

ADRIANA REIS BRASIL

CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM  
SOBREPESO OU OBESIDADE: AVALIAÇÃO DA  
REAÇÃO INFLAMATÓRIA ATRAVÉS DA  
DOSAGEM DA PROTEÍNA C-REATIVA ULTRA-  
SENSÍVEL E  
PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE

2006

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Reitora:** Profa. Ana Lúcia de Almeida Gazola

**Vice-reitor:** Prof Marcos Borato Viana

**Pró-reitor de Pós-Graduação:** Prof. Jaime Arturo Ramirez

**Diretor da Faculdade de Medicina:** Prof. Geraldo Brasileiro Filho

**Vice-diretor da Faculdade de Medicina:** Prof Joel Alves Lamounier

**Coordenador do Centro de Pós-Graduação:** Prof. Francisco José Penna

**Chefe do Departamento de Pediatria:** Profa. Cleonice de Carvalho Coelho

Mota

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde-**

**Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:** Prof. Francisco José Penna

**Sub-Coordenador de Programa de Pós-Graduação em Medicina – Área de Concentração em Pediatria:** Prof Joel Alves Lamounier

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde- Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof. Francisco José Penna

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Viacelli Donoso

(Representante discente)

**ADRIANA REIS BRASIL**

**Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade:  
avaliação da reação inflamatória através da dosagem da  
proteína C-reativa ultra-sensível e prevalência de  
síndrome metabólica**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

**Orientadora:** Profa. Rocksane de Carvalho Norton.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha Mãe, pois meu Pai plantou a semente, mas foi ela quem regou.

## AGRADECIMENTOS

À *Profa. Rocksane de Carvalho Norton*, orientadora deste trabalho, não só pela maneira gentil de conduzir a orientação, mas por todos os outros momentos que minha trajetória profissional cruzou seu caminho.

Ao *Haroldo*, meu esposo, pela paciência, incentivo e pelos cálculos estatísticos.

À *Alice, Renato e Caio*, meus filhos, por terem entendido a importância deste trabalho e terem me ajudado em tudo que foi possível.

Ao Dr. *Ennio Leão*, pelas sugestões preciosas e pela confiança em mim.

Ao Professores *Ana Lúcia Pimenta Starling, Joel Alves Lamounier, Paulo Pimenta Figueiredo Filho, Ricardo Castanheira Pimenta Figueiredo* e *Rosângela Diamante*, do Grupo de Nutrição Pediátrica, por terem me acolhido e me incentivado.

À Dra. *Márcia Parizzi*, por estar sempre abrindo meus horizontes e compartilhando suas experiências.

À *Profa. Márcia Braz Rosseti*, por ter sido meu braço direito e ter me apoiado nas várias fases deste trabalho.

Ao acadêmico *Ricardo*, pela imensa ajuda, especialmente na elaboração do banco de dados.

Às acadêmicas *Mariana e Lara*, pela ajuda na coleta de dados.

À *Viviane Kanufre e Valéria Tassara*, do Grupo de Nutrição Pediátrica, por estarem caminhando junto comigo.

À Profa. *Susane Pretti Figueiredo Neves*, coordenadora do Laboratório de Sorologia do HC/UFMG, pelas orientações técnicas e dicas imprescindíveis.

Aos meus queridos pacientes e suas famílias, espero poder retribuir à altura. Às crianças e adolescentes que participaram do grupo controle, meu eterno agradecimento.

## **NOTA EXPLICATIVA**

De acordo com o Regimento do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, esta dissertação está sendo apresentada em um formato composto por Revisão Bibliográfica e Versões Preliminares de Artigos Científicos.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>PCR</b>	Proteína C-reativa
<b>PCR-US</b>	Proteína C-reativa ultra-sensível
<b>SM</b>	Síndrome Metabólica
<b>DCV</b>	Doença Cardiovascular
<b>HOMA</b>	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
<b>FNT-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
<b>IL-6</b>	Interleucina-6

# SUMÁRIO

## 1. Revisão de literatura

1.1	Introdução.....	2
1.2	Epidemiologia.....	4
1.3	Conseqüências da obesidade.....	6
1.4	Obesidade e síndrome metabólica.....	7
1.5	Obesidade e doença cardiovascular.....	13
1.6	Tecido adiposo e reação inflamatória.....	14
1.7	Marcador de inflamação (PCR) e doença Cardiovascular.....	16
1.8	Marcador de inflamação (PCR) e Obesidade.....	19
1.9	Redução da PCR e risco cardiovascular.....	28
1.10	Comentários finais.....	30
1.11	Referências bibliográficas.....	32

## 2. Versão preliminar de artigo científico:

	Proteína C-reativa em crianças e adolescentes com obesidade, sobrepeso e sem obesidade .....	42
2.1	Resumo.....	43
2.2	Abstract.....	44
2.3	Introdução.....	45
2.4	Casuística e métodos.....	46
2.5	Resultados.....	48
2.6	Discussão.....	50
2.7	Agradecimentos.....	52
2.8	Referências bibliográficas.....	53

### **3. Versão preliminar de artigo científico:**

Síndrome metabólica e reação inflamatória em crianças e adolescentes com obesidade.....	56
3.1 Resumo.....	57
3.2 Abstract.....	58
3.3 Introdução.....	59
3.4 Casuística e métodos.....	61
3.5 Resultados.....	63
3.6 Discussão.....	66
3.7 Referências bibliográficas.....	69

### **4. Discussão final**

Discussão final.....	72
----------------------	----

### **5. Anexos**

5.1 Anexo 1- Protocolo de pesquisa.....	77
5.2 Anexo 2- Protocolo de pesquisa- controles.....	79
5.3 Anexo 3- Termo de consentimento.....	80
5.4 Anexo 4- Termo de consentimento-controles.....	81
5.5 Anexo 5- Parecer da Câmara Departamental e do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.....	82
5.6 Anexo 6- Banco de dados da pesquisa.....	83

B823c

Brasil, Adriana Reis.

Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade [manuscrito] : avaliação da reação inflamatória através da dosagem da proteína C-reativa ultra-sensível e prevalência de síndrome metabólica / Adriana Reis Brasil. – 2006.

88 f., enc. : il., p & b, color., tabs., graf.

Orientador: Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

Área de concentração: Ciência da Saúde: Pediatria.

Linha de pesquisa: Obesidade.

Bibliografia: f. 32-41.

Anexos: f. 76-88.

1. Obesidade nas crianças – Teses. 2. Adolescência – Teses. 3. Diabetes mellitus – Teses. 4. Sistema cardiovascular – Doenças – Teses. 5. Síndrome X metabólica – Teses. 6. Inflamação – Teses. 7. Proteína C-reativa – Teses. I. Norton, Rocksane de Carvalho. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WD 210

# **REVISÃO DE LITERATURA**

# 1. REVISÃO DE LITERATURA

## 1.1 INTRODUÇÃO

O peso e a composição corporal de um indivíduo dependem de fatores genéticos, metabólicos, ambientais, comportamentais e socioculturais<sup>1</sup>.

Obesidade é o excesso de gordura corporal, de causa exógena ou endógena, que pode ser mensurado através de medidas antropométricas, das dobras cutâneas e das circunferências corporais. Também podem ser utilizados métodos mais complexos como a tomografia computadorizada, eletrobioimpedância e *dual-energy x-ray absorptiometry* (DEXA). A definição quantitativa da obesidade requer estabelecimento de ponto de corte, que separe indivíduos obesos dos não obesos<sup>2</sup>.

Obesidade exógena é o acúmulo exagerado de gordura no organismo em decorrência de um desequilíbrio entre a quantidade de energia ingerida e o gasto energético do organismo, por um longo período. A obesidade endógena, ou secundária, ocorre numa pequena porcentagem dos casos - cerca de 1% - e é decorrente de doenças hormonais ou genéticas<sup>3</sup>.

A distribuição da gordura corporal difere entre os indivíduos, podendo ser classificada como andróide (em forma de maçã) e ginecóide (em forma de pêra). Na forma andróide a gordura que se acumula principalmente no tórax e no abdome, chamada de gordura visceral, abdominal ou central, está mais relacionada às complicações metabólicas em adultos e crianças. A forma ginecóide, mais comum nas mulheres, apresenta a gordura distribuída em forma periférica pelo corpo, no tecido subcutâneo, com a maior parte da gordura depositada nas nádegas e nas coxas<sup>4</sup>.

A prevalência da obesidade atingiu proporções epidêmicas, sendo considerada grave distúrbio nutricional em todo o mundo. A obesidade tem conseqüências individuais, mas também na saúde pública. Dados demonstram que os gastos relacionados à obesidade, em países do ocidente, variam de 2 a 8% dos recursos destinados à área de saúde. Estes valores representam a maior fração do orçamento para saúde, comparáveis apenas com os destinados para o tratamento de câncer. O impacto destes gastos em países em desenvolvimento pode ser ainda maior<sup>5</sup>.

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos, as estratégias de prevenção e tratamento da obesidade não têm apresentado sucesso. Os profissionais da área de saúde não encaram a obesidade como um sério problema de saúde, iniciando o tratamento apenas quando já existem co-morbidades. A Organização Mundial de Saúde alerta que existe uma necessidade urgente de promover treinamento aos profissionais de saúde, não apenas para melhorar os níveis de conhecimento sobre o manejo da obesidade, mas também para evitar que esses profissionais tenham atitudes negativas em relação aos obesos, dificultando ainda mais o tratamento<sup>6</sup>.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

A obesidade é considerada uma epidemia que atinge todas as faixas etárias da população. Estudo que descreve a evolução secular da distribuição de gordura em homens americanos no século XX (1890-2000), revela que a prevalência de obesidade passou de 3,4% para 35%<sup>7</sup>. No Canadá, as taxas de mortalidade atribuídas à obesidade migraram de 5,1 em 1985 para 9,3 em 2000<sup>8</sup>. Na Albânia, considerado um país em desenvolvimento como o Brasil, a prevalência de obesidade da população adulta foi estimada em 22 % para homens e 30,9% para mulheres<sup>9</sup>. Na América Latina, nos últimos 15 anos, houve marcante aumento da prevalência da obesidade, principalmente na população de baixa renda<sup>10</sup>.

Em várias regiões do mundo (Austrália<sup>11</sup>, Espanha<sup>12</sup>, França<sup>13</sup>, Taiwan<sup>14</sup>, China<sup>15</sup>), o aumento da prevalência do excesso de peso é notado desde a infância. No Japão, em 10 anos, a média do IMC, por idade, aumentou 0,32Kg/m<sup>2</sup> nos meninos e 0,24Kg/m<sup>2</sup> nas meninas<sup>16</sup>. Como consequência, a prevalência da obesidade passou de 6,1% nos meninos e 7,1% nas meninas para 11,1% e 10,2%, respectivamente.

O Brasil vem passando por um processo de transformação do seu panorama nutricional. Devido às mudanças econômicas, sociais e demográficas do país, ocorreram modificações no estilo de vida e alimentação dos brasileiros. A urbanização da população é apontada como um dos principais determinantes das alterações dos padrões de comportamento alimentar que, juntamente com a redução da atividade física, ocasionaram mudanças na qualidade de vida das populações. O aumento da prevalência da obesidade no Brasil é relevante e proporcionalmente mais elevado nas famílias de baixa renda, podendo coexistir, num mesmo domicílio, indivíduos obesos e desnutridos

ou indivíduos obesos com carências nutricionais específicas, como anemia e hipovitaminose A<sup>17</sup>.

Ainda existem regiões brasileiras onde a desnutrição é um dos principais problemas de saúde, porém sua ocorrência vem caindo, enquanto a obesidade tem aumentado. Segundo Monteiro e Conde<sup>18</sup>, a prevalência de desnutrição, em menores de 5 anos, na cidade de São Paulo caiu de 5,5% na década de 70 para 0,6% na década de 90. No mesmo período, a prevalência de obesidade nessa faixa etária passou de 3,2 % para 3,8%.

Dados recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares (2002-2003) realizada pelo IBGE revelam que, em adultos, a freqüência do excesso de peso supera em 8 vezes o déficit de peso em mulheres e em 15 vezes em homens. Nos últimos 30 anos, duplicou o percentual de homens com excesso de peso e houve um aumento de 50% da prevalência de obesidade entre as mulheres. Em 2003, o excesso de peso afetava 41,1% dos homens (8,9% obesos) e 40% das mulheres (13,3% obesas)<sup>19</sup>.

O aumento da adiposidade também foi constatado entre homens jovens (17-19 anos), na região nordeste, entre os anos de 1980 e 2000. Houve um aumento de 2,47 vezes na prevalência de sobrepeso e 4,41 vezes de obesidade<sup>20</sup>. Em estudo com amostra representativa da população das regiões sudeste e nordeste, Abrantes *et al*<sup>21</sup> encontraram prevalência de obesidade de 10,3% em meninas e 9,2% em meninos. Entre os adolescentes, 9,3% do sexo feminino e 7,3% do masculino apresentavam sobrepeso, e obesidade foi observada em 3,0% e 2,6%, respectivamente.

Em Belo Horizonte, estudo representativo da população escolar (rede pública e privada), realizado em 1998, encontrou prevalência de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) em 8,5% dos estudantes com idade entre 10 e 18 anos<sup>22</sup>.

### 1.3 CONSEQUÊNCIAS DA OBESIDADE

Na infância, a obesidade deve ser considerada doença nutricional grave devido aos danos imediatos à saúde e também por suas consequências na vida futura, podendo ameaçar seriamente a saúde do indivíduo<sup>23</sup>. A obesidade na infância está relacionada ao maior risco de morte prematura na vida adulta, principalmente por doenças cardiovasculares.<sup>24</sup> A criança obesa tem maior chance de se tornar um adulto obeso, o que representa preocupação adicional nesta faixa etária. De acordo com o II *National Health and Nutrition Examination Survey* [NHANES II], o risco de uma criança obesa (IMC acima do percentil 95) com mais de 9 anos, tornar-se um adulto obeso (IMC > 28 kg/m<sup>2</sup>) é de 80% até a idade de 35 anos<sup>25</sup>. Segundo o estudo *Bogalusa*, 77% das crianças obesas e apenas 7% das crianças com peso adequado, se tornaram adultos obesos<sup>26</sup>.

O portador de excesso de peso tem maiores chances de desenvolver doenças cardiovasculares, **diabete**, enfermidades osteoarticulares, esteatose hepática, litíase biliar, enfermidades endócrino-metabólicas, refluxo gastroesofágico, problemas respiratórios, dermatológicos e emocionais<sup>27-28</sup>. A associação entre obesidade, doenças cardiovasculares e **diabete** é de interesse especial. Nos Estados Unidos, as complicações relacionadas ao diabete consomem a maior parcela dos custos do sistema de saúde, seguidas pelas doenças cardiovasculares<sup>29</sup>.

## 1.4 OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade está associada a algumas características clínico-laboratoriais, que em conjunto são denominadas síndrome metabólica (SM). De instalação insidiosa, a SM inicia-se com limitações da ação periférica da insulina, evoluindo para aumento compensatório de sua produção, diminuição da tolerância à glicose até um quadro de diabete.

