

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE CITOCINAS E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES OBESOS EM TRATAMENTO
CLÍNICO**

TESE DE DOUTORADO

FERNANDA MIRAGLIA

Porto Alegre, Brasil

2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE CITOCINAS E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES OBESOS EM TRATAMENTO
CLÍNICO**

FERNANDA MIRAGLIA

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Elza Daniel de Mello

Porto Alegre, Brasil

2012.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM :

21 DE DEZEMBRO DE 2012

E, FOI AVALIADA PELA BANCA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida

Universidade de Ribeirão Preto

Profa. Dra. Patrícia Martins Moura Barrios

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Clécio Homrich da Silva

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Miraglia, Fernanda

AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE CITOCINAS E MARCADORES
INFLAMATÓRIOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS EM
TRATAMENTO CLÍNICO / Fernanda Miraglia. -- 2012.
129 f.

Orientadora: Elza Daniel de Mello.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. obesidade infanto juvenil. 2. adipocinas. 3.
proteína C reativa ultrasensível. 4. inflamação. I.
Mello, Elza Daniel de, orient. II. Título.

*Dedico esta tese à minha filha Antônia, que ainda não chegou, mas que me inspirou
diariamente na conclusão desta etapa.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Elza Daniel de Mello que desde o tempo de graduação eu já admirava e me espelhava pela profissional brilhante e pessoa humana que é. Obrigada pela confiança, paciência, incentivo, disponibilidade e ética. Nossa convivência e seus ensinamentos contribuíram muito para meu crescimento profissional e pessoal.

À Profa. Mariur Gomes Beghetto por todas as contribuições metodológicas, estatísticas e críticas construtivas. O teu senso de humor e franqueza me tranquilizaram em muitos momentos.

À Nuta. Ms. Carla Rosane de Moraes Silveira pela contribuição e dedicação na coleta de dados. E por ter me apresentado à nutrição pediátrica nos tempos de graduação. Muitas escolhas profissionais de hoje são reflexo daquele tempo.

À minha “pupila”, acadêmica de nutrição Josiane Garcia, pela dedicação, disponibilidade e ajuda na coleta de dados.

À bióloga Fernanda dos Santos de Oliveira pela competência na análise das adipocinas.

À colegas do grupo de pesquisa, Claudia Hallal Gazzal, Rita de Cássia Valadão, Gabriela Koglin pela troca de conhecimentos e incentivo mútuo.

Aos coletadores do Laboratório de Análises Clínicas pela parceria na coleta do sangue;

Aos colegas da UAMP, especialmente ao técnico de laboratório Jéferson, por todo o auxílio e contribuição no processamento do sangue;

Ao meu pai Rômulo, por me ensinar a ser perseverante frente às dificuldades; a minha mãe Bruni, e a minha irmã Patrícia pelo incentivo e apoio irrestrito;

E finalmente, ao Paulo meu marido, um agradecimento especial, pela compreensão, incentivo, paciência e apoio. E por ser meu companheiro de todas as horas.

NOTA EXPLICATIVA

A presente tese foi organizada no formato proposto pelo Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentado na forma de revisão de literatura, que gerou um artigo já publicado pela Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (**Anexo A**), e dois manuscritos sobre o tema da Tese:

- 1) Artigo original intitulado: ***C-reactive protein concentration in obese children followed in a pediatric/adolescent obesity clinic: changes over 12 months*** referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito e que objetivou demonstrar a evolução da PCRus, ao longo de 12 meses, em crianças obesas acompanhadas num ambulatório de Obesidade Infanto juvenil (AmO) e associá-lo aos componentes de SM. Este trabalho foi submetido para periódico: *Biomarkers* conforme as normas do periódico.
- 2) Artigo original intitulado: ***Adipocinas pró inflamatórias em crianças obesas: comportamento após um ano de acompanhamento no ambulatório de obesidade infanto-juvenil***, referente ao trabalho de pesquisa propriamente dito e que teve como objetivo demonstrar a evolução de adipocinas, ao longo de 12 meses, em crianças obesas acompanhadas num ambulatório de referência para o tratamento de obesidade infanto juvenil e sua associação com a obesidade central e global; perfil lipídico, insulina sérica e *homeostasis model assessment (HOMA)*, e foi submetido para periódico Arquivos Brasileiros de Cardiologia, conforme as normas do periódico.

