as meninas, 38,85% tinham EMIC aumentada e, dentre os meninos, 33,33%.

Baroncini *et al.*²¹⁰, em um estudo realizado em 2015 no Paraná, com 280 crianças saudáveis com idades entre 1 ano a 15 anos, avaliaram as EMICs comparando com sexo e IMC normais. Foi dividida a amostra em 3 grupos de 1 a 5 anos; 6 a 10 anos e 11 a 15 anos. O estudo não detectou qualquer diferença significativa na EMIC ao se considerar sexo e IMC, principalmente em crianças menores de 10 anos. As crianças entre 11 e 15 anos apresentaram maior valor de EMIC. Eles detectaram que a EMIC é constante em crianças saudáveis abaixo dos 10 anos de idade.²¹⁰

Neste presente estudo, observou-se um aumento crescente nos valores de EMIC por idade a cada ano, progressivo ao longo da infância, principalmente visto nas medidas da EMIC esquerda, diferente do que foi encontrado em outros estudos com crianças normais, em que a EMIC aumentou com a idade após 10 anos.^{210,347} A comparação dos achados deste estudo com os dados de Baroncini *et al.*²¹⁰ chama a atenção para o aumento progressivo por idade.

A idade gestacional não mostrou correlação com a EMIC. Já o peso ao nascer acima de 3.500g mostrou-se correlacionado (*p*=0,008). Alguns estudos mostraram associação dos valores aumentados de EMIC com o peso elevado ao nascer. ^{268,270,271}

Os fatores socioeconômicos se mostraram correlacionados com a espessura da EMIC. Classe social mais baixa (p= 0,015); renda per capita mais alta (p=0,014) e instrução materna baixa (p=0,004) foram estatisticamente significativas na análise da EMIC. Não há dados comparativos na literatura. O que se observa é que a avaliação de sobrepeso/obesidade se mostrou associada com os mesmos parâmetros socioeconômicos, e pela associação com EMIC, sendo possível que essa também seja influenciada pelos mesmos parâmetros.

A circunferência abdominal apresentou correlação positiva com a EMIC (p=0,000), como também a gordura corporal (p=0,000). Como relatado anteriormente, a CA reflete a distribuição da gordura corporal, que é

importante na avaliação de risco para DCV⁸⁷. A gordura intra-abdominal exerce seu efeito sobre a vasculatura já no início da vida. O aumento da massa corporal geral e, particularmente, a circunferência da cintura e a gordura intra-abdominal estão relacionadas com alterações das artérias já no início da vida.²³⁴

Um estudo mostrou que crianças com obesidade abdominal estão em maior risco de aterosclerose, e a CA pode ser usada para determinar o risco de aterosclerose em crianças obesas.²³⁷ Comorbidades como resistência periférica à insulina, hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose e dislipidemia apresentam forte correlação com a quantidade de gordura abdominal.⁸⁷ Então, por isso, pode levar a um aumento da atividade inflamatória, que, por sua vez, leva ao processo de espessamento da EMIC.

Em relação ao nível de pressão arterial, a PAS não se relacionou positivamente com a EMIC, mas a PAD apresentou correlação positiva com a EMIC (*p*=0,001). Alguns estudos demonstram associação do aumento da EMIC com níveis pressóricos elevados.²²³⁻²³⁰ A HAS tanto isoladamente quanto associada à obesidade pediátrica são preditoras de aumento da EMIC.²³⁰

Nesse estudo, a obesidade e a gordura corporal se correlacionaram positivamente com a EMIC (p=0,001 e p=0,0000, respectivamente). Muitos outros estudos já correlacionaram aumento da EMIC com obesidade (vide Tabela 1), muito provavelmente pelas implicações inflamatórias relacionadas à obesidade. Correlacionou-se positivamente também todos os marcadores laboratoriais TG, LDL, HDL, TGC, PCR, e também a SM e a dislipidemia, também já correlacionados anteriormente em diversos estudos.

Estudos mostram que obesidade, especialmente obesidade abdominal, TG elevada e resistência à insulina podem ser os principais preditores de risco de aumento da EMIC.^{214,225,228,232} Em vários estudos, a EMIC foi significativamente correlacionada com obesidade, excesso de gordura corporal e resistência à insulina^{222,234,236}, o que pode desempenhar um papel importante em futuras alterações pré-aterosclerótica associadas à SM.

Em um estudo de revisão, o nível de CT em adolescentes já foi associado com maior EMIC, independentemente de outras variáveis; sendo um indicador não invasivo de aterosclerose, medido posteriormente na idade adulta. Um achado que foi confirmado com várias coortes agrupadas. Essas evidências consistentes e convincentes apoia o imperativo de acompanhar os níveis os lipídios durante a infância.^{261,349}

Ainda na história familiar, houve correlação estatisticamente significante para história de obesidade familiar (p=0,045) com presença de EMIC aumentada na criança. Já história familiar de DCV (p=0,368) e história familiar de diabetes (p=0,263) não tiveram correlação positiva com presença de espessamento da EMIC na criança.

Apesar de o presente estudo não ter encontrado correlação positiva de história de DCV familiar com espessamento de EMIC, muitos outros trabalhos já mostraram essa associação. Estudos demonstram que um histórico de doença coronária nos pais está associado a perfis de risco CV desfavoráveis em seus filhos. 348,350-353

Um histórico familiar positivo de eventos cardíacos é conhecido por ser um forte fator de risco independente para doença arterial coronariana, com história paterna de infarto do miocárdio, duplicando a chance de infarto da prole. Este risco é inversamente relacionado com a idade do pai no momento de seu evento índice com eventos cardíacos precoces sendo mais familiares do que aqueles que ocorrem em anos posteriores.³⁵⁴

A evidência forte, no entanto, da história familiar positiva para obesidade também traz em si uma probabilidade de maior de DCV. O histórico familiar representa não só o efeito de componentes genéticos ou bioquímicos, mas também comportamentais e ambientais compartilhados. Um papel para os prestadores de cuidados de saúde pediátrica é educar os pais e as famílias sobre a importância de informações completas e precisas história da saúde da família. Requer reiterar que as influências familiares não são necessariamente genéticas. Interações ambientais compartilhadas e interações gene-ambiente podem ser igualmente importantes e variam dependendo da população estudada. Além disso, é difícil quantificar o grau

em que o risco de qualquer indivíduo específico é aumentado puramente devido a uma história familiar positiva na ausência de outros fatores de risco conhecidos.³⁵⁵

A análise multivariada corroborou os achados de aumento da EMIC com: crescentes valores de idade a cada ano, progressivo ao longo da infância; a correlação com o grau de instrução materna; com a PA diastólica; com sobrepeso/obesidade; circunferência abdominal; colesterol total; proteína C reativa e insulina de jejum, confirmando achados anteriores da análise univariada.

Observa-se que essa constelação de fatores associados ao espessamento carotídeo em crianças, pode predizer doença aterosclerótica na infância. A avaliação da espessura médio-intimal da carótida nesse estudo, diante de todas essas evidências, demonstrou a importância da avaliação do risco de doenças arterial coronariana em crianças. O valor preditivo positivo da EMIC infantil sobre os futuros resultados cardiovasculares e fortes associações entre fatores de risco de doença cardiovascular na infância e doença vascular adulta sugerem que o aumento da EMIC na infância pode ser clinicamente importante.

Alguns estudos mostram que crianças pré-púberes normais não apresentam espessamento carotídeo.^{210,272,347} Os achados de Baroncini *et al.* para crianças menores de 10 anos mostram que crianças normais, sem fatores de risco cardiovascular, não têm carótida espessada.

Nesse presente estudo, observou-se que a aterosclerose subclínica já pode ser detectada em crianças pré-púberes de 5 a 9 anos que contenham fatores de risco para doença cardiovascular, indicando doença cardiovascular incipiente.

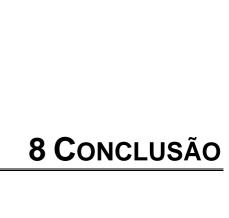
A maioria dos outros estudos sobre dados normativos para comparação dos resultados está disponível somente para crianças mais velhas, começando com grupos etários em torno de dez anos de idade (Tabela 1). Apenas dois estudos^{234,248} incluíram indivíduos menores de 10 anos exclusivo, mas ainda com número de sujeitos pequenos e com faixas etárias estreitas para dar dados normativos.

O que parece é que a medida da EMIC pode fornecer um marcador confiável para a saúde vascular, associado a outros critérios de risco, evidenciando que, especialmente no grupo etário pediátrico, a avaliação do risco cardiovascular seria benéfica. Considerando a progressão das alterações vasculares ao longo do viver, parece prudente detectar sinais subclínicos de danos arteriais e aterosclerose muito cedo, e aliviar a carga aterosclerótica por medidas preventivas.

Uma limitação desse estudo foi a não utilização de protocolos de mensuração da EMIC para que possam ser comparados os achados com outros estudos. É de grande importância garantir protocolos de medida da EMIC para permitir a comparação de diferentes medições e configurações de varredura padronizadas. Para melhorar a investigação científica, os dados normativos devem ser utilizados para a classificação dos resultados.

Neste presente estudo, evidenciou-se, então, a associação de dislipidemia com prematuridade, baixo peso ao nascer e fatores metabólicos como obesidade, circunferência abdominal aumentada, e níveis de insulina de jejum aumentados, já associado a uma possível resistência insulínica. Todas as crianças nessas condições foram encaminhadas para acompanhamento e intervenção com prevenção de danos futuros.

Faz-se necessária a realização de estudos longitudinais para elucidar o desfecho da medida da EMIC e a medição da EMIC com estratégias preventivas orientadas: redução da carga aterosclerótica, redução da morbidade-mortalidade cardiovascular global no grupo de pacientes pediátricos. A conscientização crescente sobre prevenção primária de DCV é de vital importância em tais cenários. Deste modo, a detecção da aterosclerose em indivíduos assintomáticos irá percorrer um longo caminho na prevenção de doenças ateroscleróticas, e prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida.



8 Conclusão 116

8 CONCLUSÃO

A caracterização sociodemográfica das crianças do estudo revelou-se semelhante à distribuição da população brasileira.

Em relação aos dados do nascimento, observou-se a idade gestacional média foi de 38,5 (±1,6) semanas, sendo a maioria das crianças nascidas a termo, com peso adequado ao nascer.

O perfil antropométrico e medidas clínicas das crianças evidenciou 59% de crianças eutróficas, e 39,8% de sobrepeso e obesidade. A circunferência abdominal foi elevada em 21,2% das crianças e a porcentagem de gordura corporal foi aumentada em 22% dos indivíduos do estudo. Foi evidenciada presença de dislipidemia em 58% das crianças e síndrome metabólica em 10,2% das crianças.