A síndrome metabólica (ou síndrome de resistência à insulina ou síndrome X) é definida pela Organização Mundial da Saúde<sup>30</sup> como um conjunto de alterações em um indivíduo que apresenta distúrbio do metabolismo da glicose. Dessas alterações, são consideradas as principais: hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica (aumento do triglicéride, diminuição do HDL colesterol) e obesidade central. Os critérios adotados pelo *Adult Treatment Panel III – ATP III - (The National Heart, Lung and Blood Institute)*<sup>31</sup> e pela *American Association of Clinical Endocrinologists*<sup>32</sup> são semelhantes, porém com algumas modificações (Tabela I). A Sociedade Brasileira de Cardiologia, no I Consenso Brasileiro sobre Síndrome Metabólica<sup>33</sup>, adotou o critério do ATP III.

Vários estudiosos consideram a obesidade fator de risco e não critério diagnóstico para a definição da SM, embora a maioria dos portadores da síndrome apresentem excesso de peso<sup>34</sup>. Indivíduos com SM têm maiores chances de desenvolver doenças cardiovasculares, por agregar vários fatores de risco. Se não tratadas, as alterações metabólicas assintomáticas progridem para doenças crônicas, como hipertensão, doença coronariana e diabete.<sup>29-35</sup>

A resistência à insulina pode ser avaliada através da relação entre glicemia e insulinemia de jejum, com a utilização do modelo matemático sugerido por Matheus *et al* em 1985. O *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) tem demonstrado boa

correlação com o *clamp test*\*, considerado padrão ouro para quantificar a resistência à insulina. Calcula-se o produto da glicemia de jejum (mmol/L) pela insulinemia de jejum ( $\mu\text{UI/ml}$ ), dividindo-se o resultado por 22,5<sup>36</sup>. Quanto maior o resultado, maior a resistência à insulina. Em adultos, resultados acima de 2,77 , segundo Bonora et al<sup>37</sup> ou acima de 4,00 , segundo Haffner et al<sup>38</sup>, são considerados alterados. Em crianças e adolescentes, ainda não existe um ponto de corte consensual. Alguns autores sugerem valores como 2,5<sup>39, 40</sup>, 3,3<sup>41</sup> e 3,8<sup>42</sup>.

\**Clamp test*: administração intravenosa contínua de glicose e insulina por 3 horas. O cálculo da sensibilidade à insulina é feito através da medição da quantidade de glicose necessária para manter os níveis de glicemia normais.

TABELA I: Critérios de diagnóstico de síndrome metabólica em adultos.

Organização Mundial da Saúde	ATP III	AACE
<p>-Diabete, intolerância à glicose ou resistência à insulina (HOMA), acrescido de 2 destes critérios:</p> <p>-Relação cintura/quadril.&gt;0,90 (homens) ou &gt;0,85 (mulheres)</p> <p>-Triglicéride <math>\geq</math> 150mg/dL ou HDL &lt;35mg/dL (homens) ou &lt;39 mg/dL (mulheres)</p> <p>-Taxa de excreção urinária de albumina &gt;20<math>\mu</math>g/min</p> <p>-Pressão arterial <math>\geq</math> 140/90mmHg</p>	<p>Presença de pelo menos 3 critérios:</p> <p>-Circunferência da cintura &gt;102cm (homens) e &gt;88 cm (mulheres)</p> <p>-Triglicérides <math>\geq</math> 150mg/dl</p> <p>-HDL &lt; 40 mg/dL (homens) e &lt;50mg/dL (mulheres)</p> <p>-Pressão arterial <math>\geq</math> 130/85mmHg</p> <p>-Glicemia <math>\geq</math> 110mg/dL</p>	<p>Presença de um dos fatores: diagnóstico de DCV, hipertensão, síndrome do ovário policístico, esteatohepatite não alcoólica ou acantosis nigricans; história familiar de diabetes, doença cardiovascular ou hipertensão; história gestacional de diabetes ou intolerância à glicose; etnia não caucasiana; vida sedentária; IMC&gt;40kg/m<sup>2</sup> (homens) ou &gt;35 (mulheres); idade &gt; 40 anos.</p> <p>Acrescido de dois destes critérios:</p> <p>-Triglicérides &gt;150mg/dL</p> <p>-HDL &lt; 40mg/dL (homens) ou &lt; 50mg/dL (mulheres)</p> <p>-Pressão arterial &gt;130/85mmHg</p> <p>-Glicemia de jejum 110-125mg/dL ou teste de tolerância à glicose 140-200mg/dL</p>

A prevalência de SM na população adulta americana é de aproximadamente 25%, dependendo do critério utilizado<sup>43</sup>. Não foram encontrados dados da prevalência de SM na população brasileira, nas bases de dados MEDLINE E LILACS.

Na faixa etária pediátrica, a definição de síndrome metabólica é ainda mais difícil. Não há um padrão universal de fácil acesso para caracterizar a obesidade abdominal em crianças e adolescentes<sup>23</sup>. A medida da circunferência da cintura ou a relação cintura/quadril variam com a idade, o desenvolvimento puberal e a etnia. Em vista disso, a maioria dos pesquisadores não utiliza este dado como critério para SM. As alterações lipídicas também devem ser ajustadas à faixa etária, assim como os níveis de pressão arterial. O *1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*<sup>34</sup> adverte para a subestimação da prevalência da síndrome metabólica em crianças, caso sejam utilizados os mesmos pontos de corte recomendados para adultos. Critérios sugeridos para a definição de SM em crianças são apresentados na tabela II.

Tabela II: Critérios de diagnóstico de síndrome metabólica em crianças.

<p><i>Ist World Congress on the Insulin Resistance Syndrome</i><sup>34</sup></p>	<p>Pelo menos 3 dos critérios:                      -triglicérides&gt;110mg/dL                      -HDL&lt;40mg/dL                      -glicemia de jejum&gt;110mg/dL                      -pressão arterial &gt;120/68mm/Hg (meninos) e 116/70mm/Hg (meninas)</p>
<p>Cook e Dietz<sup>44</sup> (para crianças acima de 10 anos)</p>	<p>Pelo menos 3 dos critérios:                      -triglicérides &gt;110mg/dL                      -HDL≤ 40mg/dL                      -glicemia ≥ 110mg/dL                      -pressão arterial acima do percentil 90                      -circunferência da cintura acima do percentil 90 (para idade e sexo usando como referência toda a amostra da população)</p>
<p>Weiss <i>et al</i><sup>45</sup></p>	<p>Pelo menos 3 dos critérios:                      -IMC&gt; percentil 97 (ou Z-score ≥2)*                      -triglicérides acima do percentil 95*                      -HDL abaixo do percentil 5*                      -teste de tolerância à glicose entre 140-200mg/dL                      -pressão sistólica ou diastólica acima do percentil 95*                      * usando como referência todo o grupo da pesquisa</p>
<p>Silva <i>et al</i><sup>39</sup> (para crianças acima de 10 anos)</p>	<p>Pelo menos 3 dos critérios:                      -IMC acima do percentil 97                      -triglicérides &gt;130mg/dL                      -HDL ≤ 35mg/dL                      -resistência à insulina (HOMA) &gt;2,5, glicemia de jejum &gt;110mg/dL ou glicemia pós-prandial &gt;140mg/dL                      -pressão arterial sistólica ou diastólica acima do percentil 95 para idade e sexo</p>
<p>Invitti <i>et al</i><sup>40</sup></p>	<p>Pelo menos 3 dos critérios:                      -IMC acima do percentil 97*                      -triglicérides acima do percentil 95*                      -HDL abaixo do percentil 5*                      -resistência à insulina (HOMA) &gt;2,5 ou intolerância à glicose ou diabetes.                      -pressão arterial acima do percentil 95*                      * usando como referência um grupo controle de crianças saudáveis</p>

A prevalência de SM encontrada por Cook *et al*<sup>44</sup>, entre adolescentes americanos (NHANES III 1988-1992) foi de 4%. Utilizando os mesmos critérios, Duncan *et al*<sup>46</sup>, (NHANES 1999-2000), encontraram prevalência de 6,4%. A estratificação dos indivíduos de acordo com os valores do IMC identificou como portadores de SM: 32,1% dos obesos, 7,1% dos indivíduos com sobrepeso e menos de 1% daqueles com peso adequado. A prevalência de SM encontrada por Weiss *et al*<sup>45</sup>, em crianças e adolescentes americanos (4 a 20 anos) com excesso de peso foi de 38,7% nos moderadamente obesos (Z score do IMC entre 2-2,5) e 49,7% nos intensamente obesos (Z score do IMC acima de 2,5). Já Invitti *et al*<sup>40</sup>, estudando crianças e adolescentes europeus obesos (6-18 anos) e adotando critério modificado para a faixa etária, encontraram prevalência de SM de 31,6%.

Dados do Brasil (São Paulo) demonstraram que em população de 99 adolescentes (10-19 anos), com história familiar de diabetes tipo II, a prevalência de SM foi de 6%, não sendo encontrado nenhum caso entre indivíduos com peso adequado ou sobrepeso. A prevalência de SM foi de 26,1% entre obesos, sendo a resistência à insulina a principal alteração encontrada<sup>39</sup>.

## 1.5 OBESIDADE E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Sabe-se que o excesso de gordura corporal eleva o risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral<sup>47, 48</sup>, dislipidemias e fenômenos trombóticos<sup>49</sup>. O mecanismo fisiopatológico que relaciona a obesidade e as doenças cardiovasculares ainda não está claro.

As doenças cardiovasculares têm etiologia multifatorial, com componentes ateroscleróticos, trombóticos e inflamatórios, que se instalam ao longo dos anos. O conceito de que a aterosclerose é um fenômeno crônico degenerativo do idoso foi substituído pelo que a considera uma doença inflamatória crônica, subclínica, que se inicia na infância<sup>50</sup>. A evolução da aterosclerose inclui a ação de macrófagos, monócitos e citocinas, que lesam o endotélio permitindo a passagem e o acúmulo de lípidos nas artérias. Quando ocorre ruptura da placa aterosclerótica, novamente há o envolvimento de macrófagos e citocinas, que estimulam a liberação de enzimas proteolíticas, tendo como conseqüências a disfunção endotelial, a vasoconstrição e a trombose<sup>51</sup>.

O bom funcionamento do aparelho cardiovascular depende de um endotélio sadio, que permita um equilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores, produzidos pela célula endotelial. A disfunção endotelial pode ser caracterizada como um desequilíbrio de qualquer um dos fatores de manutenção da homeostase vascular, como a capacidade de vasodilatação, resposta ao óxido nítrico, proliferação de células musculares e espumosas, coagulação, fibrinólise, trombose e oxidação<sup>52</sup>. A disfunção endotelial, como conseqüência da inflamação e da resistência à insulina, está implicada na patogênese e no curso clínico da maioria das doenças cardiovasculares, e está associada ao risco futuro de eventos cardiovasculares<sup>53, 54</sup>.

## 1.6 TECIDO ADIPOSEO E REAÇÃO INFLAMATÓRIA

O diabetes e as doenças cardiovasculares têm algumas características comuns, sugerindo um mesmo mecanismo fisiopatológico para as duas condições. Recentemente, a hipótese que a inflamação possa ser o “solo comum” tem conquistado espaço entre os pesquisadores.

O tecido adiposo não é mais considerado tecido de depósito. Sabe-se que ele secreta substâncias com ação sistêmica. Evidências têm demonstrado a implicação do tecido adiposo, particularmente da adiposidade visceral, como chave de regulação de inflamação<sup>55</sup>. O tecido adiposo secreta citocinas pro-inflamatórias, que funcionam como base molecular para a disfunção dos sistemas implicados no desenvolvimento da aterosclerose e outras alterações metabólicas<sup>56</sup>. O fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6) parecem ter papel importante neste processo.

A liberação de FNT- $\alpha$  do tecido adiposo foi demonstrada *in vitro*, por Kern *et al*, em 1995<sup>57</sup> e suas concentrações estão relacionadas ao percentual de gordura corporal<sup>58</sup>. O FNT- $\alpha$  lesa as células endoteliais, precipitando a apoptose e facilitando a atividade pro-coagulante e o depósito de fibrina, estando relacionado ao desenvolvimento da aterosclerose<sup>59</sup>. Parece ter importante efeito no metabolismo lipídico e na regulação do ganho de peso, além de ser conhecido como importante mediador da resistência à insulina na obesidade<sup>60, 61</sup>. As concentrações séricas de FNT- $\alpha$  estão relacionadas com índices de adiposidade e com concentrações de Proteína C-reativa (PCR) tanto em adultos<sup>62</sup>, quanto em crianças<sup>63</sup>.

Mohamed-Ali *et al*<sup>64</sup>, em 1997, demonstraram a produção, *in vivo*, de IL-6 no tecido subcutâneo humano. Esta produção, bem como suas concentrações no sangue,

aumenta à medida que aumenta a adiposidade. Estimou-se que 30% da IL-6 circulante é originária do tecido adiposo em pessoas saudáveis. Foi também observado que, *in vitro*, o tecido adiposo visceral libera mais IL-6 do que o tecido subcutâneo<sup>65</sup>. A IL-6 pode ser a chave no desenvolvimento da doença cardiovascular através de diversos mecanismos, como alterações metabólicas, endoteliais e da coagulação. Ela pode elevar a glicose, alterar a sensibilidade à insulina, aumentar a liberação de moléculas de adesão pelo endotélio, aumentar a liberação hepática de fibrinogênio e exercer efeito pro-coagulante nas plaquetas<sup>66</sup>. A IL-6 estimula a produção hepática de PCR<sup>67, 68, 69</sup>.

A Proteína C-reativa é uma molécula com alta estabilidade, da família das proteínas Pentraxin, secretada pelo fígado em resposta a uma variedade de citocinas inflamatórias. Eleva-se rapidamente em resposta ao trauma, inflamação e infecção, tem meia vida no plasma de 18 a 20 horas. A concentração da PCR vem sendo usada, desde a década de 70, para diagnóstico e acompanhamento de estados inflamatórios e infecções<sup>70</sup>. A PCR faz parte do sistema imune inato<sup>51</sup>.

## 1.7 MARCADOR DE INFLAMAÇÃO (PCR) E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Recentemente, estudos epidemiológicos têm documentado que discretas elevações das concentrações de PCR, mesmo ainda dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares.