RESUMO

Introdução: A obesidade infanto juvenil é considerada um grave problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento associando-se a fatores de risco cardiovascular incluindo deposição de gordura abdominal, resistência à insulina (RI), dislipidemia e hipertensão. O tecido adiposo não é mais considerado apenas como um regulador de temperatura corporal ou um protetor mecânico, mas um órgão endócrino que libera adipocinas de ação pró- inflamatória, formando um elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares e a inflamação é um estado conseqüente à obesidade. O objetivo deste trabalho foi demonstrar a evolução de adipocinas e do PCRus, ao longo de 12 meses, em crianças obesas usuárias do AmO. **Metodologia:** Foram acompanhadas crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade ao longo de 12 meses, avaliados quanto à antropometria, pressão arterial, circunferência de cintura, perfil lipídico, glicemia e insulina jejum, IL6, TNF- α , adiponectina e PCRus em 2 momentos: inclusão e após 12 meses de acompanhamento no AmO. **Resultados:** Foram avaliadas 27 crianças e adolescentes com mediana de idade de 10,3 anos. Os valores médios do escore-z do IMC baixaram no período ($p < 0,01$), o HDL-c aumentou seus níveis neste período ($p = 0,025$). As medianas das adipocinas não variaram ao longo de 12 meses: IL-6 ($p = 0,470$), TNF- α ($p = 0,753$) e adiponectina ($p = 0,943$). 45% da amostra aumentaram seus valores de adiponectina, sendo maior este aumento no sexo feminino. O PCRus baixou ao longo do período (inclusão: 1,67mg/L(IQ:0,53-3,99mg/L); 12 meses: 0,97mg/L(IQ:0,18-2,03mg/L), porém sem diferença estatisticamente significativa $p = 0,083$.

Conclusão: As crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade, após um ano de seguimento, não melhoraram seu perfil de adipocinas, mas baixaram seus valores de mediana de PCRus, embora sem diferença estatisticamente significativa.

Palavras-chave: obesidade, tecido adiposo, adipocinas

ABSTRACT

Introduction: Obesity in children and adolescents is considered a serious public health problem in developed and developing countries and is associated with cardiovascular risk factors including abdominal fat deposition, insulin resistance (IR), dyslipidemia, and hypertension. Adipose tissue is no longer considered only as a regulator of body temperature or shield mechanic, but an endocrine organ that releases pro-inflammatory adipokines action, forming a link between adiposity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases and inflammation is a consequence of the obesity. The objective of this study was to demonstrate the evolution of adipokines and hsCRP over 12 months in obese children users of the AmO (Clinic for Obese Children and Adolescents). **Methods:** Children and adolescents in clinical treatment for obesity were followed for over 12 months and assessed for anthropometry, blood pressure, waist circumference, lipid profile, fasting glucose and insulin, IL6, TNF-alpha, adiponectin, and hsCRP at 2 different times: at inclusion and after a 12-month follow-up in the AmO. **Results:** A total of 27 children and adolescents with a median age of 10.3 years old were evaluated. Mean values of BMI z-scores decreased in the period ($p < 0.01$) and HDL-C levels increased during this period ($p = 0.025$). The median adipokines did not change over 12 months: IL-6 ($p = 0.470$), TNF- α ($p = 0.753$), and adiponectin ($p = 0.943$). 45% of the sample had their adiponectin values increased, being this increase higher in females. The hsCRP lowered over the period (inclusion: 1.67 mg/L (IQ:0.53-3.99m/L) and 12 months: 0.97 mg/L (IQ:0.18-2.03mg/L) but not statistically significant $p = 0.083$. **Conclusion:** After a one year follow-up period, children and adolescents in clinical treatment for obesity did not improve their adipokine profile, but lowered their median hsCRP values although there was no statistically significant difference.

Keywords: Obesity, adipose tissue, adipokines.

LISTA DE FIGURAS

TESE

- Figura 1** - Principais adipocinas e suas categorias funcionais.....26
- Figura 2** - Posicionamento da fita métrica para medir a circunferência da cintura..... 37
- Figura 3** - Aferição das pregas cutâneas. Posicionamento do plicômetro para aferição da prega cutânea triçiptal e da prega cutânea subescapular, respectivamente.37
- Figura 4** - Aparelho Biodynamics, 310. Posicionamento dos eletrodos no paciente no momento da bioimpedância.....41

ARTIGO 1

- Figura 1** - Percentual de valores de PCRus na amostra, correspondentes a alto, moderado e baixo na inclusão, 6 meses e 12 meses.....57
- Figura 2** - Variação do PCRus ao longo dos 12 meses com dislipidemia na inclusão.....63
- Figura 3** - Variação do PCRus ao longo dos 12 meses com HDL baixo inclusão.....64

ARTIGO 2

- Figura 1** - Variação do TNF-alfa e do IMC em crianças e adolescentes obesos em tratamento clínico, ao longo de 12 meses de acompanhamento.....80