Observou-se que 36,2% das crianças apresentaram EMIC aumentada, com um aumento crescente nos valores de EMIC por idade a cada ano.

O estudo dos fatores de risco para doenças cardiovasculares correlacionadas ao peso de nascimento revelou que:

- Não houve correlação do peso ao nascimento com medidas de circunferência abdominal, níveis de pressão sistólica ou diastólica, níveis de colesterol total, níveis de insulina de jejum ou síndrome metabólica;
- O peso ao nascer acima de 3.500g foi positivamente associado com sobrepeso/obesidade;
- O peso ao nascimento abaixo de 2.500g foi correlacionado positivamente com a presença de dislipidemia e níveis de triglicerídeos acima ou igual a 130mg/dl;
- A medida da espessura da media-intimal da car\u00f3tida maior ou igual a 0,43mm, associou-se positivamente tanto com o peso ao nascer menor que 2500g, quanto com peso ao nascer acima de 3500g.

8 Conclusão 117

O estudo da relação de variáveis sociodemográfica e clínicolaboratoriais com presença de Dislipidemia evidenciou que:

- Não houve correlação de variáveis socioeconômicas e instrução materna com a presença de dislipidemia, não houve diferenças na presença de dislipidemia entre meninos e meninas, e houve um aumento da presença de dislipidemia à medida que a idade aumentava;
- A prematuridade (IG < 37 semanas) e o baixo peso ao nascer (<2500g) se correlacionaram positivamente com a presença de dislipidemia;
- Em relação às medidas clínicas antropométricas e as medidas laboratoriais, a circunferência abdominal, sobrepeso/obesidade, níveis elevados de proteína C Reativa e os níveis insulina de jejum tiveram associação positiva com a presença de dislipidemia;
- Não houve correlação estatisticamente significante entre história familiar de DCV; história familiar de obesidade e história familiar de diabetes com presença de dislipidemia na criança.

O estudo da relação de variáveis sociodemográfica e clínicolaboratoriais com presença de Sobrepeso/Obesidade revelou que:

- Houve correlação positiva da presença de Sobrepeso/Obesidade com as classes sociais mais baixas e níveis de renda per capta mais elevados;
- Em relação às medidas clínicas antropométricas e as medidas laboratoriais, a circunferência abdominal, porcentagem de gordura corporal, níveis elevados de proteína C Reativa, de insulina de jejum, de colesterol total, de LDL, triglicerídeos e os níveis baixos de HDL se correlacionaram positivamente com excesso de peso nas crianças;

8 Conclusão 118

 Foi encontrado presença de Dislipidemia e de Síndrome Metabólica nas crianças com sobrepeso/obesidade;

 Houve correlação estatisticamente significante para história de obesidade familiar com presença de sobrepeso/obesidade na criança, não havendo para história familiar de DCV e de diabetes.

A relação entre os valores de EMIC maior ou acima de 0,43mm com as variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais estudadas evidenciou que:

- Os valores da espessura da media-intimal da carótida apresentaram associação estatisticamente significante e de forma crescente com a idade, sendo 5,02 vezes maior uma criança de 9 anos ter a EMIC aumentada;
- Houve correlação positiva da EMIC com o baixo nível de instrução materna; com os níveis elevados de pressão diastólica; com presença de sobrepeso/obesidade; com níveis de colesterol elevados; com níveis de proteína C reativa elevados e com níveis de insulina de jejum elevados.

Assim sendo, o presente estudo evidenciou então que: (1) sobrepeso/obesidade apresentam correlação com peso aumento ao nascer, e com fatores de risco cardiovascular e dislipidêmicos presentes em crianças já a partir dos 5 anos de idade; (2) que há associação de dislipidemia com prematuridade, baixo peso ao nascer e fatores metabólicos, como obesidade, circunferência abdominal aumentada, e níveis de insulina de jejum aumentados, já associado a uma possível resistência insulínica; (3) que o espessamento da carótida já pode ser detectada em crianças pré-púberes de 5 a 9 anos que contenham fatores de risco para DCV, indicando DCV incipiente e, assim sendo, que os fatores de risco cardiovascular associados ao espessamento carotídeo em crianças podem predizer doença aterosclerótica na infância.



9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados desse estudo, observa-se que a medida da espessura médio-intimal da carótida na infância pode ser considerada um marcador confiável para avaliação do risco de DCV precoce, ainda na faixa etário pediátrica.

Ainda não há comprovação de que ações que promovam a redução do risco cardiovascular na infância resultem em prevenção efetiva, ou, ao menos, em postergação de um evento coronariano na idade adulta, embora as evidências, até o momento, indiquem essa direção para ações de promoção de saúde e prevenção primária.

Faz-se necessária, então, a realização de estudos longitudinais para buscar estratégias preventivas orientadas: redução da carga aterosclerótica e redução da morbidade-mortalidade cardiovascular global no grupo de pacientes pediátricos.

<u>10 Anexos</u> <u>122</u>

10 ANEXOS

10.1 ANEXO A – Questionário estruturado a todos os responsáveis pelas crianças participantes.

MEDICINA			
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO			
Ciências da Saúde - Faculdade de Medicina			
Pró-Reitoria de Pós-Graduação - Doutorado em Pediatria			
ESTUDO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS DE 5 A 9 ANOS			
DA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ			
OUESTIONÁRIO No			
PARTE I – IDENTIFICAÇÃO E SITUAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA			
NOME:			
Nome pai:			
Nome mãe:			
END. RESIDENCIAL:			
BAIRRO: PONTO DE REFERÊNCIA:			
TELEFONE FIXO: CELULAR:			
1. Data nascimento://			
2. Idade: a m			
3. Sexo: 1.Mas □ 2.Fem □			
4. Você se considera de qual cor? 1.Branca□ 2.Parda □ 3. Negra □ 4.Amarela/Indígena□			
5. Escola 10.Série			
6. Quantos irmão a criança tem?			
7. Quantas pessoas moram na sua casa? (Hab/domicílio)			
8. Quantos trabalham?			
9. Quanto ganha a família, em reais (mensal)? R\$			
10. Classificação CRITÉRIO BRASIL - ITENS DE POSSE:			
Automóvel 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
Televisor em cores 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
Banheiro 1. Não □ 2.Sim - 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ 5 □ 6 ou + de 6 □			
Empregada mensalista 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
Rádio (excluindo do carro) 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
Máquinas de lavar roupa 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
Aparelho de DVD 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
Geladeira comum ou com freezer 1. Não \square 2.Sim - 1 \square 2 \square 3 \square 4 \square 5 \square 6 ou + de 6 \square			
11. Qual a escolaridade dos pais? Mãe Pai Chefe			
Classificação CRITÉRIO BRASIL - Analfabeto / Infantil incompleto 0□			
Infantil Completo / E Fundamental Incomple 1□			
E Fundamental Completo / E Médio Incomple 2□			
E Médio Completo / Superior Incompleto 4□			
Superior Completo 8□			
12. Qual o tipo de habitação? ☐ própria ☐ alugada			

PARTE II – DADOS CLÍNICOS				
Dados ao Nascer:				
13. Apgar:				
14. Idade Gestacional:				
15. Peso:				
16. Perímetro Cefálico (PC):				
17. Comprimento:				
História Familiar:				
18. História de coronariopatias/IAM	1. Não □ 2.Sim □	Quem?		
História de hipertensão	1. Não □ 2.Sim □	Quem?		
20. História de aterosclerose	1. Não □ 2.Sim □	Quem?		
 História de dislipidemia 	1. Não □ 2.Sim □	Quem?		
22. História de obesidade	1. Não □ 2.Sim □	Quem?		
23. História de diabetes	1. Não □ 2.Sim □	Quem?		

<u>10 Anexos</u> <u>123</u>

PARTE III – INQUERITO ALIMENTAR (CONSIDERANDO OS ÚLTIMOS 15 DIAS)				
REFEIÇÃO	ALIMENT	O	QUANTIDADE	
CAFÉ DA				
MANHÃ				
Horário:				
(C)		25		
LANCHE DA				
MANHÃ				
Horário:	-			
ALMOÇO				
Horário:				
	12	<u> </u>		
LANCHE DA	A.			
TARDE			-	
Horário:	<u></u>	2		
			-	
ANTAR				
Horário:	<u>-</u>	-		
11014110	9			
	*	<u> </u>		
			-	
	-			
CEIA				
Horário:			-	
EXTRAS				
	3			
~				
MENSURAÇÃO	Calorias		- Snack	
NUTRO 2.0	Colesterol		Não □ Sim □	
11	Fibras alimentares		- Doce/Gulos	
	Ferro		Não □ Sim □	
	Cálcio		- Mingau	
	Potássio		Não □ Sim □	
	Sódio		- Refrigerante Não □ Sim □	
	Carboidratos		- Embutidos	
	Gorduras		- Embutidos Não □ Sim □	
	Proteínas		- Macar. instant	
	- Frutas/verduras Não □ Sim □		Não ☐ Sim ☐	
			THEO LI SHILL	