Em 1996, Mendell *et al*<sup>71</sup>, em uma pesquisa com 303 homens de 50-69 anos, observaram que maiores concentrações de PCR estavam associadas com idade, IMC, fatores de risco cardiovascular e doença cardiovascular (alteração eletrocardiográfica, claudicação, angina e infarto). Na pesquisa de Ridker *et al*<sup>72</sup> (1997), realizada com 1086 homens sadios (40 a 84 anos), os indivíduos com concentrações de PCR no quartil superior ( $\geq 2,11$  mg/L) tinham 2 vezes mais chances de apresentar acidente vascular cerebral e 3 vezes mais chances de ter infarto agudo do miocárdio. Também em 1997, Koenig *et al*<sup>73</sup> realizaram pesquisa em 936 homens inicialmente sadios (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease- MONICA- Augsburg Cohort Study*), e concluíram que elevações de um desvio padrão das concentrações de PCR aumentavam em 50% o risco de eventos cardiovasculares. Os pacientes com percentis superiores tiveram 2,6 vezes mais chances de apresentar evento cardiovascular. A distribuição da PCR foi semelhante a outros estudos, com 55 a 80% dos valores inferiores a 2,0mg/L. A PCR também teve valor preditivo para doenças cardiovasculares em mulheres, como confirmado por Ridker *et al*<sup>74</sup> (1998), em estudo caso-controle com 366 mulheres pós-menopausa. As pacientes que apresentaram um evento cardiovascular tinham a média da PCR mais elevada (6,45mg/L) do que as que não apresentaram (3,75mg/L). As mulheres com níveis mais elevados de PCR ( $>7,3$  mg/L) tiveram risco 5 vezes maior de apresentar evento vascular e 7 vezes maior de apresentar infarto ou isquemia cerebral.

Em um estudo de meta-análise de 7 trabalhos prospectivos, Danesh *et al*<sup>75</sup> concluíram que indivíduos com concentrações de PCR no terço superior (>2,4mg/L) da distribuição geral tinham risco 1,7 vezes maior de desenvolver DCV quando comparados aos indivíduos com concentrações de PCR no terço inferior (<1,0mg/L). Posteriormente, Danesh *et al*<sup>76</sup> confirmaram essa associação em estudo envolvendo 507 homens que haviam sofrido infarto agudo do miocárdio. Nessa população, as concentrações da PCR estavam associadas ao tabagismo, IMC e baixo volume expiratório final. A razão de chances para doença coronariana foi de 3,46 em homens com concentrações de PCR no terço superior da distribuição (>2,4mg/L) quando comparados aos indivíduos com concentrações no terço inferior (<0,9mg/L).

A PCR também foi relacionada ao risco futuro de hipertensão arterial em um grande estudo prospectivo. Embora atinja milhões de indivíduos em todo o mundo, e seja considerada fator de risco para as DCV, a etiologia da doença hipertensiva continua não sendo bem compreendida. Os dados do *Women's Health Study*<sup>77</sup> demonstram que os níveis de PCR estão diretamente relacionados ao maior risco de desenvolvimento da hipertensão, sugerindo que a inflamação pode ter papel no seu desenvolvimento. As citocinas inflamatórias ocasionariam menor produção de óxido nítrico no endotélio vascular e maior produção de endotelina, resultando em vasoconstrição<sup>61</sup>.

Em 4 grandes estudos de coorte realizados nos Estados Unidos (*The Physicians Health Study, the Women's Health Study, the Women's Health Initiative, and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*)<sup>78</sup>, a distribuição das dosagens da PCR em americanos de meia-idade, independente do sexo e etnia, para os percentis 10, 25, 50, 75 e 90 são: 0,3; 0,6; 1,5; 3,5 e 6,6 mg/L, respectivamente.

Os mecanismos que originam a elevação da PCR em pacientes com risco futuro de DCV continuam pouco entendidos. Teria a PCR envolvimento direto na etiologia

multifatorial da DCV ou seria apenas um marcador de dano endotelial em evolução? A relação entre os níveis basais de PCR e o risco futuro de eventos cardiovasculares tem sido consistentemente comprovada em estudos nos Estados Unidos e Europa, e na maioria das vezes, independente da idade, sexo, tabagismo, níveis de colesterol, pressão arterial e diabetes. Atualmente, os pontos de corte sugeridos são: níveis de PCR menores que 1mg/L – baixo risco para DCV; níveis entre 1 e 3mg/L – risco moderado; níveis acima de 3 mg/L – risco elevado<sup>79</sup>.

## 1.8 MARCADOR DE INFLAMAÇÃO (PCR) E OBESIDADE

Visser *et al*<sup>80</sup> (1999), realizaram um grande estudo com 16616 pacientes, controlados para doenças inflamatórias e outros fatores que influenciam os níveis de PCR (tabagismo, terapia de reposição hormonal), participantes do *Third National Health and Nutrition Survey* (NHANES III). Observaram que a concentração da PCR era indetectável ( $\leq 2,1$ mg/L), pela técnica laboratorial utilizada, na maioria dos indivíduos. Consideraram como elevada a concentração acima de 2,2mg/L, o que ocorreu em 21,8% dos homens e em 33,1% das mulheres. Esta elevação estava diretamente relacionada com o aumento do IMC e com a relação cintura/quadril. Concluíram, também, que os homens obesos têm 2,13 mais chances de ter elevação da PCR do que os não obesos, enquanto as mulheres obesas têm 6,21 mais chances do que as não obesas. A análise foi repetida em indivíduos saudáveis, não tabagistas, com idade entre 17 e 39 anos, e a associação da PCR elevada com IMC continuou positiva. Essas observações, em conjunto com as evidências de outras pesquisas, sugerem que o risco aumentado de doença cardiovascular em pacientes com excesso de peso pode ser explicado por um estado de inflamação de baixa intensidade, gerado pela obesidade.

Em 2000, Cook *et al*<sup>81</sup> realizaram a primeira pesquisa em crianças hígdas (9-11 anos) para avaliar as concentrações de PCR e suas relações com a adiposidade e fatores de risco cardiovascular. A vantagem da pesquisa nesta faixa etária seria a maior facilidade de se controlar fatores de confusão, como a doença coronariana e o tabagismo. A concentração de PCR foi fortemente relacionada ao Índice Ponderal (IP), sendo 270% maior no quintil superior do IP quando comparado ao quintil inferior. Ela foi 47% mais elevada em meninas do que nos meninos, possivelmente devido às variações da composição corporal. Essas crianças haviam sido avaliadas aos 5-7 anos e

o IP desta idade está relacionado ao IP da idade atual. Quando foi realizada análise por regressão, o PCR só se relacionou com a obesidade atual, e não com o IP passado. A PCR também teve forte relação com o fibrinogênio e foi inversamente relacionada com o HDL e com a frequência cardíaca. Outros fatores de risco cardiovascular (colesterol, triglicérides, glicose, insulina, pressão arterial) não se relacionaram com a PCR ou foram atenuados após ajuste para a adiposidade. Esses dados sugerem que a presença de inflamação de baixa intensidade em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, desde a infância, pode colaborar com o desenvolvimento da aterosclerose e da doença cardiovascular.

Visser *et al*<sup>82</sup>, em 2001, avaliaram a concentração da PCR em 3512 crianças e adolescentes (8 a 16 anos) que haviam participado do NHANES III (1988-1994). Foi observada maior prevalência de PCR elevada (>2,2mg/L) em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, quando comparados com os de peso normal, situados abaixo do percentil 85 do IMC. A prevalência de PCR elevada foi de 7,6 % no sexo masculino e 6,1% no feminino. Nas crianças e adolescentes com IMC > percentil 85, 20,6% do sexo masculino e 18,7% do feminino apresentavam valores de PCR elevados. O excesso de peso também foi associado à contagem de leucócitos mais elevada, corroborando com a hipótese de inflamação.

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

O acúmulo de gordura abdominal, também conhecido como obesidade central, visceral ou andróide, tem sido reconhecido como fator de risco cardiovascular mais importante do que a gordura corporal total<sup>83, 84</sup>. A maior produção de citocinas pela gordura visceral, quando comparada à produção pela gordura periférica, poderia ser uma explicação para justificar esta relação. As técnicas consideradas mais adequadas para quantificar a gordura abdominal são a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, que por serem dispendiosas e de difícil acesso, têm sido substituídas pela medida da circunferência da cintura e sua relação com a circunferência do quadril<sup>85</sup>.

Yudkin *et al*<sup>86</sup> (1999), em pesquisa com 107 pacientes adultos não diabéticos, observaram que indivíduos que tinham concentrações de PCR mais elevadas (acima da média da amostral: 1,35mg/L) tinham maior IMC, maior relação cintura-quadril, apresentavam maiores níveis de pressão arterial, triglicérides, fator de Von Willebrand, fibronectina, FNT- $\alpha$  e IL-6. Encontraram forte relação entre os componentes da síndrome metabólica e as provas de reação inflamatória (PCR, IL-6, FNT- $\alpha$ ). Festa *et al*<sup>87</sup>, em estudo com grupo de 1088 indivíduos não diabéticos, também encontraram forte associação entre concentrações de PCR e medidas de obesidade (IMC e circunferência da cintura) e sensibilidade à insulina, avaliada pelo *clamp test*. Houve aumento linear da concentração da PCR com o aumento do número de desordens metabólicas (dislipidemia, obesidade central, resistência à insulina, hipertensão).

A associação independente da circunferência abdominal com níveis de PCR foi demonstrada por Hak *et al*<sup>88</sup>, sugerindo que o excesso de gordura abdominal pode ser fator importante para explicar o estado de inflamação na síndrome metabólica. Também foi demonstrado que os níveis de FNT- $\alpha$  estão elevados em mulheres com obesidade abdominal, sendo que a maioria delas apresentava algum grau de resistência à insulina ou intolerância à glicose<sup>89</sup>.

Chambers *et al*<sup>90</sup> compararam dois grupos de pacientes (518 indianos e 507 europeus) quanto aos níveis de PCR e fatores de risco cardiovascular. Em ambos os grupos, a concentração de PCR estava associada com a idade, tabagismo, IMC, relação cintura-quadril (RCQ), pressão arterial, glicose, triglicérides e resistência à insulina e inversamente relacionada com o HDL. As relações mais fortes se deram entre o IMC, RCQ e resistência à insulina. A PCR estava mais elevada no grupo dos indianos, porém esta diferença foi abolida quando ajustada pela RCQ e resistência à insulina. Esses resultados sugerem que a inflamação pode estar contribuindo significativamente para a elevada mortalidade de indianos por DCV.

Para avaliar a relação entre medidas de gordura corporal e PCR, Tchernof *et al*<sup>91</sup> examinaram 61 mulheres obesas pós-menopausa. Encontraram associação positiva entre PCR e peso, IMC, massa de gordura total e gordura abdominal. Não houve correlação entre PCR e gordura subcutânea. O peso foi o melhor preditor dos níveis de PCR, explicando 18,1% da variação.

Com a intenção de avaliar a relação entre os componentes da síndrome metabólica, as concentrações de PCR e o acúmulo de gordura abdominal, Lemiex *et al*<sup>92</sup> realizaram pesquisa com 159 homens. Encontrou-se relação com significância estatística entre níveis de PCR e todos os índices de obesidade (IMC, massa de gordura total, circunferência abdominal, diâmetro sagital, tecido adiposo subcutâneo e visceral). Apesar da gordura corporal total estar melhor correlacionada com níveis de PCR, concentrações mais elevadas foram encontradas entre homens que também tinham maior acúmulo de tecido adiposo na região abdominal.

Brook *et al*<sup>93</sup> demonstraram que entre jovens adultos obesos, sem outros problemas de saúde, a relação cintura/quadril é o mais potente fator preditivo de disfunção vascular endotelial, avaliado pela dilatação mediada pelo fluxo na artéria

braquial. Este resultado reforça a noção de que a gordura abdominal é um fator de risco mais significativo do que a gordura corporal total, sugerindo a existência de uma ligação direta entre a gordura abdominal e o prejuízo da função vascular, não explicada pelos outros fatores de risco.

Festa *et al*<sup>94</sup>, estudaram a relação do fibrinogênio e da PCR com várias medidas de gordura corporal e sua distribuição (IMC, circunferência da cintura, relação cintura/quadril, massa livre de gordura, massa de gordura corporal) em 1559 adultos. Tanto a PCR, quanto o fibrinogênio, associaram-se com todas as medidas de gordura corporal, mas correlações mais fortes foram encontradas entre PCR e IMC, circunferência da cintura e massa de gordura corporal. As associações não se modificaram com a presença de diabetes tipo 2 e foram mais fortes no sexo feminino. No modelo de regressão linear multivariado a circunferência da cintura explicou 14,5 % da variação dos níveis de PCR, o IMC 0,4 % e a sensibilidade à insulina 1,7 %.

Em 2004, Yudkin *et al*<sup>95</sup> realizaram pesquisa com 469 homens (<60 anos) que haviam sofrido infarto agudo do miocárdio (IAM) e 575 controles saudáveis, da mesma faixa etária. Encontrou-se associação entre os componentes da síndrome metabólica (IMC, triglicérides, insulina) e variáveis inflamatórias (fibrinogênio, PCR e IL-6), nos dois grupos. Essas observações sugerem que as citocinas, liberadas em parte pelo tecido adiposo, podem ser parcialmente responsáveis pelas anormalidades metabólicas, hemodinâmicas e hemostáticas da síndrome metabólica. Dessa forma, a obesidade poderia aumentar o risco cardiovascular pela indução de estado de inflamação sistêmica, de baixa intensidade, que resultaria em resistência à insulina e disfunção endotelial.

A inflamação também tem sido implicada no desenvolvimento do diabetes tipo 2. Dois estudos prospectivos (*Women's Health Study*<sup>96</sup> e *The México City Diabetes Study*<sup>97</sup>) observaram que mulheres que desenvolveram diabetes ou síndrome metabólica

tinham valores de PCR mais elevados do que as que não desenvolveram. Esta relação não se repetiu com homens no estudo da Cidade do México.

Ford *et al*<sup>98</sup>, em 2001, analisando dados de *Third National Health and Nutrition Examination Survey III* (1988-1994), de 5305 indivíduos entre 6 e 18 anos, encontraram em 90% deles concentrações de PCR < 2,1mg/L. A percentagem de participantes que apresentava PCR>2,1mg/L se elevava, à medida que o IMC se elevava. Não houve associação com idade, sexo, raça e estadiamento puberal. A concentração de PCR estava elevada (>2,1mg/L) em:

- 8,67% dos indivíduos com percentil de IMC abaixo de 15
- 5,93% dos indivíduos com percentil de IMC entre 15 e 85
- 12,81% dos indivíduos com percentil de IMC entre 85 e 95
- 27,6% dos indivíduos com percentil do IMC acima de 95.

Em um grupo de 79 crianças saudáveis (10,5±1,1 anos), Järvisalo *et al*<sup>99</sup> demonstraram que níveis elevados de PCR estavam diretamente relacionados ao IMC e aos sinais precoces de aterosclerose e disfunção endotelial, medidos pelo espessamento da camada íntima-média da carótida e pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial.

Em 2003, analisando dados de uma amostra representativa da população americana (NHANES de 1999-2000), com idade entre 3 e 17 anos (1479 meninos e 1367 meninas), Ford *et al*<sup>100</sup> relataram que a concentração de PCR variou de 0,1 mg/L até 65,2 mg/L (média geométrica: 0,4 mg/L) entre meninos e 0,1 a 46,6 mg/l (média geométrica: 0,5 mg/L) nas meninas. A PCR se relacionou fortemente com o IMC e de forma fraca com a homocisteína (meninas) e pressão diastólica (meninos). Neste estudo o IMC teve o mais forte valor preditivo das concentrações de PCR, independente de outros fatores de risco cardiovascular.