LISTA DE QUADROS

TESE

- Quadro 1** - Principais adipocinas e o PCR-us e suas características no excesso de peso.27
- Quadro 2** - Valores em cm de Circunferência Abdominal em Crianças e Adolescentes correspondentes aos percentil 90.....30
- Quadro 3** - Valores de Perfil lipídico de crianças (acima de 2 anos) e adolescentes.....39

ARTIGO 1

- Quadro 1** - Valores de Perfil lipídico de crianças (acima de 2 anos) e adolescentes.....54

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Comparação pré e pós 12 meses dos biomarcadores do processo aterosclerótico e das variáveis antropométricas.....58

Tabela 2 - Comparação pré e pós 12 meses dos níveis pressóricos e exames sanguíneos de variáveis relacionadas à dislipidemia e síndrome metabólica, descritos em média ($\pm dp$) ou mediana (IQ) conforme a distribuição da amostra.....59

Tabela 3 - Avaliação da variação (Δ) do PCRus (mg/L) em 12 meses conforme variáveis em estudo.....60

ARTIGO 2

Tabela 1 - Comparação pré e pós 12 meses de acompanhamento, de adipocinas, variáveis laboratoriais e antropométricas, através de resultados descritos em média ($\pm dp$) ou mediana (IQ), dependendo do tipo de distribuição da variável.....78

Tabela 2 - Avaliação da variação (Δ) da IL-6 e TNF- α em 12 meses e sua correlação com variáveis correspondentes a composição corporal, apresentadas em mediana (IQ).....79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AmO – Ambulatório de Obesidade Infanto Juvenil.

BIA – Bioimpedância.

CA – Circunferência abdominal.

Ca – Califórnia.

CCL2 – *Chemokine ligand 2*.

CETP– Proteína de transferência de colesterol éster.

DCV – Doença cardiovascular.

ELISA – Enzime linked immunosorbent assay.

FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa.

HDL – Lipoproteína de alta densidade.

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

HOMA – *Homeostasis model assessment*.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

IDF – Federação Internacional de Diabetes.

IL-1 – Interleucina 1.

IL-6 – Interleucina 6.

IMC – Índice de massa corporal.

LDL– Lipoproteína de baixa densidade.

MN – Mineápolis

OMS – Organização Mundial de Saúde.

POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares.

PAI 1 – Inibidor da ativação de plasminogênio .

PCRus – Proteína C reativa ultrasensível.

RI – Resistência à insulina.

SISVAN – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional.

SM – Síndrome metabólica

TAB- tecido adiposo branco.

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TG – Triglicerídeos.

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa.

TAM – Tecido adiposo marrom.

USA – United States of America.

VASPIN – *Visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor* .

VEGF– Fator de crescimento endotelial vascular.

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO	21
2.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ADIPOCINAS NA OBESIDADE.....	22
2.2.1 Leptina	22
2.2.2 Adiponectina	23
2.2.3 TNF- α	24
2.2.4 IL-6.....	24
2.2.5 PCR-us.....	25
2.2.6 Ferritina.....	26
2.3 INFLAMAÇÃO, OBESIDADE E COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA	28
2.4 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA OBESIDADE	30
3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	31
4 OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GERAL.....	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
5 METODOLOGIA	33
5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	33
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA	33
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	34
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	34
5.5 CÁLCULO DE AMOSTRA	34
5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
5.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO	35
5.7.1 Peso, estatura e índice de massa corporal	36
5.7.2 Circunferência abdominal e pregas cutâneas tricipital e subescapular	36
5.7.3 Pressão arterial	38
5.7.4 Exames laboratoriais.....	38

5.7.5 Análise de impedância bioelétrica	40
5.7.6 Rotina Ambulatório	41
5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
REFERÊNCIAS	43
ARTIGO 1 - PCRUS EM CRIANÇAS OBESAS ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTO JUVENIL: EVOLUÇÃO AO LONGO DE 12 MESES	48
ARTIGO 2 - ADIPOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS EM CRIANÇAS OBESAS: COMPORTAMENTO APÓS UM ANO DE ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTO JUVENIL	70
6 CONCLUSÕES	85
APÊNDICES	89
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	89
APÊNDICE B - FICHA DE ACOMPANHAMENTO ANTROPOMÉTRICO E DE EXAMES LABORATORIAIS	90
ANEXOS	92
ANEXO A - ARTIGO DE REVISÃO: COMO AVALIAR O PROCESSO INFLAMATÓRIO EM CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO?	92
ANEXO B - FICHA DE ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL	109
ANEXO C - ARTIGO 1 NA VERSÃO INGLÊS	110

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define obesidade como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal que representa risco para a saúde. A obesidade é um fenômeno mundial com o aumento da prevalência, especialmente em áreas urbanas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995) e na população infantil (LIVINGSTONE, 2001; CATTANEO et al., 2010; DEPARTMENT OF HEALTH, 2011). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), através da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, uma em cada três crianças de 5 a 9 anos está acima do peso recomendado pela OMS. Nos adolescentes do sexo masculino, nas últimas décadas, houve aumento da prevalência de excesso de peso de 3,7% (1973/1974) para 21,7% (2008/09). Já no sexo feminino o aumento foi de 7,6% para 19,4% neste mesmo período. Entre os adultos da região Sul, a prevalência de excesso de peso foi de 56,8% nos homens e 51,6% nas mulheres (BRASIL, 2010).