<u>10 Anexos</u> <u>124</u>

	Parte	e IV – AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA		
	q	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA		
		RECORDATÓRIO DE ATIVIDADE FÍSICA		
		6 horas da manhã até meia noite do último domingo, e de mais dois dias da última semana, sendo ur ativo. Cada atividade corresponde a um número abaixo relacionado	n dia que	
100010	D Dormiu	Hora que dormiu		
8	A Acordou	Hora que acordou		
000	1 Deitado	Deitado , descansando na cama		
op og	2 Sentado	Refeições, sala de aula, assistindo TV, tarefas escolares, cinema, usando o computador, conversa andando de ônibus, carro, moto	indo,	
ueu I	3 Em pé em movimentação suave	Vestindo-se, arrumando-se, penteando o cabelo, andando em casa, caminhando devagar, toman	do banho	
lo i	A Acordou Hora que acordou 1 Deitado Deitado descansando na cama 2 Sentado Refeições, sala de aula, assistindo TV, tarefas escolares, cinema, usando o computador, conversan andando de ônibus, carro, moto 3 Em pé em movimentação suave Vestindo-se, arrumando-se, penteando o cabelo, andando em casa, caminhando devagar, tomando 4 Deslocamentos (a pé) Caminhada leve (<4km/h), caminhando no shopping, indo para escola 5 Atividades manuais leves Lavar louça, brincar em casa, brincar com o cachorro, brincadeiras			
ais	5 Atividades manuais leves	Lavar louça, brincar em casa, brincar com o cachorro, brincadeiras		
ľ	6 Atividades desportivas e de lazer	Voleibol, pingue-pongue, andar de bicicleta, futebol recreativo, caminhada (até 6km/h), patinete, boliche, surfe	skate,	
	7 Atividades manuais moderadas	Voleibol, pingue-pongue, andar de bicicleta, futebol, caminhada (até 8km/h), lazer moderado, ca	rregando	
		pacotes da feira Corrida, natação, caminhada rápida (>8km/h)	-	
	8 Esporte e Lazer moderados 9 Atividades manuais intensas e	Treinamento esportivos de atletas, lazer intensos, corridas, basquete, futebol, carregando objeto	5	
	esporte intenso	pesados		
	<u>ULTIMO</u> DOMINGO [] DIA MAIS ATIVO [] DIA MENOS ATIVO [] DIA 24 [] 34 [] 44 [] 45 [] 45 [] 44 [] 44 [] 45 []		
	6:00 6:31 7:01 7	7:31 6:00 6:31 7:01 7:31 6:00 6:31 7:01 7:31		
		8:00 6:30 7:00 7:30 8:00 6:30 7:00 7:30 8:00		
		9:31 8:01 8:31 9:01 9:31 8:01 8:31 9:01 9:31		
	8:30 9:00 9:30 1	10:00 8:30 9:00 9:30 10:00 8:30 9:00 9:30 10:00		
		11:31 10:01 10:31 11:01 11:31 10:01 10:31 11:01 11:31		
	10:30 11:00 11:30 1	12:00 10:30 11:00 11:30 12:00 10:30 11:00 11:30 12:00		
	12.01 12.31 13.01 1	13:31 12:01 12:31 13:01 13:31 12:01 12:31 13:01 13:31		
		14:00 12:30 13:00 13:30 14:00 12:30 13:00 13:30 14:00		
	1 [1 [1 [1			
		15:31 14:01 14:31 15:01 15:31 14:01 14:31 15:01 15:31		
	14:30 15:00 15:30 1	16:00 14:30 15:00 15:30 16:00 14:30 15:00 15:30 16:00		
		17:31 16:01 16:31 17:01 17:31 16:01 16:31 17:01 17:31 18:00 16:30 17:00 17:30 18:00 16:30 17:00 17:30 18:00		
	18:01 18:31 19:01 1	19:31 18:01 18:31 19:01 19:31 18:01 18:31 19:01 19:31		
	18:30 19:00 19:30 2	20:00 18:30 19:00 19:30 20:00 18:30 19:00 19:30 20:00		
		21:31 20:01 20:31 21:01 21:31 20:01 20:31 21:01 21:31		
	20:30 21:00 21:30 2	22:00 20:30 21:00 21:30 22:00 20:30 21:00 21:30 22:00		
	22:01 22:31 23:01 2	23:31 22:01 22:31 23:01 23:31 22:01 22:31 23:01 23:31		
		24:00 22:30 23:00 23:30 24:00 22:30 23:00 23:30 24:00		
	Cálculo: TMB=	GED= NAF=		
		AÇÃO DE COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO		
	horas por dia você assiste	e TV ou DVD?horas		
	s dias por semana?	dias		
		videogame, celular ou tablet?horas		
	dias por semana?	dias		
	s horas por dia você usa o o dias por semana?	computador?horas dias		
	m TV no seu quarto? ()sir			
		cê, normalmente, utiliza para ir à escola?		
		s □De moto □De carro □Outro. Qual?		

<u>10 Anexos</u> <u>125</u>

Qual o meio de transporte que você, normalmente, utiliza para voltar da escola?	
□A pé □De bicicleta □De ônibus □De moto □De carro □Outro. Qual?	
Quantos dias por semana, normalmente, você vai a pé para a escola? dias	
Quantos dias por semana, normalmente, você volta a pé para a escola? dias	
Quanto tempo você leva para ir/voltar da a escola? horas e minutos	
Qual a distância de sua casa até a escola?	
1.□ Até 1km 2.□ De 1 a 2 km 3.□ De 2 a 4 km 4.□ De 4 a 10 km 5.□ Acima de 10 km	1
Qual a principal dificuldade para você se deslocar a pé para a escola?	
1.□ Não tenho 2.□ Tráfego de carros 3.□Crime/perigo 4.□ Longa distância 5.□ Mau temp	0
O que você mais faz quando não está na escola?	
1. Assisto TV, DVD, jogo videogame 2. Pratico esportes/Brincadeiras ativas	
O que você e sua família mais fazem no lazer?	
Passeiam a pé ou de bicicleta 2. Passeiam de carro 3. Fico brincando em casa	27
4.□ Tarefas domésticas ou escolares 5.□ Trabalho 6.□ Ficam em casa ou visitam familiare 7.□ Vão à praia 8. □ Vão ao shopping 9.□ Outros - o que?	S
Onde você e sua família costumam se alimentar nos finais de semana e feriados?	
1.□ No shopping 2.□ Em casa 3.□ Em restaurantes/bares 4.□ Na casa de familiares/amigos	
5. Outros lugares Qual?	
2.13 Out to Tuguro Quar.	
Parte V – ANTROPOMÉTRICOS	
D	
Peso: kg Estatura: cm	
Pressão da arterial: x mmHg Pregas cutâneas:	
prega triciptal:	
prega subescapular:	
Circunferência abdominal:	
Classificação de Tanner:	
☐ Menina: M P ☐ Menino M P	
la Michinia, Mi_1_	
Parte VI – DADOS LABORATORIAIS E IMAGEM	
Colesterol Total e Frações : CT LDL HDL	
Triglicérides:	
Proteína C Reativa:	
Glicemia em jejum:	
Insulina de Jejum:	
Ultrassonografía de carótida para medida da espessura médio-intima da carótida:	
Resultado: E= D= MEDIA=	
<u> </u>	
Termo de Consentimento assinado: 1-Sim □ 2-Não □	
Entrevistador:	-
Supervisor:	
Devicite	
Revisita	
Entrevistador:Supervisor:	÷
Supervisor.	_

10 Anexos 126

10.2 ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE **DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO S			
1. NOME: DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : DATA NASCIMENTO:/ ENDEREÇO		SEXO: .M - F -	
BAIRRO: TELEFONE: DD	CIDADE		
2.RESPONSÁVEL LEGAL	etc.)	APTO:	
DADO	OS SOBRE A PESQUISA		
1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS PÚBLICAS DA CIDADE DE FORTALEZA-CEAR	ESCOLARES DE 5 A 9 AI		
PESQUISADOR : VIRNA DA COSTA E SILVA CARGO/FUNÇÃO: MEDICA PEDIATRA	INSCRIÇÃO CONSEI	.HO REGIONAL Nº .8313	

UNIDADE DO HCFMUSP: INSTITTUTO DA CRIANÇA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO 🗆 RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 ANOS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE **DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

As doenças crônico-degenerativas são doenças não transmissíveis que atingem tanto adulto quanto crianças. Dentre as doenças crônico-degenerativas, destacam-se as doenças cardiovasculares, que vem aumentando muito nos últimos anos. A prevenção é o melhor método para evitar e minimizar os efeitos dessas doenças. Em consequência disso, diversos estudos vêm sendo realizados para determinar e melhor compreender os fatores de risco para estas doenças em determinado povo ou região. Apesar de na maioria dos casos as doenças cardiovasculares acometerem mais adultos, os fatores de risco, muitas vezes, começam a aparecer na infância.

10 Anexos 127

Para o êxito deste trabalho, contamos com a participação de seu(ua) filho(a) para a coleta de dados através da aplicação de um questionário. Essas informações estão sendo fornecidas com sua participação voluntária neste estudo. O objetivo deste estudo é analisar se a criança já possui fatores de risco para doença cardiovascular e analisar a influência dos fatores de risco cardiovascular em crianças escolares de 5 a 9 anos.

Será coletado através de perguntas dos seus dados pessoais, informações sobre os comportamentos sedentários, familiares, histórico familiar de doenças; será medido o peso, a altura, o perímetro da cintura, além da realização de exames de sangue para avaliar colesterol, glicemia, triglicerídeos e US para avaliar a artéria carótida, que serão realizados no Hospital Infantil Albert Sabin.

A criança poderá sentir dor na punção da agulha para retirada de sangue, mas sem riscos para sua saúde, todo o material utilizado será esteril. Todos os outros procedimentos são indolores e sem riscos para crianca.

Haverá benefício para o participante na identificação de distúrbios nutricionais e metabólicos, pois a criança será avaliada em seu peso, altura, procurando sinais de obesidade e/ou desnutrição e será avaliado as gorduras do sangue, a glicemia e se o participante que tiver alguma alteração ele será encaminhado para avaliação medica e nutricional para acompanhamento dos problemas que porventura forem encontrados.

Em qualquer fase do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a **Dra. VIRNA DA COSTA E SILVA**. que pode ser encontrado no endereço **HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN, Rua Tertuliano Sales, 540,** Telefone: (85) 3101.4209 / (85) 98853.9897. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5° andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição; As informações obtidas são confidenciais e serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente; Informamos que será mantido o anonimato das crianças investigados, sendo os dados coletados utilizados exclusivamente para o desenvolvimento desta pesquisa. A coleta dos dados não oferece nenhum risco aos sujeitos analisados. A participação não é obrigatória, podendo se dirigir ao pesquisador a qualquer momento e desistir da participação. No entanto, sua contribuição é de fundamental importância para a realização deste estudo.

Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando esses resultados já forem do conhecimento do pesquisador.

2

10 Anexos 128

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os dados e o material coletado será utilizado somente para esta pesquisa.