A relação entre excesso de peso, insulina e PCR foi avaliada por Shea *et al*<sup>101</sup>, em pesquisa com 491 crianças de 2 a 3 anos. A PCR não se relacionou com as medidas de obesidade, mas sim com níveis basais de insulina. Esta observação indica que a reação inflamatória pode gerar hiperinsulinemia em fases iniciais da vida, o que poderia resultar na intolerância à glicose ao longo dos anos.

Em estudo com 439 obesos, com idade entre 4 e 20 anos, Weiss *et al*<sup>102</sup> estudaram a prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos, sua relação com graus de obesidade e resistência à insulina. Também foram avaliados marcadores de risco para doença cardiovascular futura e sua relação com obesidade. Os valores de triglicérides, PCR, interleucina-6, resistência à insulina, intolerância à glicose e pressão arterial aumentaram significativamente à medida que se agravava a obesidade, e houve diminuição dos níveis de HDL e adiponectina. Os níveis de PCR foram significativamente relacionados aos graus de obesidade ( $p < 0,001$ ), mas não com níveis de insulina. A interleucina-6 também se elevava com o aumento do grau da obesidade, mas não com o grau de resistência à insulina. Os autores concluíram que, como em adultos obesos, a resistência à insulina está associada com fatores metabólicos adversos. Como a PCR não se relacionou significativamente com a resistência à insulina e à síndrome metabólica, parece que a inflamação de baixa intensidade pode ser um fator adicional que contribui ao longo do tempo para a instalação da doença cardiovascular nesses indivíduos.

Em uma segunda parte deste estudo, 77 pacientes foram reavaliados após  $21,5 \pm 10,5$  meses. Dos 34 que inicialmente preenchiam os critérios da síndrome metabólica, 24 ainda eram considerados como portadores. Os outros 10 pacientes que não mais preenchiam os critérios eram os que inicialmente tinham um IMC menor, tinham ganho menos peso e tinham diminuído a resistência à insulina. Estes dados

sugerem que o fenótipo da síndrome metabólica persiste no tempo e tende a progredir, agravando o prognóstico das crianças obesas.

Em uma amostra representativa da população de jovens de 9, 13 e 16 anos, da província de Quebec (Canadá), Lambert *et al*<sup>103</sup> encontraram:

- 47% das crianças de 9 anos, 50,7% das de 13 anos e 32% das de 16 anos tinham concentrações de PCR abaixo do limite de detecção (0,20 mg/L).

- 2% das crianças de 9 anos, 1,1% das de 13 anos e 2,6 % das de 16 anos tinham concentrações de PCR > 10 mg/L

- 7,7% das crianças de 9 anos, 5,5% das de 13 anos e 12,8 % das de 16 anos tinham valores de PCR > 3,0 mg/L. De todo o grupo, 8,9% tinham PCR > 3,0 mg/L.

- O percentil 95 da concentração de PCR nos meninos de 9 anos foi 2,73 mg/L (IC 95% 2,09-4,22mg/L), nos de 13 anos foi de 4,44mg/L (2,96-5,74 mg/L) e nos de 16 anos foi de 3,28mg/L (2,29-5,04 mg/L).

- O percentil 95 da concentração de PCR nas meninas de 9 anos foi 5,02 mg/L (IC 95% 3,81-6,36 mg/L), nas de 13 anos foi de 2,43mg/L (2,03-3,94 mg/L) e nas de 16 anos foi de 5,29mg/L (4,32-6,33 mg/L).

- As concentrações de PCR foram fortemente associadas ao IMC, mesmo após ajuste para idade, sexo, etnia, tabagismo e possíveis doenças inflamatórias/infecciosas. A cada elevação de 1 desvio-padrão do IMC, havia elevação de 56,9% do valor da PCR.

- A PCR foi positivamente associada à insulina de jejum: a cada elevação de 1 DP da insulinemia, havia elevação de 37,1% do valor da PCR. Esta associação foi atenuada após ajuste pelo IMC.

- Indivíduos com valores de PCR no quartil superior tiveram 1,4 vezes mais chances de ter pressão sistólica elevada, 1,7 vezes mais chances de ter

hipertrigliceridemia e 2,3 vezes mais chances de ter HDL baixo, quando comparados com os indivíduos com PCR no quartil inferior.

As concentrações de PCR também foram medidas em adolescentes espanhóis por Wörnberg *et al*<sup>104</sup>, em trabalho publicado em 2004. Em amostra representativa da população de adolescentes saudáveis entre 13 e 18 anos (493), a PCR estava associada ao sobrepeso e obesidade e estava mais elevada no sexo masculino.

Em estudo com 100 crianças obesas comparadas a 50 não obesas, Iannuzzi *et al*<sup>105</sup> demonstraram que, comparadas ao grupo controle, as crianças obesas têm valores mais elevados de pressão arterial, triglicérides, glicemia, insulinemia, resistência à insulina (avaliada pelo HOMA) e PCR. A avaliação da aorta abdominal por técnicas de imagem demonstrou que nos obesos a parede da artéria era mais endurecida que dos controles. Na análise univariada, não foi encontrada associação entre os parâmetros mecânicos da aorta e fatores de risco cardiovascular ou com índices de resistência à insulina. Porém, em meninas obesas com HOMA maior que 3 desvios-padrão (3,7), a aorta abdominal era mais endurecida do que nas obesas com HOMA menor. O estudo demonstra que meninas obesas têm alterações mecânicas da aorta abdominal e sugere que os efeitos da obesidade e resistência à insulina podem ter um considerável impacto nas mudanças pré-clínicas das artérias e ter importante e precoce papel na fisiopatologia da doença macrovascular.

## 1.9 REDUÇÃO DA PCR E RISCO CARDIOVASCULAR

Não há evidências de que a queda da PCR reduzirá, necessariamente, o risco de DCV. Entretanto, várias intervenções reconhecidas por diminuir o risco cardiovascular, como parar de fumar, perder peso e praticar atividade física, também reduzem os níveis de PCR. Vários agentes farmacológicos que reduzem o risco vascular também influenciam a PCR<sup>106, 107</sup>.

Em um grupo de 83 mulheres obesas, que tiveram concentração de PCR associada ao IMC e à circunferência da cintura, houve diminuição de 26 % do valor da PCR após dieta com restrição de energia e perda moderada de peso (em 12 semanas), indicando uma possível redução de risco de aterosclerose<sup>108</sup>.

Gallistl *et al*<sup>109</sup> demonstraram que a melhora da composição corporal (diminuição do IMC e da massa de gordura) através de um programa de restrição de energia combinado com atividade física (3 semanas) está associado com a diminuição das concentrações de IL-6 em 49 crianças e adolescentes obesos.

Também para avaliar as conseqüências da perda de peso, Ziccardi *et al*<sup>110</sup> implementaram um programa com 56 mulheres (25-44 anos), sem outros problemas de saúde. Neste grupo, as concentrações de IL-6 e FNT- $\alpha$  e moléculas de adesão ao endotélio estavam positivamente relacionadas ao IMC e à relação cintura/quadril. Após uma perda de peso de pelo menos 10% (12 meses), houve diminuição dos níveis de glicose, insulina, IL-6, FNT- $\alpha$  e moléculas de adesão. Concluíram que a melhora da função endotelial, após a perda de peso, está relacionada à queda das concentrações das citocinas inflamatórias e foi mais acentuada na maior perda de gordura visceral.

Os efeitos da perda de peso também foram investigados por Tchernof *et al*<sup>91</sup>, em 25 mulheres que haviam cumprido um programa de perda de peso, com duração de  $13,9 \pm 2,6$  meses. Houve substancial perda de peso ( $14,5 \pm 6,2$ kg), mais acentuada na massa de gordura corporal e melhora significativa do perfil metabólico (queda do triglicéride e insulina e aumento do HDL). Houve redução das concentrações de PCR em média 32,3%. Os autores concluíram que a perda de gordura corporal, em mulheres, está associada à redução proporcional da PCR.

Em trabalho de Reinehr e Andler<sup>111</sup>, 130 crianças obesas foram acompanhadas por um ano. O programa “Obeldicks” era formado por equipe interdisciplinar, sendo composta por pediatras, nutricionistas, psicólogos e fisiologistas do exercício. Foram avaliadas as variações do IMC (pelo escore padronizado) e relacionadas com o perfil de risco aterogênico (hipertensão, LDL e triglicérides elevados, HDL baixo). Nesta amostra, uma significativa melhora do perfil de risco cardiovascular foi atingida quando o IMC padronizado teve queda de 0,5, enquanto que uma queda menor que 0,5 não refletiu em melhora do perfil (exceto por diminuição do LDL). No grupo de pacientes que não teve redução do IMC padronizado, no período de um ano, houve um significativo aumento da prevalência da síndrome metabólica. Mesmo num programa tão abrangente quanto o “Obeldicks”, apenas 28% dos pacientes tiveram perda de peso e melhora do perfil de risco aterogênico.

## 1.10 COMENTÁRIOS FINAIS

A fisiopatologia da obesidade e suas complicações é complexa e ainda não está bem definida. Provavelmente há combinação de fatores genéticos, ambientais, metabólicos, psicológicos e comportamentais. Uma nova maneira de abordar a obesidade é como doença inflamatória.

O excesso de tecido adiposo, especialmente o visceral, produz grandes quantidades de citocinas inflamatórias, como a IL-6 e FNT- $\alpha$ , que têm ação sistêmica. Elas podem lesar o endotélio, causando um desequilíbrio na homeostase vascular, gerando vasoconstrição e facilitando a adesão de moléculas aterogênicas. As citocinas também levam a um desarranjo no metabolismo da glicose, através de suas ações na resistência à insulina. Estas são condições que, ao longo dos anos, propiciam a instalação das doenças cardiovasculares. Este estado de inflamação sistêmica poderia ser mensurado pela PCR.

Hoje existe grande preocupação com a crescente prevalência da obesidade em todo o mundo. A grande chance de uma criança obesa se tornar um adulto obeso, a fraca adesão ao tratamento, os baixos percentuais de sucesso terapêutico<sup>112</sup> e as recidivas colocam a obesidade como uma doença crônica de difícil tratamento. A manutenção desse estado metabólico desfavorável, desde a infância até a vida adulta, pode piorar o panorama de saúde das próximas gerações. A identificação de situações de risco e a adoção de medidas profiláticas deve ser compromisso do profissional de saúde que lida com crianças.

A população brasileira tem característica e hábito próprios, sendo importante estudar suas particularidades. Por outro lado, a prevalência da obesidade e suas conseqüências vêm aumentando aqui como no resto do mundo. É de fundamental

importância avaliar se as alterações encontradas nas várias pesquisas publicadas no mundo se aplicam também aos brasileiros.

Este trabalho tem o objetivo de avaliar se a obesidade está relacionada à reação inflamatória em crianças e adolescentes brasileiros, como já foi observado em outros países. Também tem o objetivo de avaliar a frequência de síndrome metabólica em um grupo de pacientes atendidos em ambulatório de especialidade de um hospital escola. Trata-se da primeira pesquisa brasileira a avaliar estes aspectos, tornando o estudo relevante e abrindo novas perspectivas de pesquisa.

## 1.11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- <sup>1</sup> Ukkola O, Bouchard C. Fatores genéticos e obesidade infantil. *Anais Nestlé* 2002;62:12-21
- <sup>2</sup> Cole TJ. Assessment: national and international reference standards. *Obesity in childhood and adolescence. Nestlé Nutrition Workshop Series* 2002;49:1-21.
- <sup>3</sup> Fonseca JGM, Silva MKS, Félix DS. Obesidade e outros distúrbios alimentares. *Clínica Médica* 2001; 1(2):257-8.
- <sup>4</sup> Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Gouling A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:490-5.
- <sup>5</sup> About obesity. The International Obesity Task Force. Disponível em <http://www.ietf.org>
- <sup>6</sup> Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases. World Health Organization, 1997. (Press release WHO/46) Disponível em: [www.who.int/archives/inf-pr-1997](http://www.who.int/archives/inf-pr-1997).
- <sup>7</sup> Helmchen LA, Henderson RM. Changes in the distribution of body mass index of White US men, 1890-2000. *Ann Hum Biol* 2004;31(2):174-1.
- <sup>8</sup> Katzmarzyk PT, Arden CI. Overweight and obesity mortality trends in Canadá, 1985-2000. *Can J Public Health* 2004;95(1):16-20.
- <sup>9</sup> Shapo L, Pomerleau J, Mckee M, Coker R, Ylli A. Body weight patterns in a country in transition: a population-based survey in Tirana City, Albania. *Public Health Nutr* 2003;6(5):471-7.
- <sup>10</sup> Kain J, Vio F, Albala C. Obesity trends and determinant factors in Latin América. *Cad Saúde Publica* 2003;19(sup 1):S77-S86.
- <sup>11</sup> Vaska V, Volkmer R. Increasing prevalence of obesity in South Australian 4-year-olds: 1995-2002. *J Paediatr Child Health* 2004;40(7):353-5.
- <sup>12</sup> Serra ML, Ribas BL, Aranceta BJ, Perez RC, Saavedra SP, Pena QL. Obesidad infantil y juvenil em Espanha. Resultados Del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121(19):725-32.

- 
- <sup>13</sup> Heude B, Lafay L, Borys JM, Thibault N, Lommez A, Romon M, Ducimetiere P, Charles MA. Time trend in height, weight, and obesity prevalence in school children from Northern France, 1992-2000. *Diabetes Metab* 2003;29(3):235-40.
- <sup>14</sup> Lin YC, Yen LL, Chen SY, Kao MD, Tzeng MS, Huang PC, Pan WH. Prevalence of overweight and obesity and its association factors: findings from National Nutrition and Health Survey in Taiwan. *Prev Med* 2003;37(3):233-41.
- <sup>15</sup> Hui L, Bell AC. Overweight and obesity in children from Shenzhen, Peoples Republic of China. *Health Place* 2003;9(4):371-6.
- <sup>16</sup> Matsushita Y, Yoshiike N, Kaneda F, Yoshita K, Takimoto H. Trends in childhood obesity in Japan over the 25 years from the national nutrition survey. *Obes Res* 2004;12(2):205-14.
- <sup>17</sup> Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública* 2003;19 (sup 1): S181-S191.
- <sup>18</sup> Monteiro CA, Conde WL. Tendência secular da desnutrição e da obesidade na infância na cidade de São Paulo (1974-1996). *Rev Saúde Pública* 2000;34 (6):52-61.
- <sup>19</sup> Pesquisa de Orçamentos familiares- POF 2002-2003. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)
- <sup>20</sup> Vasconcelos VL, Silva GAP. Prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes masculinos no Nordeste do Brasil, 1980-2000. *Cad Saúde Pública* 2003;19:1445-51.
- <sup>21</sup> Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(4):335-40.
- <sup>22</sup> Ribeiro RQC, Oliveira RG, Colosimo EA, Bogutchi TF, Lamounier JA. Prevalência da obesidade em escolares adolescentes na cidade de Belo Horizonte. Resultados parciais do II estudo epidemiológico. *Anais do Simpósio Obesidade e Anemia Carencial na Adolescência, Salvador, Bahia, 8-9 de junho de 2000. Salvador:Instituto Danone:2000;237-8.*
- <sup>23</sup> Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. *Pediatrics* 1998;102:29-40.
- <sup>24</sup> Freedman DS, Serdula MK, Khan LK. The adult health consequences of obesity. *Nestlé Nutrition Workshop Series- Pediatric Program* 2002; (49):63-80.
- <sup>25</sup> Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on childhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 173S-5S.