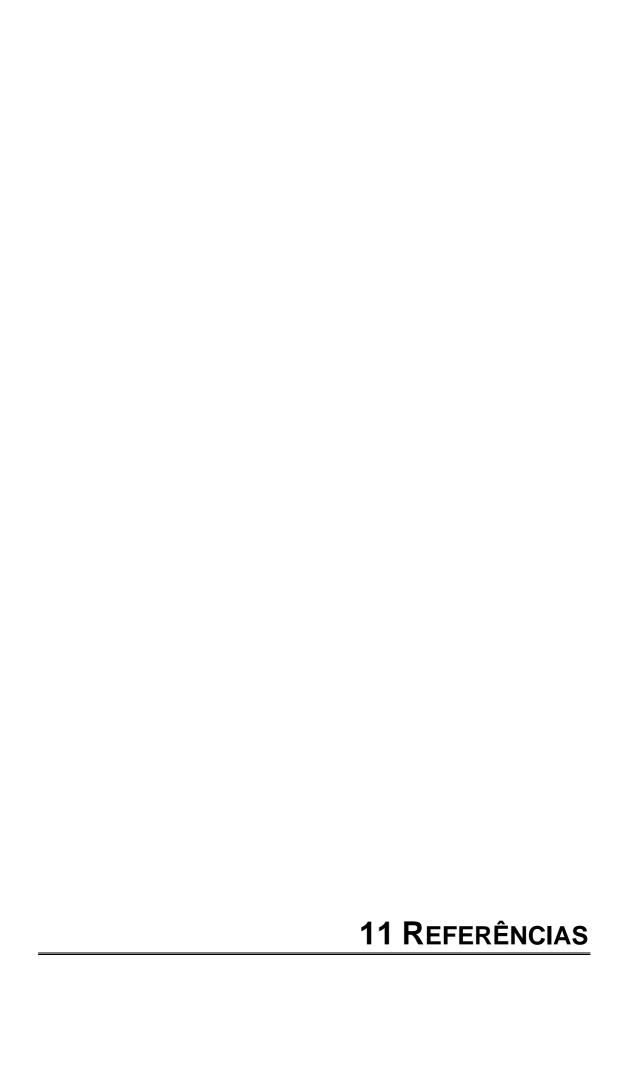
Agradecemos antecipadamente a atenção dispensada e colocamo-nos a sua disposição para quaisquer esclarecimentos, antes, durante e após a coleta (e-mail: virna_costa@yahoo.com.br ou fone: (85) 98853.9897). Virna da Costa e Silva (Doutoranda).

AO PARTICIPANTE:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ANALISE DA INFLUÊNCIA DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS ESCOLARES DE 5 A 9 ANOS PROCEDENTES DE ESCOLAS PÚBLICAS DA CIDADE DE FORTALEZA-CEARÁ-BRASIL".

Eu discuti com a Dra. Virna da Costa e Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data/
Assinatura da Testemunha Data / / / (para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)
Ao responsável pelo projeto: Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.
Assinatura do Responsável pelo estudo Data / /



11 REFERÊNCIAS

 Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2014 - uma análise da situação de saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.

- Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 462 p.
- 3. Ministério da Saúde. *Portal da Saúde SUS* [citado 15 de dez. 2016]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/portal-dcnt.
- Ministério da Saúde. Informações sobre mortalidade e informações demográficas [citado 13 jan. 2017]. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcg.
- 5. World Health Organization (WHO). Media centre: Cardiovascular diseases (CVDs) [cited 2016 dez 15]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317.
- 6. Ministério da Saúde. Portal da Saúde SUS. SIM Sistema de Informação sobre Mortalidade. Diponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/mortalidade.
- 7. Ministério da Saúde. Portal da Saúde SUS. Vigilância das doenças crônicas não transmissíveis [citado 15 dez. 2016]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/671-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/doencas-cronicas-nao-transmissiveis.
- 8. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010 [cited 2014 abr 9]. Genebra: WHO; 2011. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/.

Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011–2022 [citado 15 dez. 2016]. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf.

- 10. Halfon N, Verhoef PA, Kuo AA. Childhood antecedents to adult cardiovascular disease. *Pediatr Rev.* 2012 Feb;33(2): 51–61.
- 11 McEniry M. Early-life conditions and older adult health in low- and middle-income countries: a review. *J Dev Orig Health Dis.* 2013 Feb;4(1):10-29.
- 12. Cunha AJLA, Leite AJM, Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1):S44-S51.
- 13. Mozetic RM, Silva SDC. Aline de Piano GaneN. The importance of nutrition in the first one thousand days. *Rev Eletr Acervo Saúde*. 2016;8(2):876-84.
- 14. Hanson M. The birth and future health of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*. 2015;6(5):434-7.
- 15. Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death-rates in great Britain and Sweden: expression of specific mortality rates as products of two factors, and some consequences thereof. *J Hyg (Lond)*. 1934 Dec;34(4):433-57.
- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. N Engl J Med. 1976 Aug 12;295(7):349-53.
- 17. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977;31(2):91-5.
- 18. Dörner G, Rodekamp E, Plagemann A. Maternal deprivation and overnutrition in early postnatal life and their primary prevention: Historical reminiscence of an "ecologic experiment" in Germany. *Hum Ontogenet*. 2008;2(2):51-59.
- 19. Lucas A. Programming by early nutrition in man. In: Bock GR, Whelan J, editors. *The childhood environment and adult disease.* CIBA Foundation Symposium 156. Chichester, UK: Wiley; 1991. p. 38-55.

20. Wadsworth ME, Cripps HA, Midwinter RE, Colley JR. Blood pressure in a national birth cohort at the age of 36 related to social and familial factors, smoking, and body mass. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Nov 30;291(6508):1534-8.

- 21. Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 May 28;296(6635):1498-500.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986 May 10;1(8489):1077-81.
- 23. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. 1989 Mar 4;298(6673):564-7.
- 24. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989 Sep 9;2(8663):577-80.
- 25 Osmond C, Barker DJP, Winter PD, Fall CHD, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993;307(6918):1519-24.
- 26. Frankel S, Elwood P, Sweetnam P, Yarnell J, Smith GD. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet.* 1996 Nov 30;348(9040):1478-80.
- 27. Stein CE, Fall CH, Kumaran K, Osmond C, Cox V, Barker DJ. Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*. 1996 Nov 9;348(9037):1269-73.
- Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. BMJ. 1997 Aug 16;315(7105):396-400.
- 29. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962 Dec;14(4):353-62.
- 30. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601.
- 31 Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1215-22.

32. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1235-9.

- 33. De Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006 Feb;46(1):4-14.
- 34. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov-Dec;83(6):494-504.
- 35. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:363-88
- 36. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nature Rev Gen.* 2012;13:97-109.
- 37. Puumala SE, Hoyme HE. Epigenetics in pediatrics. *Pediatr Rev.* 2015 Jan;36(1):14-21.
- 38. Hochberg Z, Feil R, Constancia M, Fraga M, Junien C, Carel JC, Boileau P, Le Bouc Y, Deal CL, Lillycrop K, Scharfmann R, Sheppard A, Skinner M, Szyf M, Waterland RA, Waxman DJ, Whitelaw E, Ong K, Albertsson-Wikland K. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocr Rev.* 2011 Apr;32(2):159-224.
- 39. Oliveira JC. Epigenética e doenças humanas/Epigenetics and human diseases. Semina Ciênc Biol Saúde. 2012;33(1):21-34
- 40. McMillen IC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.* 2005 Apr;85(2):571-633.
- 41. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012 Jun 27;11:42.
- 42. Gluckman PD, Lillycrop KA, Vickers MH, Pleasants AB, Phillips ES, Beedle AS, Burdge GC, Hanson MA. Metabolic plasticity during mammalian development is directionally dependent on early nutritional status. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jul 31;104(31):12796-800.
- 43. West-Eberhard MJ. Phenotypic plasticity and the origins of diversity. Annu Rev Ecol Syst. 1989;20:249-78.
- 44. Hanson MA, Gluckman PD. Developmental origins of health and disease: new insights. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Feb;102(2):90-3.

45. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011 Mar;93(1):12-8.

- Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol*. 2011 Apr;31(3):337-43.
- 47 Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law CM, Godfrey KM, Cooper C. Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Oct;92(10):3904-11.
- 48. Valente MH. Estudo da relação entre peso de nascimento, crescimento e aterosclerose subclínica em adultos do Centro de Saúde-Escola "Prof. Samuel B. Pessoa" [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil; 2013. 121p.
- 49. Mardones F, Arnaiz P, Pacheco P, Dominguez A, Villarroel L, Eriksson JG, *et al.* Associations of prenatal growth with metabolic syndrome, insulin resistance, and nutritional status in Chilean children. *Biomed Res Int.* 2014;2014:472017.
- 50. Strufaldi MWL, Edina MKS, Puccini RF. Sobrepeso e obesidade em escolares pré-púberes: associação com baixo peso ao nascer e antecedentes familiares para doença cardiovascular. Embu região metropolitana de São Paulo, 2006. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(11):4465-72.
- Gomes FM, Subramanian SV, Escobar AM, Valente MH, Grisi SJ, Brentani A, Fink G. No association between low birth weight and cardiovascular risk factors in early adulthood: evidence from São Paulo, Brazil. *PloS One*. 2013 Jun;8(6):e66554.
- 52. Steinthorsdottir SD, Eliasdottir SB, Indridason OS, Palsson R, Edvardsson VO. The relationship between birth weight and blood pressure in childhood: a population-based study. *Am J Hypertens*. 2013 Jan;26(1):76-82.
- 53. Haas GM, Bertsch T, Schwandt P. Prehypertension and cardiovascular risk factors in children and adolescents participating in the community-based prevention education program family heart study. *Int J Prev Med.* 2014 Mar;5(Suppl 1):S50-6.
- 54. Alves PJ, Araujo Júnior E, Henriques AC, Carvalho FH³. Could low birth weight be associated with cardiovascular disease in adolescence? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016 Apr;38(4):189-95.

55. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, *et al.* Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Ver.* 2011 Jul;12(7):525-542.

- 56. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr*. 2012;132(1):90-7.
- 57. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA*. 2004 Dec 8;292(22):2755-64.
- 58. Kumar R, Bandyopadhyay S, Aggarwal AK, Khullar M. Relation between birthweight and blood pressure among 7–8 year old rural children in India. *Int J Epidemiol.* 2004 Feb;33(1):87-91.
- 59. Simondon KB, Elguero E, Marra A, Diallo A, Aaby P, Simondon F. Season of birth is not associated with risk of early adult death in rural Senegal. *Int J Epidemiol.* 2004 Feb;33(1):130-6.
- 60. Daly B, Scragg R, Schaaf D, Metcalf P. Low birth weight and cardiovascular risk factors in Auckland adolescents: a retrospective cohort study. *N Z Med J.* 2005 Aug 12;118(1220):U1612.
- 61. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, *et al;* Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):340-57.
- 62 Libby G, McEwan SR, Morris AD, Belch JJ; SHARP cohort. No difference in the association between birth weight and total cholesterol for males and females. A SHARP (Scottish Heart and Arterial Disease Risk Prevention) study. Vasc Med. 2008 Nov;13(4):271-4.
- 63. Schooling CM, Jiang CQ, Lam TH, Cowling BJ, Au Yeung SL, Zhang WS, et al. Estimated birth weight and adult cardiovascular risk factors in a developing southern Chinese population: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2010 May 24;10:270.
- 64. Symonds ME, Mendez MA, Meltzer HM, Koletzko B, Godfrey K, *et al.* Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(2):137-45.
- 65. Guimarães RM, Andrade SSCA, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MM, Jacques FVL. Diferenças regionais na transição da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, 1980 a 2012. Rev Panam Salud Publica. 2015;37(2):83–9

66. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341(8850): 938–941

- 67. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J.* 1993;306(6875):422-6.
- 68. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension e hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993 Jan;36(1):62-7.
- Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. N Engl J Med. 2005 Oct 27;353(17):1802-9.
- 70. Guerra A. Factores de risco cardiovascular na infância de doença com expressão clínica na idade adulta. *Acta Pediátr Port.* 2008;39(1):23-9.
- 71. Silva MAM, Rivera IR, Ferraz MRMT, Pinheiro AJT, Alves SWS, Moura AA, Carvalho ACC. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(5):387-92.
- 72. Monego ET, Jardim PCBV. Determinantes de risco para doenças cardiovasculares em escolares. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(1):37-45.
- 73. Gama SR, Carvalho MS, Chaves CRMM. Prevalência em crianças de fatores de risco para as doenças cardiovasculares Childhood prevalence of cardiovascular risk factors. *Cad Saúde Pública*. 2007;23(9):2239-45.
- 74. Cândido APC, Benedetto R, Castro AP, Carmo JS, Nicolato RL, Nascimento-Neto RM, et al Cardiovascular risk factors in children and adolescents living in an urban area of Southeast of Brazil: Ouro Preto Study. Eur J Pediatr. 2009 Nov;168(11):1373-82.
- 75. Howe LD, Galobardes B, Sattar N, Hingorani AD, Deanfield J, Ness AR, Davey-Smith G, Lawlor DA. Are there socioeconomic inequalities in cardiovascular risk factors in childhood, and are they mediated by adiposity? Findings from a prospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jul;34(7):1149-59.
- Quadros TMB, Gordia AP, Silva LR, Silva DA, Mota J. "Epidemiological survey in schoolchildren: determinants and prevalence of cardiovascular risk factors. Cad Saude Publica. 2016 Feb;32(2):e00181514.

77. Brandão AA, Magalhães MEC, Freitas EV, Pozzan R, Brandão AP. Prevenção da doença cardiovascular: a aterosclerose se inicia na infância? *Adolesc Saude.* 2004;1(4):11-9.

- 78. Andrade JP, Piva e Mattos LA, Carvalho AC, Machado CA, Oliveira GMM. Programa nacional de qualificação de médicos na prevenção e atenção integral às doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):203-211.
- Federação Latino-Americana de Endocrinologia. Obesidade: epidemia mundial [citado 21 jan. 2017]. Disponível em: http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/91/572a58480cbd8.pdf.
- 80. World Health Organization. *Obesity and overweight* [cited 2017 jan 21]. Avaliable from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
- 81. World Obesity Federation and World Health Organization. World Obesity Federation. *Global graphs and maps: 2015* [cited 2017 jan 21]. Available from: http://www.worldobesity.org/site_media/uploads/WOD_slides-embargoed_until_11Oct15.pdf.
- 82. Ministerio da Saude. Portal da Saúde. *Brasil alerta sobre consequências da má nutrição* e *obesidade infantil* [citado 21 jan. 2017]. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/24993-brasil-alerta-sobre-consequencias-da-ma-nutricao-e-obesidade-infantil.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil.
 Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. 150 p.
- 84. Reuter CP, Burgos LT, Camargo MD, Possuelo LG, Reckziegel MB, Reuter ÉM, Meinhardt FP, Burgos MS. Prevalence of obesity and cardiovascular risk among children and adolescents in the municipality of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul. Sao Paulo Med J. 2013;131(5):323-30.
- Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínicometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metabol 2000;44(5):390-6.
- 86. Raj M, Kumar RK. Obesity in children & adolescents. *Indian J Med Res.* 2010 Nov;132(5):598-607.
- 87. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. ABESO Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica 4.ed. São Paulo, SP. p.129-60.

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

- 89. Nobre MRC, Domingues RZL, Silva AR, Colugnati FAB, Taddei JAAC. Prevalências de sobrepeso, obesidade e hábitos de vida associados ao risco cardiovascular em alunos do ensino fundamental. *Rev Ass Méd Bras.* 2006;52(2):118-24.
- Sivanandam S, Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steffen L, Moran A, Steinberger J. Relation of increase in adiposity to increase in left ventricular mass from childhood to young adulthood. *Am J Cardiol*. 2006 Aug. 98(3):411-5.
- Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu G de A, Malhão TA, de Souza CP, Araujo DV. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2012 Jun;12(440):1-7.
- 92. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010 Feb 11;362(6):485-93.
- 93. Souza MCC, Tibúrcio JD, Bicalho JMF, Rennó HMS, Dutra JS, Campos LG, Silva ES. Fatores associados à obesidade e sobrepeso em escolares. *Texto Contexto Enferm.* 2014;23(3):712-9.
- 94. Shashaj B, Bedogni G, Graziani MP, Tozzi AE, DiCorpo ML, Morano D, et al. Origin of cardiovascular risk in overweight preschool children: a cohort study of cardiometabolic risk factors at the onset of obesity. JAMA Pediatr. 2014 Oct;168(10):917-24.
- 95. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Circulation. 2006 Feb 14;113(6):898-918.
- 96. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J Family Med Prim Care*. 2015 Apr-Jun;4(2):187-92.
- 97. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 2009;38(3):525-48.
- 98. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737-48.

99. Jéquier E, Tappy L. Regulation of body weight in humans. *Physiol Ver.* 1999;79(2):451-80.

- 100. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. "Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661-71.
- 101 Wajchenberg BL. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2000;44(1):13-20.
- 102. Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr.* 2006;19(1):85-91.
- 103. Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK. Leptin: a potential biomarker for childhood obesity? *Clin Biochem.* 2006;39(11):1047-56.
- 104. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol.* 2010 Jul;31(3):377-93.
- 105. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav.* 2014 May;130:157-69.
- 106. Wilding JPH. Leptin and the control of obesity. *Curr Opin Pharmacol.* 2001;1(6):656-61.
- 107. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*. 2003 Mar-Apr;17(2):108-13.
- 108. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(15):1201-10.
- 109. Xu H. Obesity and metabolic inflammation. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2013;10(1): e21-e25.
- 110. Adami GF, Civalleri D, Cella F, Marinari G, Camerini G, Papadia F, Scopinaro N. Relationships of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. *Obes Surg.* 2002 Oct;12(5):623-7.
- 111. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1785-88.
- 112. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003 Jun;24(3):278-301.
- 113. Souza LM, Priore SE, Carmo CS. Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. *Rev Paul Pediatr*. 2009;27(3):315-21.

114. Rech RR, Karpinski G, Halpern R, Silva MN, Frata B, Zanol F. Tendências de excesso de gordura corporal em escolares da cidade de Caxias do Sul. Rev Bras Obes Nutr Emagrecimento. 2016;10(60):271-7.

- 115. Ribeiro EAG, Leal DB, Assis MAA. Diagnostic accuracy of anthropometric indices in predicting excess body fat among seven to ten-year-old children. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(1):243-54.
- 116. World Health Organization. *Child growth standars*. 2007; Avaliable from: http://www.who.int/childgrowth/en/.
- 117. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007;120(Suppl 4):S164.
- 118. Bergmann GG, Gaya A, Halpern R, Bergmann ML, Rech RR, Constanzi CB, Alli LR. Waist circumference as screening instrument for cardiovascular disease risk factors in schoolchildren. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Sep-Oct;86(5):411-6.
- 119. Lee L, Sanders RA. Metabolic syndrome. *Pediatr Rev.* 2012 Oct;33(10):459-66; quiz 467-8.
- 120. Burgos MS, Burgos LT, Camargo MD, Franke SIR, Prá D, Silva AMV, *et al.* Associação entre medidas antropométricas e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):288-96.
- 121. Oliveira FLC, Patin RV, Escrivão MAMS. Atherosclerosis prevention and treatment in children and adolescents. *Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(4):513-28.
- 122. lughetti L, Bruzzi P, Predieri B. Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(4):485-93.
- 123. Ribas AS, Silva LCS. Anthropometric indices: predictors of dyslipidemia in children and adolescents from north of Brazil. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1228-35.
- 124. Pereira PB, Arruda IKG, Cavalcanti AMTS, Diniz AS. Perfil lipídico em escolares de Recife-PE. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5):606-13.
- 125. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Prevalence of abnormal lipid levels among youths - United States, 1999-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010 Jan 22;59(2):29-33.
- 126. Nobre LN, Lamounier JA, Franceschini SCC. Sociodemographic, anthropometric and dietary determinants of dyslipidemia in preschoolers. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 Sep-Oct;89(5):462-9.

127. Ribas AS, Silva LCS. Fatores de risco cardiovascular e fatores associados em escolares do Município de Belém, Pará, Brasil. Cad Saúde Pública. 2014;30(3):577-86.

- 128. Almeida PCD, Silva JP, Pinasco GC, Hegner CC, Mattos DC, Potratz MO, *et al.* Perfil lipídico em escolares de Vitória-Brasil. *J Hum Growth Dev.* 2016;26(1):61-6.
- 129. Alcântara Neto OD, Silva RC, Assis AM, Pinto EJ. Factors associated with dyslipidemia in children and adolescents enrolled in public schools of Salvador, Bahia. *Rev Bras Epidemiol*. 2012 Jun;15(2):335-45.
- 130. Giuliano ICB, Coutinho MSSA, Freitas SFT, Pires MMS, Zunino JN, Ribeiro RQC. Lípides séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC–Estudo Floripa Saudável 2040. Arq Bras Cardiol. 2005;85(2):85-91.
- 131. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011 Dec;128(Suppl 5):S213-56.
- 132. McCrindle BW, Kwiterovich PO, McBride PE, Daniels SR, Kavey RE. "Guidelines for lipid screening in children and adolescents: bringing evidence to the debate. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):353-6.
- 133. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin North Am.* 2011 Sep;95(5):893-902.
- 135. Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics*. 2012;130(2):349-52.
- 136. Newman TB, Schroeder AR, Pletcher MJ. Lipid screening in children: low-value care. *JAMA Int Med.* 2016;176(10):1437-38.
- 137. Urbina EM, De Ferranti SD. Lipid screening in children and adolescents. *JAMA*. 2016;316(6):589-91.
- 138. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, *et al* V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4 suppl):1-20.
- 139. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arg Bras Cardiol.* 2005;85(Supl VI):1-36.

140. Becton LJ, Shatat IF, Flynn JT. Hypertension and obesity: epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr.* 2012 Aug;79(8):1056-61.