- 
- <sup>26</sup> 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;108(3):712-8.
- <sup>27</sup> National Task force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.
- <sup>28</sup> Field A, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, William H, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic disease arlowduring a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581-6.
- <sup>29</sup> Vega, GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142:1108-16.
- <sup>30</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- <sup>31</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Institutes of Health Publication no. 02-5215 September 2002.
- <sup>32</sup> American College of Endocrinology: Insulin resistance syndrome (position statement). *Endocr Pract* 2003;9 (suppl 2):9-21.
- <sup>33</sup> I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Rev Soc Bras Hipert* 2004;4(7):123-59.
- <sup>34</sup> Zachary TB. Definitions of the insulin resistance syndrome – The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004;27(3):824-30.
- <sup>35</sup> World Health Organization 2005 Information sheet on obesity and overweight.
- <sup>36</sup> Mattheus DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- <sup>37</sup> Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders: The Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47(10):1643-9.
- <sup>38</sup> Haffner SM, Gonzalez C, Miettinen H, Kennedy E, Stern MP. A Prospective Analysis of the HOMA Model: The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;19(10):1138-41.

- 
- <sup>39</sup> Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic Syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(3):716-8.
- <sup>40</sup> Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Morabito F, Vibert G. Prevalence of metabolic syndrome in obese children: an analysis using children-specific criteria. *Diabetes* 2003;52 (suppl 1):A70.
- <sup>41</sup> Almeida CAN, Baptista MEC, Almeida GAN, Ferraz VEF. Obesidade infanto-juvenil: uma proposta de classificação clínica. *Pediatria (São Paulo)* 2004;26(4):257-67.
- <sup>42</sup> Barja SY, Arteaga FLA, Acosta BAM, Hogdson BMI. Resistência insulínica e otras expresiones del síndrome metabólico em niños obesos chilenos. *Rev Méd Chile* 2003;131:259-68.
- <sup>43</sup> Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
- <sup>44</sup> 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;157:821-7.
- <sup>45</sup> Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali SE, Yockel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Shewin RS, Caprio S. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- <sup>46</sup> Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27:2438-43.
- <sup>47</sup> Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
- <sup>48</sup> Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102-07.
- <sup>49</sup> Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:2099-100.
- <sup>50</sup> Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína C-reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. *Arq Brás Cardiol* 2003; 80 (4):452-6.
- <sup>51</sup> Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Rev Paul Med* 2001;119:122-7.

- 
- <sup>52</sup> Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:171-89.
- <sup>53</sup> Esposito K, Nicoletti G, Giuliano D. Obesity, cytokines and endothelial dysfunction: A link for de raised cardiovascular risk associated with visceral obesity. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25:646-9.
- <sup>54</sup> Steinberger J, Stephen R. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committe (Council on Nutrion, Physical Activity and Metabolism). *Circulation* 2003; 107:1448-53.
- <sup>55</sup> Das UN. Is obesity na inflammatory condition? *Nutrition* 2001;17:953-66.
- <sup>56</sup> Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diaabetes Care* 2004;27:813-23.
- <sup>57</sup> Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of Tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weigth loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95:2111-9.
- <sup>58</sup> Strackowski M, Dzienis-Strackowska S, Stepień A, kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- $\alpha$  system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4602-6.
- <sup>59</sup> Bruunsgaard H, Skinhoj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK. Ageing, tumor necrosis factor-alpha and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2000;121(2):255-60.
- <sup>60</sup> Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis J, Raptis AS, Katsilambros N. Circulating Tumor Necrosis Factor Alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism*; 1999:1332-5.
- <sup>61</sup> Greenberg AS, McDaniel ML. Identify the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Cçin Invest* 2002;32 (suppl 3):24-34.
- <sup>62</sup> Yudikn JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive Protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb VascBiol.* 1999;19:972-8.
- <sup>63</sup> Berberoglu M. Evaluation of correlation between serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and relative body mass index (RBMI) in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 14: 543-7.

- 
- <sup>64</sup> Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawaesh A, Mile JM, Katz DR, Yudkin JS, Coppel SW. Human subcutaneous adipose tissue releases IL-6 but not TNF- $\alpha$  in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4196-200.
- <sup>65</sup> Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847-50.
- <sup>66</sup> Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.
- <sup>67</sup> Hrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
- <sup>68</sup> Banks RE, Forbes MA, Storr M et al. The acute phase response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995;102:17.
- <sup>69</sup> Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-37.
- <sup>70</sup> Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;25:74-80.
- <sup>71</sup> Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors. *BMJ.* 1996;312:1061-5.
- <sup>72</sup> Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-9.
- <sup>73</sup> Koenig W, Froehlich F, Sund M, et al. C-reactive protein (CRP) predicts risks of coronary heart disease (CHD) in healthy middle-aged men: results from the MONICA-Augsburg cohort study, 1984/85-1992. *Circulation.* 1999;99:237-42.
- <sup>74</sup> Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
- <sup>75</sup> Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;279(18):1477-82.
- <sup>76</sup> Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
- <sup>77</sup> Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-Reactive Protein and Risk of Developing Hypertension. *JAMA* 2003; 22:2945-51.

- 
- <sup>78</sup> Ridker P. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107(3):363-9.
- <sup>79</sup> Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47:403-11.
- <sup>80</sup> Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA* 1999;282(22):2131-5.
- <sup>81</sup> Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballan L, Morris JE, Miller GJ, Strchan DP. – C-reactive concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
- <sup>82</sup> Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediatrics* 2001;107:13-26.
- <sup>83</sup> Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity – Impact on cardiovascular disease. *Circulation* 1998;98:1472-6.
- <sup>84</sup> Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. A statement for professionals from the American Heart Association council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2004;110:2952-67.
- <sup>85</sup> Cole TJ. Assessment: national and international reference standards. Obesity in childhood and adolescence. *Nestlé Nutrition Workshop Series* 2002;49:1-21.
- <sup>86</sup> Yudikn JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive Protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:972-8.
- <sup>87</sup> Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-7.
- <sup>88</sup> Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, Hofman A, Witteman JCM. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1986-91.
- <sup>89</sup> Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis J, Raptis AS, Katsilambros N. Circulating Tumor Necrosis Factor Alpha concentrations are higher in abdominal versus peripheral obesity. *Metabolism*; 1999:1332-5.

- 
- <sup>90</sup> Chambers JC, Eda S, Basset P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asian from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001;104:145-50.
- <sup>91</sup> Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades P, Poehlman E. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105(5):564-9.
- <sup>92</sup> Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almerás N, Bogaty P, Nadeau A, Bergeron J, Després J. Elevated C-Reactive Protein. Another component of the Atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:961-7.
- <sup>93</sup> Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (Waist/Hip Ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88:1264-9.
- <sup>94</sup> Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes* 2001;25:1407-15.
- <sup>95</sup> Yudkin JS, Juan-Vaue I, Hawe E, Humphries SE, Minno G, Margaglione M, Tremoli E, Kooistra T, Morange PE, Lundman P, Mohamed-Ali V, Hamsten A. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the MIFMECH study. *Metabolism* 2004;53(7):852-7.
- <sup>96</sup> Pradhan A, Manson JE. MD, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
- <sup>97</sup> Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-21.
- <sup>98</sup> Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The Journal of Pediatrics* 2001;138(4): 486-92.
- <sup>99</sup> Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1323-8.

- 
- <sup>100</sup> Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003;108:1053-8.
- <sup>101</sup> Shea S, Aymong E, Zybert P, Shamoon H, Tracy R, Deckelbaum RJ, Basch CE. Obesity, fasting plasma insulin and C-reactive protein levels in healthy children. *Obesity Res* 2003;11:95-103.
- <sup>102</sup> Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yechel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic Syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- <sup>103</sup> Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E. C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem* 2004; 50: 1762-8.
- <sup>104</sup> Wärnberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A and the AVENA group. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes* 2004;28:S59-S63.
- <sup>105</sup> Ianuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Marco D, Mayer MC, Michele M, Russo V. Preclinical changes in the mechanical properties of abdominal aorta in obese children. *Metabolism* 2004;53(9):1243-6.
- <sup>106</sup> Chan DC, Watts GF, Barret HR, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem* 2002;48:877-83.
- <sup>107</sup> Ridker P. Clinical application of C-reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003;107:363-9.
- <sup>108</sup> Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:968-70.
- <sup>109</sup> Gallistl S, Sudi KM, Borkenstein M. Changes in serum interleukin-6 concentrations in obese children and adolescent during a weight reduction program. *Int J Obes* 2001;25:1640-3.
- <sup>110</sup> Ziccardi P, Nappo F, Giuliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Adrea F, Molinari AM, Giuliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and -improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105:804-9.

---

<sup>111</sup> Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor according to degree of weight loss. *Arch Dis Child* 2004;89:419-22.

<sup>112</sup> Reinehr T, Kersting, M, Alexy U, Andler W. Long-term follow-up of overweight children: after training, after a single consultation session and without treatment. *Jpediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:72-4.

**VERSÃO PRELIMINAR DE ARTIGO**

**CIENTÍFICO:**

**Indicador de inflamação de baixa intensidade em  
crianças e adolescentes com e sem obesidade**

## **VERSÃO PRELIMINAR DE ARTIGO CIENTÍFICO:**

### **Indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade**

#### **2.1 RESUMO**

**Objetivos:** Determinar as concentrações de proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US) em 245 crianças e adolescentes obesos e não obesos e examinar sua correlação com o índice de massa corporal (IMC) e variáveis metabólicas.

**Métodos:** Estudo transversal comparativo de grupos paralelos, sendo um grupo de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade (Grupo Obesidade, n=131) e grupo controle de crianças e adolescentes não obesos (Grupo Controle, n=114). Foram determinados os valores de PCR-US e avaliada a associação com variáveis clínico-laboratoriais (IMC, idade, pressão arterial, lípides, glicemia, insulinemia) no grupo obesidade.

**Resultados:** As concentrações da PCR-US foram maiores no grupo obesidade que no grupo controle ( $p < 0,0005$ ) e relacionaram-se com o IMC ( $p < 0,0001$ ) e com as dosagens de triglicérides ( $p = 0,05$ ). Após ajuste pelo IMC, a relação entre PCR-US e triglicérides foi atenuada, deixando de ter significância estatística ( $p = 0,10$ ).

**Conclusões:** Os valores da PCR-US se elevaram, à medida que o IMC se elevou. A maioria dos indivíduos sem excesso de peso teve concentrações de PCR-US abaixo de 2mg/L. A reação inflamatória, detectada em crianças e adolescentes com excesso de peso, pode ser um fator inicial responsável pelas co-morbidades associadas à obesidade.

# **C-reactive protein in overweight / obese and euthrophics children and adolescents**

## **2.2 ABSTRACT**

This study had two objectives: 1) to compare the serum levels of ultra-sensitive C-reactive protein (CRP-US) in overweight or obese children and adolescents and euthrophics; 2) to investigate the relationship of these findings with the body mass index (BMI) and other metabolic variables.

**Methods:** The two groups compared were composed of 131 overweight or obese children and adolescents (Obesity group) and a control group of 114 euthrophics. For the obesity group, the mean values of CRP-US were obtained through nefelometry, and the correlation with clinical and laboratorial variables (BMI, age, blood pressure, lipids profile, glicemia and insulinemia) was studied.

**Results:** Serum levels of CRP-US were significantly higher in the obesity group, compared to the controls ( $p < 0,0005$ ), and were also related to BMI ( $p < 0,0001$ ) and their triglyceride levels ( $p = 0,05$ ). After adjustments for BMI, the relationship between CRP-US and triglycerides was attenuated. However, these results were not statistically significant ( $p = 0,10$ ).

**Conclusions:** The increments in CRP-US values were positively correlated with the BMI, while most the euthrophics had the CRP-US levels below 2mg/L. It is suggested that the inflammatory reaction, detected in overweight or obese children and adolescents could be a first sign of the co-morbities related to obesity.

## 2.3 INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade vem aumentando em todo o mundo, tanto em adultos quanto em crianças, sendo hoje considerada uma epidemia em países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>1,2</sup>. A ocorrência da obesidade na vida adulta está relacionada à comorbidades e mortalidade aumentada, especialmente por doenças cardiovasculares e diabetes<sup>3,4</sup>. O excesso de peso na infância também está relacionado ao maior risco de morte prematura na vida adulta<sup>5</sup>. A criança obesa tem grande chance de continuar obesa na vida adulta, gerando uma preocupação maior com o excesso de gordura corporal naquela faixa etária<sup>6,7</sup>.

A associação entre obesidade, doença cardiovascular e diabetes foi demonstrada em vários estudos<sup>3,4</sup>, porém sem definição de causalidade. Recentes pesquisas têm apontado a reação inflamatória como fator comum entre essas doenças<sup>8,9</sup>. O tecido adiposo secreta substâncias (fator de necrose tumoral  $\alpha$ , interleucina-6, adiponectina, resistina, leptina) que têm ação no endotélio vascular e no metabolismo da glicose e dos lipídios<sup>10,11,12</sup>.

A proteína C-reativa (PCR) é produzida no fígado, em resposta as citocinas inflamatórias. Sua dosagem vem sendo utilizada, desde a década de 70, para diagnóstico e acompanhamento de estados inflamatórios e infecções<sup>13</sup>. Recentemente, estudos epidemiológicos têm documentado que discretas elevações das concentrações de PCR, mesmo ainda dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares<sup>14,15,16</sup> e diabetes<sup>17,18</sup>. A PCR também vem sendo consistentemente relacionada à obesidade, tanto em adultos<sup>19,20</sup> quanto em crianças<sup>21,22</sup>. Esses dados sugerem que a presença de inflamação de baixa intensidade em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, desde a infância, pode colaborar com o desenvolvimento da doença cardiovascular e do diabetes.

Este estudo busca determinar as concentrações da PCR em crianças e adolescentes obesos e não obesos e examinar sua correlação com o índice de massa corporal (IMC) e variáveis metabólicas.