- 141. Schommer VA, Barbiero SM, Cesa CC, Oliveira R, Silva AD, Pellanda LC. Excesso de peso, variáveis antropométricas e pressão arterial em escolares de 10 a 18 anos. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):312-8.
- 142. Brady TM. Hypertension. *Pediatr Rev.* 2012;33(12):541-52
- 143. Pinto SL, Silva RCR. Hipertensão arterial na infância e adolescência— prevalência no Brasil e fatores associados: uma revisão. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2016;14(2):225-32.
- 144. Oliveira AMA, Oliveira AC, Almeida MS, Almeida FS, Ferreira JBC, Silva CEP, Adan LF. Fatores ambientais e antropométricos associados à hipertensão arterial infantil. *Arq Bras. Endocrinol Metabol.* 2004;48(6):849-54.
- 145. Rosa MLG, Fonseca VN, Oigman G, Mesquita ET. Pré-hipertensão arterial e pressão de pulso aumentada em adolescentes: prevalência e fatores associados. *Arg Bras Cardiol*. 2006;87(1):46-53.
- 146. Araújo TL, Lopes MVO, Cavalcante TF, Guedes NG, Moreira RP, Chaves ES, Silva VM. Análise de indicadores de risco para hipertensão arterial em crianças e adolescentes. *Rev Esc Enferm USP*. 2008;42(1):120-6.
- 147. Gomes BMR, Alves JGB. Prevalência de hipertensão arterial e fatores associados em estudantes de Ensino Médio de escolas públicas da Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2006. *Cad Saúde Públ.* 2009;25(2):375-81.
- 148. Pinto SL, Silva RCR, Priore SE, Assis AMO, Pinto EJ. Prevalência de pré-hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil. Cad Saúde Públ. 2011;27(6):1065-75.
- 149. Zachariah JP. Improving blood pressure in children is protective over the long term. *Circulation*. 2013;128:198-99.
- 150. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. *Hypertension*. 2006 Feb;47(2):296-308.
- 151. Grøntved A, Steene-Johannessen J, Kynde I, Franks PW, Helge JW, Froberg K, Anderssen SA, Andersen LB. Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents. *J Hypertens*. 2011;29(6):1093-100.

152. Moraes LI, Marcato DG, Giovaninni NPB, Alves ERB, Jesus JSA, Sampaio JD, *et al.* Pressão arterial elevada em crianças e sua correlação com três definições de obesidade infantil. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(2):175-80.

- 153. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Ver.* 2005;26(2):19-39.
- 154. Dandona P, Mohanty P, Chaudhuri A, Garg T, Aljada A. "Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest.* 2005 Aug;115(8):2069-72.
- 155. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(4):15-26.
- 156. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016) / Adolfo Milech... [et. al.]; organização São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
- 157. Chissini RBC, Oliveira Cl, Gioannini DT, Kuschnir MCC. Obesidade na infância e adolescência: associação da inflamação e resistência à insulina com alterações metabólicas. *Rev Hosp Universitário Pedro Ernesto*. 2015;14(3):41-9.
- 158. Ravussin E, Smith ET. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun;967:363-78.
- 159. Kim G, Caprio S. Diabetes and insulin resistance in pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2011;58(6):1355-61.
- 160. Freitas MC, Ceschini FL, Ramallo BT. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Rev Bras Ciênc Mov.* 2014;22(3):139-47.
- 161. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(3):537-49.
- 162. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(Suppl 1):S62-9.
- 163. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens.* 2006;24(4):621-6.
- 164. Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes brasileiros: revisão sistemática. Cad Saude Coletiva. 2010;18(4):469-76.

165. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9(1):48.

- 166. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekenian V, Menezes Filho HC. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):576-82.
- 167. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2007 Dec;4(4):285-96.
- 168. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Ver.* 2007;29(1):62-76.
- 169. Seki M, Matsuo T, Carrilho AJF. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. *Public Health Nutr.* 2009;12(7):947-52.
- 170. Moraes ACF, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática Prevalence of metabolic syndrome in adolescents: a systematic review. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(6):1195-202.
- 171. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1998;37(12):1595-607.
- 172. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992 Jun;41(6):715-22.
- 173. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Feb;8(1):1-14.
- 174. Pergher RNQ, Melo ME, Halpern A, Mancini MC, Liga de Obesidade Infantil. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):101-8.
- 175. Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults the Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150(7):667-74.
- 176. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-27.

177. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004 Feb;4(1):53-62.

- 178. Brandão AP, Brandão AA, Berenson GS, Fuster V. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes. *Arg Bras Cardiol*. 2005;85(2):79-81.
- 179. Lottenberg AS, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Nov;83(5 Suppl):S204-8.
- 180. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, et al; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007 Oct;8(5):299-306.
- 181. Vickers MH. Developmental programming of the metabolic syndrome-critical windows for intervention. *World J Diabetes*. 2011;2(9):137-48.
- 182. Pretto ADB, Correa Kaufmann C, Ferreira Dutra G, Pinto Albernaz E. Prevalence of factors associated to metabolic syndrome in a cohort of
- 183. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr.* 2008 Feb;152(2):201-6.
- 184. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
- 185. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new worldwide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Med.* 2006;23(5):469-80.
- 186. Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2): 70-6.
- 187. Cantalice ASC, Santos NCCB, Oliveira RC, Collet N, Medeiros CCM. Persistência da sindrome metabólica em crianças e adolescentes com excesso de peso de acordo com dois críterios diagnósticos: um estudo longitudinal. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*. 2015;48(4):342-8.
- 188. Villa JKD, Silva AR, Santosa TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LFR. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(2):187-93.
- 189. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):1-3.

190. Sinaiko AR. Metabolic syndrome in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(4):286-8.

- 191. Silva AQ, Sousa LRB, Dantas RCT, Nunes RAO, Carvalho RBN, Gonçalves SVCB, Silva ARV. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes com excesso de peso e suas associações. *Rev Int Ciênc Saúde*. 2014,1(1):56-64.
- 192. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):301-8.
- 193 Kasliwal RR, Bansal M, Desai D, Sharma M. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Jan;18(1):13-22.
- 194. Simova I. Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described. *E-Journal ESC Council Cardiol Practice*. 2015;13(21):1-14.
- 195. Robertson CM, Gerry F, Fowkes R, Price JF. Carotid intima-media thickness and the prediction of vascular events. *Vasc Med.* 2012;17(4):239-48.
- 196. Holman RL, McGILL HC Jr, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol.* 1958;34(2):209-35.
- 197. 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. *N Engl J Med.* 1998 Jun 4;338(23):1650-6.
- 198. Alberti K, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al*; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHL and Blood Institute; AHA; WHF; IAS; and IA for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
- 199. Kavey REW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. *Circulation*. 2006;114(24):2710-38.

200. 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 Jun;53(24):2273-9.

- 201. Tabas I. 2016 Russell ross memorial lecture in vascular biology. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017 Feb;37(2):183-9.
- 202. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986 Dec;74(6):1399-406.
- 203. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012 Oct 25;142:w13705.
- 204. Darabian S, Hormuz M, Latif MA, Pahlevan S, Budoff MJ. The role of carotid intimal thickness testing and risk prediction in the development of coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Mar;15(3):306.
- 205. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb. 1991 Sep-Oct;11(5):1245-9.
- 206. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R; Association for European Paediatric Cardiology Working Group Cardiovascular Prevention. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. Atherosclerosis. 2015 Feb;238(2):380-7.
- 207. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, *et al.* Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
- 208. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. Eur Heart J. 2013 Aug;34(30):2368-80.
- 209. Weberruß H, Pirzer R, Pozza RD, Netz H, Oberhoffer R. Intima-media thickness does not differ between two common carotid artery segments in children. *PloS One*. 2016;11(3):e0149057.
- 210. Baroncini LAV, Sylvestre LC, Pecoits Filho R. Avaliação da espessura médio-intimal em crianças saudáveis entre 1 e 15 anos. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):327-32.

211 Weberruß H, Pirzer R, Böhm B, Pozza RD, Netz H, Oberhoffer R. Intimamedia thickness and arterial function in obese and non-obese children. *BMC Obes.* 2016;3(1):2.

- 212. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, *et al* Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004 Apr 27;109(16):1981-6.
- 213. Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, Schuff-Werner P, Kienast W. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1865-70.
- 214. Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006;118(6):2334-40.
- 215. García-Hermoso A, González-Ruiz K, Triana-Reina HR, Olloquequi J, Ramírez-Vélez R. Effects of exercise on carotid arterial wall thickness in obese pediatric populations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Child Obes.* 2017.
- 216. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Sep;20(9):2070-5.
- 217. Järvisalo MJ, Jartti L, Näntö-Salonen K, Irjala K, Rönnemaa T, Hartiala JJ, *et al* Increased aortic intima-media thickness. *Circulation*. 2001;104(24):2943-7.
- 218. Koeijvoets KCMC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2005;112(20):3168-73.
- 219. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, *et al.* Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004 Jan 31;363(9406):369-70.
- 220. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2008;121(5):924-9.
- 221. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia novelty and significance. *Circulation Res.* 2014;114(2):307-10.

222. Önal ZE, Soydan L, Öztürk HE, Sağ Ç, Gürbüz T, Nuhoğlu Ç, Şimşek MM. Carotid intima media thickness in obese children: is there an association with hyperlipidemia? *J Pediatr Endocrinol Metabol.* 2016;29(2):157-62.

- 223. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. *Hypertension*. 2006;48(1):40-4.
- 224. 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):61-6.
- 225. 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.
- 226. Böhm B, Hartmann K, Buck M, Oberhoffer R. Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):458-63.
- 227. Lim SM, Kim HC, Lee HS, Lee JY, Suh M, Ahn SV. Association between blood pressure and carotid intima-media thickness. *J Pediatr*. 2009;154(5):667-71.
- 228. Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci.* 2010;7(5):278-83.
- 229. 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(24):2273-9.
- 230. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(1):41-7.
- 231. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma, Romano ML, *et al.* Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2506-8.
- 232. Verçoza AM, Baldisserotto M, de Los Santos CA, Poli-de-Figueiredo CE, d'Avila DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(8):1055-60.
- 233. Simsek E, Balta H, Balta Z, Dallar Y. Childhood obesity-related cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness. *Turk J Pediatri.* 2010;52(6):602.

234. Geerts CC, Evelein AM, Bots ML, van der Ent CK, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Body fat distribution and early arterial changes in healthy 5-year-old children. *Ann Med.* 2012;44(4):350-9.