## **2.4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo transversal comparativo de grupos paralelos, sendo um grupo de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade (Grupo Obesidade) e grupo controle de crianças e adolescentes não obesos (Grupo Controle). A amostra foi calculada com nível de confiança de 95% e poder estatístico de 80%. Foram incluídos no Grupo Obesidade 131 crianças e adolescentes encaminhados para avaliação de sobrepeso ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$  - entre os percentis 85 e 95) ou obesidade (IMC acima do percentil 95 - referência NCHS-2000<sup>23</sup>) no ano de 2004 e que realizaram a dosagem da PCR ultra-sensível (PCR-US). O Grupo Controle foi constituído de 114 crianças e adolescentes com IMC abaixo do percentil 85, que iriam realizar coleta de sangue no Laboratório Central do HC-UFMG ou voluntários.

O estudo foi realizado no Ambulatório de Doenças Nutricionais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e teve aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os pais ou responsáveis e as crianças/adolescentes foram informados da importância da pesquisa, seus objetivos, segurança na condução dos exames e garantia de sigilo dos dados, através do termo de esclarecimento e consentimento.

Foram excluídos do estudo crianças e adolescentes com doenças cardíacas, renais, reumatológicas, neurológicas, respiratórias, infecciosas, endócrinas e metabólicas, com obesidade secundária ou que estavam em uso de antiinflamatórios (hormonais e não hormonais). Também foram excluídos os pacientes que tiveram as concentrações da PCR-US acima de 10mg/L, por ser um valor sugestivo de inflamação ou infecção em atividade.

Os pacientes do Grupo Obesidade foram atendidos por pediatra em consulta individual para obtenção de anamnese, dados antropométricos, exame físico e estadiamento puberal. Foram classificados como pré-púberes os pacientes no estágio 1 de maturação sexual e púberes os com estágio acima de 2 de Tanner<sup>24</sup>.

Todos os exames foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG. Para os pacientes do Grupo Obesidade foram solicitadas dosagens de colesterol total e frações (estearase oxidase - Johnson Vitros 750 XRC), triglicérides (Roche Cobas Mira/ Mira Plus), glicemia de jejum (oxidase - Johnson Vitros 750 XRC), insulinemia de jejum (quimioluminescência), TSH (DPC) e PCR-US. As dosagens da PCR-US foram feitas por nefelometria, com *kit* doado pelo Laboratório Dade Behring, que detecta níveis acima de 0,16mg/L. Valores indetectáveis foram considerados como 0,15mg/L. Os exames foram colhidos após jejum de 12 horas.

Os componentes do Grupo Controle realizaram apenas a dosagem da PCR-US, não sendo necessário jejum.

Para comparação de médias, os valores da PCR-US e insulinemia foram transformados em escala logarítmica, por não apresentarem distribuição normal.

Os dados foram analisados com os aplicativos EPI-INFO e Minitab. Foram feitos os testes qui-quadrado para variáveis categóricas, t-Student para comparação de médias, análise de correlação de Pearson e regressão linear simples entre variáveis.

## 2.5 RESULTADOS

A faixa etária das crianças e adolescentes envolvidos no estudo variou de 2,3 a 19 anos e não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao sexo e idade. As concentrações da PCR-US foram maiores no Grupo Obesidade que no Grupo Controle (quadro 1). No Grupo Controle, 33 (28,9%) tiveram valores de PCR-US abaixo do valor de detecção (<0,16mg/L) e 104 (91,2%) tiveram valores abaixo de 2mg/L. No Grupo Obesidade apenas uma (0,8%) criança apresentou valor de PCR-US indetectável e 82 (62,7%) abaixo de 2mg/L (Figura 1).

Em todo o grupo, não houve diferença na concentração média de PCR-US entre sexos (masculino 0,80mg/L; feminino 0,81mg/L; p=0,92). No Grupo Obesidade, não houve diferença na concentração média de PCR-US em relação ao estadiamento puberal (pré-púbere 1,82mg/L; púbere 1,40mg/L; p=0,14).

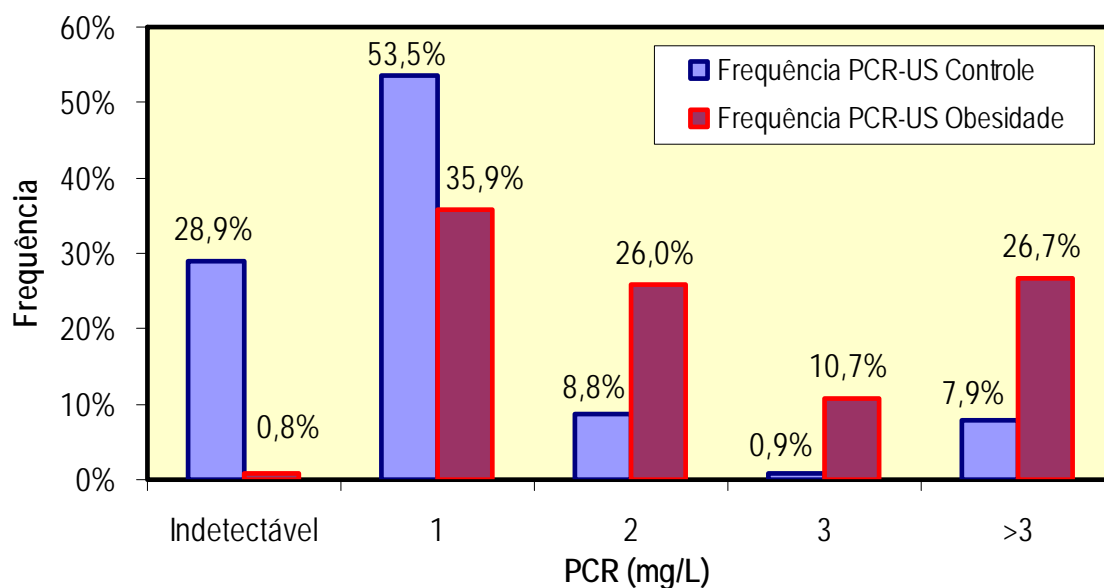
**Quadro 1-** Características dos grupos obesidade e controle quanto ao sexo, idade e média da PCR-US.

Variável	Grupo Obesidade (n=131)	Grupo Controle (n=114)
Sexo Masculino	64 (48,9%)	66 (57,9%)*
Sexo Feminino	67 (51,1%)	48 (42,1%)*
Idade (média±DP)	10,3± 3,5 anos	10,21±4,0 anos*
Percentil do IMC (média±DP)	93,2 ± 4,5	39,0 ± 24,9 †
PCR-US (média±DP)	1,43 ± 2,74mg/L	0,42 ± 2,83mg/L †

\*sem significância estatística

† p<0,0005

**Figura 1** - Frequência das concentrações de PCR-US nos grupos Controle e Obesidade.



Os pacientes do grupo obesidade apresentaram alterações metabólicas e nas medidas de pressão arterial, como demonstrado no quadro 2.

**Quadro 2** - Características clínico-laboratoriais dos pacientes do Grupo Obesidade.

	n	média	Normal* n (%)	Alterado n (%)
Colesterol total	108	161 ± 26mg/dL	99 (91,7%)	9 (8,3%)
LDL	107	99 ± 24mg/dL	94 (87,9%)	13 (12,1%)
HDL	107	41 ± 12mg/dL	71 (66,4%)	36 (33,6%)
Triglicéride	109	107 ± 52mg/dL	73 (67,0%)	36 (33,0%)
Glicemia de jejum	105	79 ± 6,5mg/dL	105 (100,0%)	0
Insulinemia de jejum	106	9,3 ± 1,9µUI/mL	103 (97,2%)	3 (2,8%)
Pressão diastólica	116	65 ± 10mmHg	104 (89,7%)	12 (10,3%)
Pressão sistólica	116	110 ± 17mmHg	95 (81,9%)	21 (18,1%)

\* Valores de referência<sup>25</sup>: colesterol total <200mg/dL; LDL <130mg/dL; HDL ≥40mg/dL em menores 10 anos e ≥35mg/dL em maiores 10 anos; triglicéride <100mg/dL em menores de 10 anos e <130 em maiores de 10 anos. Glicemia <110mg/dL, insulinemia ≤ 27µUI/mL. Pressão arterial: valores ≤ percentil 90 p/ idade e sexo<sup>26</sup>.

Os valores de PCR-US relacionaram-se com o IMC e com as dosagens de triglicérides, mas não com as outras variáveis, como é mostrado no quadro 3. Após ajuste pelo IMC, a relação entre PCR-US e triglicérides foi atenuada, deixando de ter significância estatística ( $p=0,10$ ).

**Quadro 3** - Correlação entre valores de PCR-US e variáveis clínico-laboratoriais.

Variáveis	PCR-US	
	Correlação (r)	Valor de p
<b>IMC</b>	<b>0,29</b>	<b>0,0001</b>
Idade	0,03	0,70
Colesterol total	0,01	0,87
LDL colesterol	0,01	0,9
HDL colesterol	0,08	0,39
<b>Triglicérides</b>	<b>0,18</b>	<b>0,05</b>
Pressão sistólica	0,12	0,19
Pressão diastólica	0,07	0,42
Glicemia	0,04	0,69
Insulinemia	0,12	0,22

## 2.6 DISCUSSÃO

Desde 1999, quando Visser *et al*<sup>19</sup> publicaram o primeiro trabalho relacionando obesidade e PCR, várias outras pesquisas vêm sendo realizadas para elucidar tal associação<sup>27,28,29</sup>. A presença da reação inflamatória na evolução de doenças comuns dos adultos, como a aterosclerose, diabetes e doenças reumatológicas, dificulta a interpretação dos dados. Não está claro se a elevação da PCR é consequência dos danos ou se há envolvimento direto na fisiopatologia das doenças. Como na infância a prevalência dessas doenças é baixa, torna-se de grande valor a pesquisa nesta faixa etária.

Neste estudo comparando grupos de crianças e adolescentes, com e sem excesso de peso, as concentrações de PCR-US foram maiores no grupo com sobrepeso e obesidade. No grupo controle, a maioria dos indivíduos teve concentrações de PCR-US abaixo de 2mg/L, em concordância com outros estudos<sup>19-28</sup>. Os valores da PCR-US se elevaram, à medida que o IMC se elevou. No Grupo Obesidade, 36 (27,5%) pacientes tiveram concentrações de PCR acima de 3mg/L, valor considerado indicador de risco cardiovascular na população adulta<sup>30</sup>.

Além da presença da inflamação, crianças e adolescentes com excesso de peso apresentam outras alterações como hipertensão, elevação dos níveis de triglicérides, redução dos níveis de HDL colesterol e hiperinsulinemia. A PCR-US não teve relação estatística com estes fatores de risco em concordância com estudo de Weiss *et al*<sup>31</sup>. Outras pesquisas na população pediátrica encontraram associação entre PCR e fatores de risco cardiovascular, porém esta relação foi atenuada após ajuste pelos índices de adiposidade<sup>19-21,22</sup>. Pesquisas com indivíduos adultos demonstraram associação entre PCR e altas concentrações de triglicérides, LDL colesterol e insulina, baixas concentrações de HDL colesterol e hipertensão<sup>20-27</sup>.

A reação inflamatória pode ser um fator inicial responsável pelas co-morbidades associadas à obesidade. Grandes quantidades de citocinas inflamatórias, liberadas pelo tecido adiposo, estimulam a produção hepática de PCR e podem associar-se ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabete através de diversos mecanismos: alteração da sensibilidade à insulina, aumento da liberação de moléculas de adesão pelo endotélio, aumento da liberação hepática de fibrinogênio e efeito pró-coagulante nas plaquetas<sup>32,33,34,35</sup>.

Torna-se cada vez mais importante a prevenção da obesidade na infância, pois este estado metabólico/inflamatório desfavorável pode persistir ao longo dos anos,

trazendo graves conseqüências na vida adulta. O tratamento precoce de indivíduos com excesso de peso pode diminuir a incidência de co-morbidades na vida adulta. A dosagem da PCR-US pode constituir-se em marcador para identificação dos pacientes com maior risco de co-morbidades. Como mais de 90% dos indivíduos sem excesso de peso desta amostra apresentaram concentração de PCR-US menor que 2mg/L, possivelmente valores mais elevados sejam reflexo de um estado inflamatório em evolução e, portanto, indicativos da necessidade de acompanhamento e tratamento mais rigorosos da obesidade. Novas pesquisas são necessárias para demonstração da associação dos marcadores inflamatórios e as co-morbidades relacionadas à obesidade na infância e adolescência e para a determinação de um ponto de corte seguro para a predição de complicações.

## **2.7 AGRADECIMENTOS**

À Dr<sup>a</sup>. Suzane Pretti F. Neves, coordenadora do laboratório de sorologia do HC/UFMG, pelo apoio e incentivo. À Lourdes Regina C. Furtado, pela realização dos exames. Ao laboratório Dade Behring, na pessoa do Sr. Leonardo Michetti, pela doação dos Kits para realização dos exames. Ao Dr. José Euclides F.Ribeiro, do Laboratório Patologia Clínica São Paulo, pela colaboração na coleta de exames.

## 2.8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

<sup>1</sup>Geneva: World Health Organization, 12 June 1997. Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases. (Press release WHO/46) Disponível em: [www.who.int/archives/inf-pr-1997](http://www.who.int/archives/inf-pr-1997).

<sup>2</sup> Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saúde Pública* 2003;19 (sup 1): 181S-91S.

<sup>3</sup> National Task force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arch Intern Med* 2000;160:898-904.

<sup>4</sup> Field A, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, William H, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic disease arlowduring a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581-6.

<sup>5</sup> Freedman DS, Serdula MK, Khan LK. The adult health consequences of obesity. Nestlé Nutrition Workshop Series- Pediatric Program 2002; (49):63-80.

<sup>6</sup> Bellizzi MC, Dietz WH. Workshop on chidhood obesity: summary of the discussion. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 173S-5S.

<sup>7</sup> 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;108(3):712-8.

<sup>8</sup> Das UN. Is obesity na inflammatory condition? *Nutrition* 2001;17:953-66.

<sup>9</sup> Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp ICD, Hofman A, Witteman JCM. Associations os C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1986-91.

<sup>10</sup> Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diaabetes Care* 2004;27:813-23.

<sup>11</sup> Bruunsgaard H, Skinhoj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK. Ageing, tumor necrosis factor-alpha and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2000;121(2):255-60.

<sup>12</sup> Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of Tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weigth loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95:2111-9.

<sup>13</sup> Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;25:74-80.

- 
- <sup>14</sup> Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors. *BMJ*. 1996;312:1061-5.
- <sup>15</sup> Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
- <sup>16</sup> Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
- <sup>17</sup> Pradhan A, Manson JE. MD, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
- <sup>18</sup> Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-21.
- <sup>19</sup> Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*, 1999;282:2131-5.
- <sup>20</sup> Yudikn JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive Protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb VascBiol*. 1999;19:972-8.
- <sup>21</sup> Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballan L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
- <sup>22</sup> Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediatrics* 2001;107:13-26.
- <sup>23</sup> National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/growthcharts>
- <sup>24</sup> Tanner JM. Growth at adolescence. 2ed. Oxford Blackwell Scientific Publications 1962.
- <sup>25</sup> III diretrizes brasileiras sobre dislipidemias. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(supl III):43.
- <sup>26</sup> Leão E, Viana MB, Corrêa EJ, Mota JAC. *Pediatria ambulatorial* 4ª.ed Coopmed, 2005;25-8.