- 235. Nogueira-de-Almeida CA, Garcia J, Caixe SH, Benedeti ACGS. Ultrasonographic assessment of the common carotid intima-media complex in normal weight children and in overweight/obese children. *FASEB J.* 2016;30(Suppl 1):1165-3.
- 236. Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR Jr, Sinaiko A, Kelly AS, Steinberger J. Relations among adiposity and insulin resistance with flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, and arterial stiffness in children. *J Pediatr.* 2016;168:205-11.
- 237. Hacihamdioglu B, Okutan V, Yozgat Y, Yildirim D, Kocaoğlu M, Lenk MK, Ozcan O. Abdominal obesity is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in obese children. *Turk J Pediatr.* 2011;53(1):48-54.
- 238. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria EE, Lazaretti A, Mattiello R. Ultrasound evaluation of carotid intima-media thickness in children. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1141-7.
- 239. Rumińska M, Majcher A, Pyrzak B, Senczyna AC, Brzewski M, Demkow U. Cardiovascular risk factors in obese children and adolescents. *Adv Clin Sci.* 2015;878:39-47.
- 240. 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.
- 241. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzmán B, Cassis B, *et al.* Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):138-44.
- 242. Caserta CA, Pendino GM, Alicante S, Amante A, Amato F, Fiorillo M, *et al*; MAREA Study Group. Body mass index, cardiovascular risk factors, and carotid intima-media thickness in a pediatric population in southern Italy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):216-20.
- 243. Croymans DM, Sanchez A, Barth JD, Roberts CK. Carotid intima-media thickness, dietary intake, and cardiovascular phenotypes in adolescents: relation to metabolic syndrome. *Metabolism.* 2010;59(4):533-9.
- 244. Mittelman SD, Gilsanz P, Mo AO, Wood J, Dorey F, Gilsanz V. Adiposity predicts carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *J Pediatr.* 2010;156(4):592-7.

245. Ozguven I, Ersoy B, Ozguven A, Ozkol M, Onur E. Factors affecting carotid intima media thickness predicts early atherosclerosis in overweight and obese adolescents. *Obes Res Clin Practice*. 2010;4(1):e41-8.

- 246. Căşăriu ED, Virgolici B, Greabu M, Totan A, Daniela M, Mitrea N, *et al.* Associations between carotid intimamedia thickness and cardiovascular risk markers in obese children. *Farmacia.* 2011;59(4):471-82.
- 247. Pandit D, Kinare A, Chiplonkar S, Khadikar A, Khadikan V. Carotid arterial stiffness in overweight and obese Indian children. *Jf Pediatr Endocrinol Metabol.* 2011;24(1-2):97-102.
- 248. Osiniri I, Sitjar C, Soriano-Rodríguez P, Prats-Puig A, Casas-Satre C, Mayol L, *et al.* Carotid intima-media thickness at 7 years of age: relationship to C-reactive protein rather than adiposity. *J Pediatr.* 2012;160(2):276-80.
- 249. Elkiran O, Yilmaz E, Koc M, Kamanli A, Ustundag B, Ilhan N. The association between intima media thickness, central obesity and diastolic blood pressure in obese and owerweight children: a cross-sectional school-based study. *Int J Cardiol.* 2013;165(3):528-32.
- 250. Kollias A, Psilopatis I, Karagiaouri E, Glaraki M, Grammatikos E, Grammatikos EE, Garoufi A, Stergiou GS. Adiposity, blood pressure, and carotid intima-media thickness in Greek adolescents. *Obesity*. 2013;21(5):1013-7.
- 251. Lamotte C, Iliescu C, Beghin L, Salleron J, Gonzalez-Gross M, Marcos A, *et al.* Association of socioeconomic status, truncal fat and sICAM-1 with carotid intima-media thickness in adolescents: the HELENA study. *Atherosclerosis.* 2013;228(2):460-5.
- 252. Melo X, Santa-Clara H, Pimenta NM, Carrolo M, Martins SS, Minderico CS, et al. Body composition phenotypes and carotid intima-media thickness in 11–13-year-old children. Eur J Pediatr. 2014;173(3):345-52.
- 253. Weghuber D, Zelzer S, Stelzer I, Paulmichl K, Kammerhofer D, Schnedl W, et al. High risk vs. "metabolically healthy" phenotype in juvenile obesity–neck subcutaneous adipose tissue and serum uric acid are clinically relevant. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(7):384-90.
- 254. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):661-5.

255. Dalla Pozza R, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Schwarz HP. Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2053-7.

- 256. Bayir Ö, Korkmaz HA, Dizdarer C, Meşe T, Tavlı V. Carotid artery intimamedia thickness in pediatric type 1 diabetic patients. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014 Aug;14(5):464-70.
- 257. Fusaro MFGS, Zanini JLSS, Silva IN. Increased carotid intima-media thickness in Brazilian adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):74.
- 258. Peña AS, Maftei O, Harrington J, Anderson J, Hirte C, Gent R, Couper J. Lack of evidence for progression of atherosclerosis during puberty in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(3):199–205.
- 259. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2006;97(4):528-31.
- 260. Vijayasarathi A, Goldberg SJ. Comparison of carotid intima-media thickness in pediatric patients with metabolic syndrome, heterozygous familial hyperlipidemia and normals *J Lipids*. 2014;2014:546863.
- 261. Juonala M, Singh GR, Davison B, van Schilfgaarde K, Skilton MR, Sabin MA, *et al.* Childhood metabolic syndrome, inflammation and carotid intima-media thickness. The Aboriginal Birth Cohort Study. *Int J Cardiol.* 2016;203:32-6.
- 262. Huang K, Zou CC, Yang XZ, Chen XQ, Liang L. Carotid intima-media thickness and serum endothelial marker levels in obese children with metabolic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(9):846-51.
- 263. Koskinen J, Magnussen CG, Sabin MA, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T, et al. Youth overweight and metabolic disturbances in predicting carotid intima-media thickness, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1870-7.
- 264. Toledo-Corral CM, Ventura EE, Hodis HN, Weigensberg MJ, Lane CJ, Li Y, Goran MI. Persistence of the metabolic syndrome and its influence on carotid artery intima media thickness in overweight Latino children. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):594-8.
- 265. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Ann Epidemiol.* 2004;14(1):8-16.

266. Jouret B, Dulac Y, Bassil Eter R, Taktak A, Cristini C, Lounis N, et al. Endothelial function and mechanical arterial properties in children born small for gestational age: comparison with obese children. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(4):240-7.

- 267. Salonen M, Tenhola S, Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Romppanen J, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Tracking serum lipid levels and the association of cholesterol concentrations, blood pressure and cigarette smoking with carotid artery intima-media thickness in young adults born small for gestational age. *Circ J.* 2010;74(11):2419-25.
- 268. Valente MH, da Silva Gomes FM, Benseñor IJ, Brentani AV, de Ulhôa Escobar AM, Grisi SJ. Relation between birth weight, growth, and subclinical atherosclerosis in adulthood. *Biomed Res Int.* 2015;2015:926912.
- 269. Stroescu R, Bizerea T, Doroş G, Marazan M, Lesovici M, Mãrginean O. Correlation between adipokines and carotid intima media thickness in a group of obese Romanian children: is small for gestational age status an independent factor for cardiovascular risk? *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Jan-Feb;61(1):14-20.
- 270. Dratva J, Breton CV, Hodis HN, Mack WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth weight and carotid artery intima-media thickness. *J Pediatr.* 2013;162(5):906-11.
- 271. Skilton MR, Siitonen N, Würtz P, Viikari JS, Juonala M, Seppälä I, et al. High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 May;34(5):1064-8.
- 272. Park MH, Skow A, De Matteis S, Kessel AS, Saxena S, Viner RM, Kinra S. Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):161.
- 273. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. *Circulation*. 2001;104(23):2815-9.
- 274. Françoso LA, Coates V. Anatomicopathological evidence of the beginning of atherosclerosis in infancy and adolescence. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(1):137-42.
- 275. Caramelli B, Giuliano ICB. Dislipidemia em crianças e adolescentes. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2005;6:518-23.
- 276. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 May;27(5):1159-65.

277. O Povo Online - Fortaleza. As Secretarias Executivas Regionais de Fortaleza e seus bairros [citado 10 jan. 207]. Disponível em: http://www.opovo.com.br/app/fortaleza/2014/09/24/noticiafortaleza,3319 666/as-secretarias-executivas-regionais-de-fortaleza-e-seus-bairros.shtml.

- 278. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Ceará Fortaleza: estimativa da população 2016 [cita 10 jan. 2017]. 2016. Disponível em: http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?codmun=230440&idtema=1 30.
- 279. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, *et al.* I Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(6):1-63.
- 280. Godin G, Shephard RJ. Godin leisure-time exercise questionnaire. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(6):36-8.
- 281. 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.
- 282. Nobre F. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(supl.1):1-51.
- 283. Fernandes Filho J. A prática da avaliação física: testes, medidas e avaliação física em escolares, atletas e academias de ginástica. 2.ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Shape; 2003. 268 p.
- 284. Hosmer DW, Lemeshow S Jr, Sturdivant RX. Model-building strategies and methods for logistic regression. In: Hosmer DW, Lemeshow S Jr, Sturdivant RX. *Apllied logisitc regression*. Third Edtion, John Willey & Sons, Hoboken; 2013.
- 285. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010 [citado 4 jan. 2011]. Disponível em: http://censo2010.ibge.gov.br/.
- 286 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Pesquisa nacional por amostra de domicílios. Síntese dos indicadores de 2009. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [citado 4 jan. 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad2009/pnad_sintese_2009.pdf.
- 287. Governo do Estado do Ceará. Mais PAIC. Governador destaca PAICS nos bons no SPAECE 2016. Disponível em: http://www.paic.seduc.ce.gov.br/index.php/o-paic/todas-noticias-em-destaque/723-governador-destaca-paic-nos-bons-no-spaece-2016.

288. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEPE. *Critério Brasil* 2014 e atualização da distribuição de classes para 2015 - novo critério de classificação econônima Brasil [citado 15 nov. 2014]. Disponível em: http://www.abep.org/criterio-brasil.

- 289. Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Dey Biswas SK, Leary SD, Reddy KS, Barker DJ, Bhargava SK. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):456-66.
- 290. Barker D. In utero programming of chronic disease. *Clin Science*. 1998;95(2):115-28.
- 291. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Int Med.* 2007;261(5):412-7.
- 292. Silveira VMF, Horta BL. Peso ao nascer e síndrome metabólica em adultos: meta-análise. *Rev Saúde Pública*. 2008;42(1):10-8.
- 293. Santos SP, Oliveira LMB. Baixo peso ao nascer e sua relação com obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Cienc Med e Biol.* 2011;10(3):329-36.
- 294. Ribeiro AM, Lima MC, Lira PIC, Silva GAP. Baixo peso ao nascer e obesidade: associação causal ou casual? *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(3):340-48.
- 295. Kuzawa CW, Adair LS. Lipid profiles in adolescent filipinos: relation to birth weight and maternal energy status during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):960-6.
- 296. Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Ver.* 2006;7(2):201-8.
- 297. McCormick DP, Sarpong K, Jordan L, Ray LA, Jain S. Infant obesity: are we ready to make this diagnosis? *J Pediatr.* 2010;157(1):15-9.
- 298. Araujo CL, Hallal PC, Nader GA, Neutzling MB, de Fátima Vieira M, Menezes AM, Victora CG. Effect of birth size and proportionality on BMI and skinfold thickness in early adolescence: prospective birth cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(5):634-9.
- 299. Ong KKL, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967-71.

300. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally. *PloS One*. 2012;7(10):e47776.

- 301. Milošević M, Srdić B, Stokić E, Rastović M, Pavlica T, Matić R. Birth weight and metabolic risk in women of different nutrition levels. *Med Pregl.* 2012 Nov-Dec;65(11-12):483-8.
- 302. Hulman S, Kushner H, Katz S, Falkner B. Can cardiovascular risk be predicted by newborn, childhood, and adolescent body size? An examination of longitudinal data in urban African Americans. *J Pediatr.* 1998;132(1):90-7.
- 303. Monteiro POA, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(10):1274-82.
- 304. Bonamy AKE, Källén K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatr.* 2012;129(5):e1199-204.
- 305. Laurén L, Järvelin MR, Elliott P, Sovio U, Spellman A, McCarthy M, *et al*; EURO-BLCS Study Group. Relationship between birthweight and blood lipid concentrations in later life: evidence from the existing literature. *Int J Epidemiol.* 2003;32(5):862-6.
- 306. Donker GEA, Labarthe DR, Harrist RB, Selwyn BJ, Srinivasan SR, Wattigney W, Berenson GS. Low birth weight and serum lipid concentrations at age 7–11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):398-407.
- 307. Vargas NR, Martínez Pérez TP, García RM, Reyes MG, Soto MO, Rojas T. Dislipidemia en el escolar con antecedente de macrosomía o alto peso al nacer. *Clín Invest Arterioscl.* 2014;26(5):224-8.
- 308. Gale CR, Ashurst HE, Hall NF, MacCallum PK, Martyn C. Size at birth and carotid atherosclerosis in later life. *Atherosclerosis*. 2002 Julh;163(1):141-7.
- 309. Szostak-Węgierek D, Szamotulska K, Maj A. Relationship between carotid intima-media thickness, atherosclerosis risk factors and birthweight in young males. *Kardiol Polska*. 2011;69(7):673-8.
- 310. Leeson CPM, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001;103(9):1264-8.

311. Pedroni JL, Rech RR, Halpern R, Marin S, Roth LR, Sirtoli M, Cavalli A. Prevalência de obesidade abdominal e excesso de gordura em escolares de uma cidade serrana no sul do Brasil. *Cien Saude Coletiva*. 2013;18(5):1417-25.

- 312. Silva DAS. Sobrepeso e obesidade em crianças de cinco a dez anos de idade beneficiárias do Programa Bolsa Família no estado de Sergipe, Brasil. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(4):529-35.
- 313. Silva DAS, Nunes HEG. Prevalência de baixo peso, sobrepeso e obesidade em crianças pobres do Mato Grosso do Sul. *Ver Bras Epidemiol.* 2015;18(2):466-75.
- 314. Bruscato NM, Pitrez Filho MS, Romor Vargas LT, Hauschild JÁ, Baldisserotto M, Sanseverino R, *et al.* A prevalência de obesidade na infância e adolescência é maior em escolas públicas no sul do Brasil. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2016;36(4):59-64.
- 315. Ogden CL, Lamb MM, Carroll MD, Flegal KM. Obesity and Socioeconomic Status in Children and Adolescents: United States, 2005-2008. *NCHS Data Brief.* 2010 Dec;(51):1-8.
- 316. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990–2005. *Obesity*. 2008;16(2):275-84.
- 317. Okafor CI. The metabolic syndrome in Africa: current trends. *Indian J Endrocr Metab.* 2012;16(1):56–66.
- 318. Fernandes RA, Casonatto J, Christofaro DGD, Ronque ERV, Oliveira AR, Freitas IF Jr. Riscos para o excesso de peso entre adolescentes de diferentes classes socioeconômicas. *Rev Ass Med Bras.* 2008;54(4):334-8.
- 319. Fernandes RA, Conterato I, Messias KP, Christofaro DGD, Oliveira AR, Freitas IF Jr. Fatores de risco associados ao excesso de peso entre adolescentes da Região Oeste Paulista. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(4):768-73.
- 320. Campos LA, Leite AJM, Almeida PC. Nível socioeconômico e sua influência sobre a prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares adolescentes do município de Fortaleza. *Revista de Nutr.* 2006;19(5):531-8.
- 321. Juresa V, Musil V, Majer M, Ivankovic D, Petrovic D. Behavioral pattern of overweight and obese school children. *Coll Antropol.* 2012 Jan; 36(1):139-46.

322. Miranda JMQ, Palmeira MV, Polito LFT, Brandão MRF, Bocalini DS, Figueira AJ Jr, *et al.* Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil em instituições de ensino: públicas vs. privadas. *Rev Bras Med Esporte*. 2015;21(2):104-7.

- 323. Wells JCK, Hallal PC, Reichert FF, Dumith SC, Menezes AM, Victora CG. Associations of birth order with early growth and adolescent height, body composition, and blood pressure: prospective birth cohort from Brazil. *Am J Epidemiol.* 2011;174(9):1028-35.
- 324. Salgado CM, Jardim PC, Teles FB, Nunes MC. Low birth weight as a marker of changes in ambulatory blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):113-21.
- 325. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT, et al; 4C Study Consortium. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescentes novelty and significance. *Hypertension*. 2013;62(3):550-6.
- 326. Campana EM, Brandão AA, Pozzan R, França MF, Fonseca FL, Pizzi OL, *et al.* Pressão arterial em jovens como marcador de risco cardiovascular. Estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6):657-65.
- 327. Faria EC, Dalpino FB, Takata R. Lípides e lipoproteínas séricos em crianças e adolescentes ambulatoriais de um hospital universitário público. *Rev Paul Pediatr.* 2008;26(1):54-8.
- 328. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century. *Circulation*. 2008;117(9):1216-27.
- 329. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
- 330. Faulhaber MCB, Fernandes MA, Roiseman MML, Taam Filho W. Dislipidemias na infância e na adolescência: um caso de saúde pública? *Rev Pediatr SOPERJ*. 2009;10(1):4-15.
- 331. Daniels SR. On the US preventive services task force statement on screening for lipid disorders in children and adolescents: one step forward and 2 steps sideways. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):932-4.
- 332. Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, Anderson ML, Whitlock EP. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(6):645-55.

333. Rodrigues LG, Pombo N, Koifman S. Prevalência de alterações metabólicas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(2):277-88.

- 334. Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):445-51.
- 335. Ferreira AP, Oliveira CER, França NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr.* 2007;83(1):21-6.
- 336. Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(supl. 1):3-28.
- 337. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jul;159(1):R1-4.
- 338. da Silva Cardoso A, Vieira CENK, Amorim SD, Medeiros CCM. Creactive protein, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a systematic review. *Rev Enferm UFPE*. 2012;6(9):2234-42.
- 339. Santos LA, Lima CROC, Lemaire DC, Rios DLS, Araújo EMQ. Associação entre proteína C reativa e cofatores da síndrome metabólica em uma amostra de afrodescendentes do estado da Bahia. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2016;14(3):298-302.
- 340. Denardi CAS, Casella Filho A, Chagas ACP. A proteina C-reativa na atualidade. *Rev SOCERJ.* 2008;21(5):329-34
- 341. Choi SH, Hong ES, Lim S. Clinical implications of adipocytokines and newly emerging metabolic factors with relation to insulin resistance and cardiovascular health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Aug 21;4:97.
- 342. Blyme A, Asferg C, Nielsen OW, Sehestedt T, Kesäniemi YA, Gohlke-Bärwolf C, et al. High sensitivity C reactive protein as a prognostic marker in patients with mild to moderate aortic valve stenosis during lipid-lowering treatment: an SEAS substudy. *Open Heart*. 2015;2(1):e000152.
- 343. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New Engl J Med.* 2002;346(11):802-810.

344. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabetic Med.* 1999;16(5):442-3.

- 345. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50.
- 346. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2526-39.
- 347. Calabrò MP, Carerj S, Russo MS, Luca FL, Onofrio MT, Antonini-Canterin F, *et al.* Carotid artery intima-media thickness and stiffness index β changes in normal children: role of age, height and sex. *J Cardiovasc Med.* 2017;18(1):19-27.
- 348. Juonala M, Viikari JS, Räsänen L, Helenius H, Pietikäinen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jun;26(6):1376-82.
- 349. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1447-55.
- 350. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, Cupples LA, Fox CS, Manders ES, *et al.* Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts. *Circulation*. 2007;116(13):1473-81.
- 351. Hofman A, van Duijn CM, Franco OH, Ikram MA, Janssen HL, Klaver CC, et al. The Rotterdam Study: 2012 objectives and design update. Eur J Epidemiol. 2011;26(8):657.
- 352. Sadasivam K, Nagarajan P, Durai I, Sundari M, Ayyavoo S, Ramamoorthy T. Carotid artery intima-media thickness in young adults with family history of coronary artery disease. *J Clin Diagn Res.* 2015 Sep;9(9):CC01-4.
- 353. Øygarden H, Fromm A, Sand KM, Kvistad CE, Eide GE, Thomassen L, Naess H, Waje-Andreassen U. A family history of stroke is associated with increased intima-media thickness in young ischemic stroke-the norwegian stroke in the young study (NOR-SYS). *PloS One*. 2016;11(8):e0159811.
- 354. Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diament J, Forti N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. *J Pediatr.* 2004;80(2):135-40.

355. Mendes MJFL, Alves JGB, Alves AV, Siqueira PP, Freire EFC. Associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes e seus pais. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2006;6(supl 1):s49-54.

12 APÊNDICES

12.1 APÊNDICE A - Aprovação do Projeto de Pesquisa.



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **08/08/2012**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **194/12** intitulado: "ESTUDO DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS DE 5 A 9 ANOS FREQUENTADORES DE ESCOLA DA REGIONAL IV DA CIDADE DE FORTALEZA, CEARÁ, BRASIL" apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Sandra Josefina Ferraz Ellero Grisi Pesquisador (a) Executante: Virna da Costa e Silva

CEP-FMUSP, 09 de Agosto de 2012.

Prof. Dr. Roger Chammas Coordenador Comitê de Ética em Pesquisa

Elliemum.