- 
- <sup>27</sup> Festa A, D'Agostino Jr R, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, Haffner SM. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes* 2001;25: 1407-15.
- <sup>28</sup> Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The Journal of Pediatrics* 2001;138(4): 486-92.
- <sup>29</sup> Wärnberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A and the AVENA group. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes* 2004;28:59S-63S.
- <sup>30</sup> Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47:403-11.
- <sup>31</sup> Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yechel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic Syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- <sup>32</sup> Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.
- <sup>33</sup> Hrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
- <sup>34</sup> Banks RE, Forbes MA, Storr M et al. The acute phase response in patients receiving subcutaneous IL-6. *Clin Exp Immunol* 1995;102:17.
- <sup>35</sup> Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. *Ann Intern Med.* 1998;128:127-37.

**VERSÃO PRELIMINAR DE ARTIGO  
CIENTÍFICO:**

**Síndrome metabólica e reação inflamatória  
em crianças e adolescentes com obesidade**

### 3- VERSÃO PRELIMINAR DE ARTIGO CIENTÍFICO:

#### Síndrome metabólica e reação inflamatória em crianças e adolescentes com obesidade

##### 3.1 RESUMO

**Objetivos:** Demonstrar a frequência de síndrome metabólica (SM) em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, descrever as principais características clínico-laboratoriais e avaliar a associação com a reação inflamatória através da dosagem da proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US).

**Métodos:** Estudo transversal, incluindo 107 crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade atendidos em 2004, que realizaram dosagem de PCR ultra-sensível (PCR-US). Os pacientes foram divididos em dois grupos, portadores ou não de SM. Foram comparadas as médias de idade, circunferência da cintura, insulinemia, resistência à insulina, PCR-US e a frequência de hipertensão arterial e dislipidemia.

**Resultados:** Foram classificados como portadores de SM 38,3% dos pacientes. As principais alterações encontradas neste grupo foram: percentil do IMC acima de 97 (92,7%), hipertrigliceridemia (73,2%), resistência à insulina (70%) e HDL baixo (60,9%). As médias da insulinemia de jejum, da resistência à insulina (HOMA) e da circunferência da cintura foram maiores no grupo com SM quando comparadas ao grupo sem SM. A média da PCR-US no grupo com SM foi superior à do grupo sem SM, porém sem significância estatística.

**Conclusão:** A prevalência de SM foi elevada nesta população de crianças e adolescentes obesos. Nenhum paciente apresentou diabete ou intolerância à glicose, sendo frequente a resistência à insulina. A reação inflamatória, mensurada através da PCR-US, parecer fazer parte do quadro de SM na população pediátrica.

# Metabolic syndrome and inflammation in obese children and adolescent

## 3.2 ABSTRACT

**Objectives:** 1) to demonstrate the frequency of Metabolic Syndrome (MS) in overweight and obese children and adolescents; 2) to describe their clinical and laboratorial characteristics; 3) to evaluate the relationship of these findings with the inflammatory reaction through the dosage of serum levels of ultra-sensitive C-reactive protein (CRP-US).

**Methods:** It's a cross-sectional study composed of 107 overweight and obese children and adolescents. They were all examined in 2004 for the dosage of serum levels of CRP-US. The patients were divided in 2 groups, according to presence or absence of metabolic syndrome. The groups were compared in relation to age, waist ratio, levels of insulinemia, insulin resistance, CRP-US and the occurrence of hypertension and dislipidemia.

**Results:** We classified 38,3% of the patients as having MS. The main alterations found in this group were: body mass index (BMI) percentil above 97 (92,7%), hipertrigliceridemia (73,2%), insulin resistance (70%) and low high density lipoprotein cholesterol, HDL-col, (60,9%). The mean levels of fasting insulin levels, insulin resistance (HOMA) and waist ratio were greater in the MS group when compared to the group without MS. The mean serum levels of CRP-US in the MS group was greater than the group without MS, however lacking statistical significance.

**Conclusion:** The frequency in MS was elevated in this population of obese children and adolescents studied. No patient had diabetes or glucose intolerance, but insulin resistance was more frequent. The inflammatory reaction, detected with the CRP-US levels, seems to be part of the MS in the pediatric population.

### 3.3 INTRODUÇÃO

A obesidade é distúrbio nutricional grave, de evolução crônica e difícil tratamento. Sua prevalência vem aumentando em várias regiões do mundo, principalmente nas classes sociais mais baixas<sup>1</sup>. Estima-se que 65% dos americanos estejam acima do peso ideal<sup>2</sup>. No Brasil, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE, em 2003 o excesso de peso afetava 41,1% dos homens (8,9% obesos) e 40% das mulheres (13,3% obesas)<sup>3</sup>.

A obesidade está associada a várias complicações e mortalidade aumentada<sup>4,5</sup>. O indivíduo obeso tem maiores chances de apresentar problemas cardiovasculares, diabetes, dislipidemias, litíase biliar, esteatose hepática, problemas respiratórios, dermatológicos e ortopédicos, além de distúrbios psicossociais<sup>6,7</sup>.

Alguns indivíduos com excesso de peso podem agrupar sinais e sintomas que são denominados síndrome metabólica (SM), especialmente caracterizada por resistência à ação da insulina<sup>8</sup>. Os portadores de SM podem apresentar distúrbio do metabolismo da glicose (intolerância à glicose ou diabetes), hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica (elevação dos níveis de triglicérides, baixos níveis de HDL colesterol) e obesidade visceral ou central. Podem também apresentar: esteato-hepatite, síndrome do ovário policístico, *acanthosis nigricans*<sup>9</sup>. Este conjunto de alterações clínico-laboratoriais é responsável por elevada morbi-mortalidade<sup>10</sup>.

Não existe consenso na definição de síndrome metabólica, o que dificulta estimativas sobre a sua prevalência. Presume-se que acometa 25% da população adulta americana<sup>11</sup>. Na população brasileira, em investigação nas bases de dados MEDLINE E LILACS, não foram encontrados dados sobre a prevalência de síndrome metabólica.

Na faixa etária pediátrica, a definição de síndrome metabólica é **inconsistente**. A obesidade central ou visceral, critério de fácil acesso na população adulta através da medida da circunferência da cintura, é de difícil definição em crianças e adolescentes<sup>4</sup>. As medidas da circunferência da cintura ou a relação cintura/quadril variam com a idade, o desenvolvimento puberal e a etnia. Em vista disso, a maioria dos pesquisadores não utiliza este dado como critério para definição de SM. As alterações dos níveis séricos de colesterol e triglicérides e os níveis de pressão arterial também devem ser ajustados à faixa etária.<sup>12</sup>

Por constituírem as principais causas de mortalidade em vários países do mundo, as complicações relacionadas ao aparelho cardiovascular e aos distúrbios da glicose têm grande relevância<sup>13</sup>. Nos Estados Unidos, os gastos relacionados a essas duas condições consomem cerca de 7% do orçamento com saúde.

Apesar de vários estudos já terem confirmado a relação entre obesidade, diabetes e doença cardiovascular, a fisiopatologia que relaciona essas condições não está bem esclarecida. O reconhecimento que o tecido adiposo é metabolicamente ativo, não sendo mais considerado apenas tecido de depósito abriu novas perspectivas para elucidar esta questão<sup>14</sup>. Citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e a interleucina-6, são liberados pelo tecido adiposo, especialmente o visceral, estando relacionadas aos distúrbios da glicose, à lesão do endotélio vascular e à produção hepática de proteína C-reativa (PCR)<sup>15,16</sup>. O excesso de tecido adiposo pode gerar estado de inflamação sistêmica, que tem como conseqüências finais diabetes e doenças cardiovasculares (DCV)<sup>17,18</sup>.

A PCR vem sendo utilizada para prever eventos cardiovasculares (infarto, acidente vascular cerebral), hipertensão e diabetes<sup>19,20,21</sup>. Suas concentrações estão mais

elevadas nos indivíduos com excesso de peso e nos portadores de síndrome metabólica<sup>22,23,24</sup>.

Estudos na população pediátrica podem ajudar a compreender a relação entre obesidade, inflamação e síndrome metabólica. Como a elevação persistente da PCR pode ser um sinal precoce do risco futuro de DCV e diabetes, a identificação de crianças e adolescentes em risco pode facilitar a instauração de medidas preventivas. Também visando à prevenção, é importante conhecer a prevalência da síndrome metabólica na população pediátrica brasileira.

Este trabalho teve como objetivos demonstrar a prevalência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade, descrever as principais características encontradas e avaliar a associação com a reação inflamatória através da dosagem da proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US).

### **3.4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

Trata-se de estudo transversal, envolvendo crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade atendidos no Ambulatório de Doenças Nutricionais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). A amostra, calculada com nível de confiança de 95% e poder estatístico de 80%, utilizando prevalência de SM da literatura, constituiu-se de 97 pacientes.

O estudo teve aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os pais ou responsáveis e as crianças/adolescentes foram informados da importância da pesquisa, seus objetivos, segurança na condução dos exames e garantia de sigilo dos dados. O consentimento para inclusão na pesquisa foi obtido pela assinatura do termo de consentimento esclarecido.

Foram incluídos no estudo 107 pacientes que haviam sido encaminhados para tratamento de obesidade em 2004 e que realizaram os exames solicitados.

Os pacientes foram atendidos por pediatra em consulta individual. Foram realizados anamnese, exame físico com aferição dos dados antropométricos e avaliação do desenvolvimento puberal. A circunferência da cintura foi considerada o menor perímetro entre a última costela e a crista ilíaca<sup>25</sup>.

Todos os exames foram colhidos e realizados no Laboratório Central do HC-UFMG, após jejum de 12 horas. Foram solicitadas as dosagens de colesterol total e frações (estearase oxidase - Johnson Vitros 750 XRC), triglicérides (Roche Cobas Mira/Mira Plus), glicemia de jejum (oxidase - Johnson Vitros 750 XRC), insulinemia de jejum (quimioluminescência), TSH (DPC) e PCR-US. As dosagens da PCR-US foram feitas por nefelometria, com *kit* doado pelo Laboratório Dade Behring, que detecta níveis acima de 0,16mg/L. Valores indetectáveis foram considerados como 0,15mg/L.

Foram excluídos do estudo crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso com concomitância de doenças cardíacas, renais, reumatológicas, neurológicas, respiratórias, infecciosas, endócrinas e metabólicas. Foram também excluídos os pacientes em uso de antiinflamatórios (hormonais e não hormonais) e aqueles que tiveram as concentrações da PCR-US acima de 10mg/L, por ser um valor sugestivo de inflamação ou infecção em atividade.

Pacientes com índice da massa corporal ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ) entre os percentis 85 e 95 foram classificados como sobrepeso e os com IMC acima do percentil 95 como obesos (NCHS-2000)<sup>26</sup>. Foram considerados pré-púberes os pacientes no estágio 1 de maturação sexual e púberes os com estágio acima de 2 da classificação puberal de Tanner<sup>27</sup>. A resistência à insulina foi calculada pelo modelo matemático HOMA, que utiliza as dosagens de glicose e de insulina em jejum, conforme a fórmula<sup>28</sup>:

$\frac{\text{Glicose de jejum (mmol/L)} \times \text{insulina de jejum (\mu UI/ml)}}{22,5}$
---

Para classificação dos pacientes como portadores de síndrome metabólica, optou-se pelos critérios apresentados no quadro 1, formando-se dois grupos: com e sem síndrome metabólica.

Quadro 1: critérios para definição de síndrome metabólica\*

Presença de pelo menos três dos critérios:

- IMC acima do percentil 97
- Triglicérides > 100mg/dl (menores 10 anos) e >130mg/dl (maiores 10 anos)
- HDL < 40mg/dl (menores 10 anos) e <35mg/dl (maiores 10 anos)
- Resistência à insulina (HOMA) >2,5, glicemia de jejum >110mg/dl ou glicemia pós-prandial >140mg/dl
- Pressão arterial sistólica ou diastólica acima do percentil 90 para idade e sexo<sup>28</sup>

\*Adaptado de *Silva et al*<sup>29</sup>

Por não apresentarem distribuição normal os valores da PCR-US e insulinemia foram transformados em escala logarítmica para a comparação de médias.

Os dados foram analisados com os aplicativos EPI-INFO e Minitab. Foram feitos os testes qui-quadrado para variáveis categóricas, t-Student para comparação de médias e análise de correlação (Pearson) e regressão linear simples entre variáveis.

### 3.5 RESULTADOS

Dos 107 pacientes do estudo, 41 (38,3%) foram classificados como portadores de síndrome metabólica. A faixa etária variou de 3,5 a 16,8 anos e não houve diferença entre os grupos classificados com portadores ou não de SM quanto à média de idade, sexo e classificação puberal (quadro 1). Nenhum dos 12 pacientes com sobrepeso foi

considerado como portador da SM. As principais alterações encontradas no grupo com SM foram: percentil do IMC acima de 97 (92,7%), hipertrigliceridemia (73,2%), resistência à insulina (70%) e HDL baixo (60,9%). Nenhum paciente apresentou hiperglicemia. Três pacientes apresentaram hiperinsulinemia de jejum, sendo que dois deles apresentavam critérios de SM. Seis pacientes não realizaram todos os exames solicitados (um paciente sem resultado de triglicéride e HDL e 5 pacientes sem resultado de insulinemia), porém foi possível classificá-los como portadores ou não de SM com os outros critérios.

**Quadro 1** – Pacientes com sobrepeso ou obesidade: características dos grupos com e sem síndrome metabólica.

Variável	Grupo SM (n=41)	Grupo sem SM (n=66)
Idade	10,7± 3,4 anos	10,8 ± 2,6 anos*
Sexo: Masculino	19 (46%)	31 (46,7%)*
Feminino	22 (54%)	35 (53,3%)*
Estádio puberal: Pré-pubere	19 (46,3%)	36 (55,4%)*
Púbere	22 (53,7%)	29 (44,6%)*
↑ Triglicéride (n=107)	30 (73,2%)	5 (7,6%)‡
↑ LDL colesterol (n=106)	8(20%)	5 (7,6)*
↓HDL colesterol (n=106)	25 (60,9%)	11 (30,6%)‡
↑ Pressão arterial sistólica (n=107)	16 (39%)	3 (4,7%)‡
↑ Pressão arterial diastólica (n=107)	8 (19,5%)	2 (3,1%)†
IMC > percentil 97 (n=107)	38 (92,7%)	33 (50%)‡
Resistência à insulina >2,5 (n=102)	28 (70%)	11 (17,7%)‡

\*sem significado estatístico

†p<0,05

‡ p<0,001

As médias da insulinemia de jejum, da resistência à insulina (HOMA) e da circunferência da cintura foram maiores no grupo com SM quando comparadas às

medidas do grupo sem SM. A média da PCR-US no grupo com SM foi superior à do grupo sem SM, porém sem significância estatística (quadro 2).

**Quadro 2** – Pacientes com sobrepeso ou obesidade: comparação das médias de resistência à insulina, circunferência da cintura, insulinemia e PCR-US dos grupos com e sem síndrome metabólica.

Variável	Grupo com SM	Grupo sem SM
Resistência à insulina (HOMA)	2,93 ± 1,31	1,76 ± 1,20 *
Circunferência da cintura (cm)	85,3 ± 12,3	78,8 ± 8,0 †
Insulinemia (µUI/ml)	13,34 ± 1,57	7,49 ± 1,84 *
PCR-US (mg/L)	1,94 ± 2,54	1,37 ± 2,62 ‡

\* p<0,001

† p< 0,005

‡ p= 0,07

As médias das concentrações de PCR-US foram semelhantes entre sexos e maiores nos pacientes pré-púberes (1,82 ± 2,54 mg/L) do que nos púberes (1,30 ± 2,54 mg/L; p= 0,08). A PCR-US associou-se apenas com o IMC, como demonstrado o quadro

3

**Quadro 3** – Pacientes com sobrepeso ou obesidade: correlação entre PCR-US e variáveis clínico-laboratoriais.

	Correlação	Valor de p
PCR e Idade	0,05	0,59
<b>PCR e IMC</b>	<b>0,19</b>	<b>0,05</b>
PCR e Circunferência Cintura	0,13	0,18
PCR X Colesterol	0,01	0,88
PCR X LDL Colesterol	0,01	0,89
PCR X HDL Colesterol	0,09	0,36
PCR X Triglicéride	0,09	0,36
PCR X Pressão sistólica	0,14	0,13
PCR X Pressão sistólica	0,12	0,21
PCR X Resistência à insulina	0,08	0,40

### 3.6 DISCUSSÃO

Nesta população de 107 pacientes com sobrepeso ou obesidade, a prevalência de síndrome metabólica foi de 38,3%. Quando estratificados pelo IMC, a SM foi encontrada em 10,9% nos indivíduos com *score Z* abaixo de 2, em 54,3% nos com *score Z* entre 2 e 2,5 e em 73,3% nos com *score Z* acima de 2,5.

Silva *et al*<sup>29</sup>, avaliando adolescentes com história familiar de diabete, encontraram prevalência de SM de 6% em todo o grupo e de 26,1% entre obesos. Não existem outros estudos brasileiros com objetivo de avaliar a prevalência de SM na população pediátrica.

Apesar de não haver uniformidade nos critérios diagnósticos da síndrome metabólica em crianças e adolescentes, estudos estrangeiros encontraram dados semelhantes a esta pesquisa. Duncan *et al*<sup>30</sup>, (NHANES 1999-2000), encontraram prevalência de 32,1% nos obesos, 7,1% nos indivíduos com sobrepeso e menos de 1% naqueles com peso adequado. Já Invitti *et al*<sup>31</sup>, estudando crianças e adolescentes europeus obesos (6-18 anos) encontraram prevalência de SM de 31,6%. A prevalência de SM encontrada por Weiss *et al*<sup>32</sup>, em crianças e adolescentes americanos (4 a 20 anos) com excesso de peso foi de 38,7% nos moderadamente obesos (*Z score* do IMC entre 2-2,5) e 49,7% nos pacientes com obesidade grave (*Z score* do IMC acima de 2,5). Nenhuma criança ou adolescente com *Z score* do IMC menor que 2 foi diagnosticado como portador de SM.

Nesta pesquisa, nenhum paciente apresentou hiperglicemia (glicemia de jejum > 110mg/dl) e apenas três apresentaram hiperinsulinemia (insulinemia de

jejum > 27  $\mu$ UI/L). Porém, 70% dos pacientes do grupo com síndrome metabólica tinham resistência à insulina elevada (HOMA > 2,5). Os valores médios da insulinemia e da resistência à insulina avaliada pelo HOMA foi maior neste grupo do que no grupo sem SM. Estes dados sugerem que hiperglicemia e diabetes são eventos tardios da síndrome metabólica, ocorrendo principalmente em indivíduos após a adolescência<sup>33,34</sup>.

A obesidade central é uma das características mais frequentes da síndrome metabólica na população adulta, estando relacionada ao maior risco cardiovascular<sup>6-9-35</sup>. Na população pediátrica, não existe valor de referência definido, principalmente por haver grande modificação da composição corporal na puberdade. Nestes pacientes, não houve diferença na idade, sexo e estadiamento puberal entre os dois grupos. A média da circunferência da cintura do grupo com SM (85,3  $\pm$  12,3 cm) foi significativamente maior do que a do grupo sem SM (78,8  $\pm$  8,0 cm), sugerindo que a gordura visceral está associada à síndrome metabólica também na criança e no adolescente.

A média da concentração de PCR-US foi elevada em todo o grupo (1,56  $\pm$  2,61 mg/L), como esperado para indivíduos com excesso de peso e teve correlação com o IMC. A PCR-US não se associou aos outros critérios clínico-laboratoriais, mas sua média foi maior no grupo com SM do que no grupo sem SM, sem significância estatística, embora com tendência positiva. Este fato sugere haver relação entre PCR-US elevada e SM, sendo necessárias novas pesquisas para elucidar a questão.

Os dados nos levam a inferir que o excesso de tecido adiposo libere quantidades aumentadas de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina-6), que estimulam a produção hepática de PCR e desencadeiam distúrbios no metabolismo da glicose e dos lípidos, conforme demonstrado em outros estudos<sup>15-17-24</sup>.

O aumento da prevalência da obesidade e suas conseqüências têm se mostrado um desafio a ser enfrentado pelas autoridades de saúde. A profilaxia e a identificação de situações de risco deve ser compromisso de todo profissional que lida com crianças e adolescentes. A uniformização dos critérios para classificação da síndrome metabólica na infância pode ser útil para a identificação dos indivíduos com maior risco. A distribuição da gordura corporal, assim como em adultos, parece estar associada a complicações<sup>6-36</sup>. A medida da circunferência da cintura, exame de fácil realização e de baixo custo, poderá se tornar instrumento útil para avaliação da obesidade central ou visceral quando forem estabelecidos pontos de corte para crianças e adolescentes. Percentis de IMC acima de 97, hipertrigliceridemia, baixas concentrações de HDL colesterol e resistência à insulina (HOMA>2,5) representam parâmetros de maior gravidade da obesidade nesta faixa etária, devendo ser considerados na avaliação de crianças e adolescentes como forma definir intervenções que possam prevenir danos futuros.

### **3.7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

<sup>1</sup> Brown DB. About obesity - Research Chair on Obesity. International Obesity Task Force. Disponível em [www.who.int](http://www.who.int)

<sup>2</sup> Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 2002;288:1723-7.

<sup>3</sup> Pesquisa de Orçamentos familiares- POF 2002-2003. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)

<sup>4</sup> Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee Recommendations. Pediatrics 1998;102:29-40.

<sup>5</sup> Freedman DS, Serdula MK, Khan LK. The adult health consequences of obesity. Nestlé Nutrition Workshop Series- Pediatric Program 2002; 49:63-80.

<sup>6</sup> National Task force on the prevention and treatment of obesity. Overweight, obesity and health risk. Arch Intern Med 2000;160:898-904.

- 
- <sup>7</sup> Field A, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, William H, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic disease arlowduring a 10-year period. *Arch Intern Med.* 2001;161:1581-6.
- <sup>8</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- <sup>9</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). National Institutes of Health Publication no. 02-5215 September 2002.
- <sup>10</sup> Vega, GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001;142:1108-16.
- <sup>11</sup> Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26:575-81.
- <sup>12</sup> Zachary TB. Definitions of the insulin resistance syndrome – The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004;27(3):824-30.
- <sup>13</sup> World Health Organization 2005 Information sheet on obesity and overweight.
- <sup>14</sup> Das UN. Is obesity na inflammatory condition? *Nutrition* 2001;17:953-66.
- <sup>15</sup> Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of Tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weigth loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95:2111-19.
- <sup>16</sup> Mohamed-AliV, Goodrick S, Rawaesh A, Mile JM, Katz DR, Yudkin JS, Coppack SW. Human subcutaneous adipose tissue releases IL-6 but not TNF- $\alpha$  in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:4196-200.
- <sup>17</sup> Greenberg AS, McDaniel ML. Identify the links between obesity, insulin resistance and  $\beta$ -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2002;32 (suppl 3):24-34.
- <sup>18</sup> Yudikn JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive Protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endotelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb VascBiol.* 1999;19:972-8.
- <sup>19</sup> Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-Reactive Protein and Risk of Developing Hypertension. *JAMA* 2003; 22:2945-51.

- 
- <sup>20</sup> Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and update meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
- <sup>21</sup> Pradhan A, Manson JE. MD, Rifai N, Buring J, Ridker P. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
- <sup>22</sup> Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*, 1999;282:2131-5.
- <sup>23</sup> Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballan L, Morris JE, Miller GJ, Strchan DP. – C-reactive concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.
- <sup>24</sup> Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-7.
- <sup>25</sup> McCarthy HD, Jarret KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9y. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:902-7.
- <sup>26</sup> National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/growthcharts>
- <sup>27</sup> Tanner JM. Growth at adolescence. 2ed.Oxford Blachwell Scientific Publications1962
- <sup>28</sup> Leão E, Viana MB, Corrêa EJ, Mota JAC. *Pediatria ambulatorial 4ª.ed Coopmed*, 2005;25-8.
- <sup>29</sup> Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic Syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(3):716-8.
- <sup>30</sup> Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004;27:2438-43.
- <sup>31</sup> Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Morabito F, Vibert G. Prevalence of metabolic syndrome in obese children: na anlisys using children-specific criteria. *Diabetes* 2003;52 (suppl 1):A70.
- <sup>32</sup> Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Shewin RS, Caprio S. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- <sup>33</sup> Gabbay M, Cesarini PR, Dib SA. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(3):201-8.

---

<sup>34</sup> Steinberger J, Stephen R. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation* 2003; 107:1448-53.

<sup>35</sup> Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (Waist/Hip Ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88:1264-9.

<sup>36</sup> Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Gouling A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:490-5.

## **DISCUSSÃO FINAL**

#### **4. DISCUSSÃO FINAL**

A obesidade e suas conseqüências vêm sendo largamente estudadas, tanto nos aspectos epidemiológicos, quanto em relação às variações individuais. Vários dados demonstram que alguns indivíduos obesos têm pior resposta às medidas terapêuticas e pior evolução clínica, apresentando maior incidência de complicações. O desafio do tratamento da obesidade é conseguir instituir medidas que previnam o aparecimento de novos casos, identifiquem indivíduos com maior risco de complicações e tratem as complicações já estabelecidas. O controle da obesidade requer medidas de saúde coletiva, como a promoção da alimentação saudável e de práticas de atividades físicas, e a orientação individualizada do tratamento, através da definição de riscos associados<sup>1</sup>.

Na faixa etária pediátrica é possível instaurar medidas terapêuticas para o tratamento da obesidade e, ao mesmo tempo, prevenir o aparecimento das complicações e a persistência da obesidade até a vida adulta. Sendo assim, a identificação de crianças e adolescentes com maior risco pode ser útil na abordagem da obesidade nesta faixa etária.

A adoção de critérios ou marcadores de risco é prática estabelecida em várias doenças, como nas doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. Na obesidade, algumas situações já estão associadas à maior morbi-mortalidade, como a hipertensão e a dislipidemia. Também a combinação de vários achados no mesmo indivíduo pode piorar o prognóstico, como é o caso da síndrome metabólica. Alguns marcadores, como a PCR, a IL-6 e a leptina têm demonstrado a capacidade de prever o aparecimento de complicações<sup>2</sup>. É importante avaliar se estes critérios ou marcadores têm validade em populações diferentes. Daí a relevância de se realizar pesquisas na população brasileira.

Neste estudo a reação inflamatória, avaliada através da dosagem da PCR-US, foi mais intensa no grupo de crianças e adolescentes com excesso de peso, quando comparado

ao grupo sem excesso de peso. Esta constatação já havia sido feita em população de vários outros países, porém não havia sido verificada em crianças brasileiras<sup>3-4-5</sup>.

Não existe ainda uma definição do ponto de corte da concentração da PCR-US para estabelecimento de risco para complicações da obesidade. Porém, como os valores encontrados na pesquisa foram semelhantes aos estudos internacionais, possivelmente o valor definido em outros trabalhos poderá ser adotado em modelos brasileiros.

Também ainda não há consenso mundial na definição de síndrome metabólica. Vários artigos vêm sendo publicados ressaltando a necessidade da uniformização dos critérios, tanto em adultos quanto em crianças. A adoção de critérios de definição será importante para a realização de estudos de prevalência e comparação entre populações diferentes. Também do ponto de vista clínico, alguns centros de tratamento de obesidade já vem direcionando sua abordagem de acordo com a presença ou não de síndrome metabólica.

A prevalência de síndrome metabólica entre as crianças deste estudo (38%) é preocupante, especialmente naqueles com obesidade grave (escore Z do IMC >2,5), que atingiu 73% dos indivíduos. Possivelmente estes percentuais não refletem a população como um todo, pois geralmente são encaminhados para hospital escola casos de difícil tratamento. Como os portadores de síndrome metabólica têm pior resposta terapêutica, estes pacientes são encaminhados para centros de referência de tratamento de obesidade.

Ainda existe um amplo campo de pesquisa relacionado à obesidade. A fisiopatologia das complicações ainda não está bem descrita, o papel de vários mediadores não está estabelecido, a influência da genética no desenvolvimento da doença pode ser de crucial importância para a abordagem terapêutica.

Interesse especial existe em relação ao papel da insulina. Inicialmente considerado um hormônio apenas com função no controle da glicemia, hoje tido como importante em vários outros processos. São instigantes o seu papel na obesidade e suas complicações. A

insulina parece ter ação no endotélio vascular, no controle da pressão arterial e no metabolismo dos lipídeos<sup>6</sup>.

O estudo da fisiopatologia da obesidade e de suas complicações em busca dos mecanismos envolvidos no desencadeamento e na manutenção da doença e no desenvolvimento de complicações contribuirá para a adoção de práticas terapêuticas mais eficientes e individualizadas, diminuindo assim a sua morbi-mortalidade.

---

<sup>1</sup> Obesity in Europe. The case for action. September 2002. Disponível em [www.iotf.org](http://www.iotf.org)

<sup>2</sup> Whitlock EP, Williams SB, Gold R, Smith PR, Shipman AS. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2005;116:124-44.

<sup>3</sup> Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballan L, Morris JE, Miller GJ, Strchan DP. – C-reactive concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000;149:139-50.

<sup>4</sup> Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediatrics* 2001;107:13-26.

<sup>5</sup> Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The Journal of Pediatrics* 2001;138(4): 486-92.

<sup>6</sup> Steinberger J, Stephen R. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation* 2003; 107:1448-53.