O tecido adiposo não é mais considerado apenas como um regulador de temperatura corporal ou um protetor mecânico, mas sim um órgão endócrino, especialmente o Tecido Adiposo Branco (TAB) (GNACINSKA et al., 2009). O TAB é altamente ativo, liberando adipocinas de ação pró-inflamatória, considerados um elo entre adiposidade, síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

As crianças e adolescentes obesos são considerados um grupo de risco para o desenvolvimento de SM, pois a obesidade parece ser um precursor da resistência à insulina (RI). Embora não exista consenso para determinação da SM no grupo infanto juvenil, sabe-se que ela tem início na infância quando associado ao excesso de peso, havendo necessidade de tratamento precoce (GUIMARÃES et al., 2007; DE ONIS et al., 2010).

A literatura ainda dispõe de limitadas informações acerca da relação do processo inflamatório oriundo da obesidade na população infanto juvenil. Em adultos, esta associação parece já estar estabelecida, onde tempo de exposição ao excesso de peso contribuem para este processo.

O objetivo primário deste trabalho foi avaliar ao longo de 12 meses, a evolução dos níveis séricos da proteína C reativa ultrasensível (PCRus), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e adiponectina em crianças e adolescentes obesos, atendidos no ambulatório de obesidade infanto juvenil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO

O tecido adiposo é o principal órgão de reserva energética, e basicamente, nos mamíferos, se divide entre TAB e Tecido Adiposo Marrom (TAM). O TAM é mais vascularizado e apresenta principalmente a função termogênica, estando basicamente presente em fetos e recém nascidos (FONSECA-ALANIZ et al., 2007). O TAB têm funções mais abrangentes, como: protetora, isolante térmico, produtor de energia e a função endócrina (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

O TAB é um órgão metabolicamente ativo que secreta, através de seus adipócitos, substâncias bioativas como proteínas e peptídeos de ação local ou sistêmica chamadas de adipocinas (LEITE et al., 2009; FRANCO, 2010). Cada adipócito secreta pequenas quantidades destas substâncias, mas por ser um dos maiores órgãos do corpo humano, sua produção gera um grande impacto nas funções corporais. Estas adipocinas têm ação pró-inflamatória e correlação positiva com o grau de obesidade e o tipo de distribuição de gordura corporal (FRANCO, 2010).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina- 6 (IL-6) e Fator Inibidor do Plasminogênio (PAI-1) são exemplos de substâncias liberadas pelo tecido adiposo (DAS, 2001) que contribuem para a RI, especialmente pelo depósito de gordura abdominal. A gordura visceral representa um papel importante na gênese das doenças cardiovasculares, pois as citocinas inflamatórias são liberados no organismo via veia porta, chegando ao fígado rapidamente, acelerando o processo inflamatório (FRANCO, 2010).

2.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ADIPOCINAS NA OBESIDADE

Os termos adipocitocinas e adipocinas são usados e por vezes se confundem na literatura. Ambas, são proteínas ou peptídeos secretados pelo tecido adiposo. As adipocitocinas, como o TNF- α e a IL-6, atuam como citocinas, respondendo com aumento na sua secreção ao excesso de peso. Nem todas adipocitocinas têm esta função, elas são altamente diversificadas em termos de estrutura e funcionalidade, atuando como citocinas clássicas, fatores de crescimento e proteínas sistêmicas complementares, além de proteínas envolvidas na regulação de pressão arterial, homeostase vascular, angiogênese e metabolismo de lipídeos e glicídeos (PRADO et al., 2009). Desta forma, o termo que parece ser mais adequado como referência é adipocina, pois engloba todas as proteínas e peptídeos secretados pelos adipócitos, independente de sua função (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; WAJCHENBERG et al., 2009).

A leptina e adiponectina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo TAB (WEISBERG et al., 2003), atuando no metabolismo dos lipídeos e carboidratos e regulando os processos metabólicos. As outras adipocinas são TNF- α , IL-6, e interleucina- 1 (IL-1), *chemokine ligand 2* (CCL2) e *visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor* (vaspin) (LEITE et al., 2009).

2.2.1 Leptina

A leptina é um hormônio polipeptídeo com 167 aminoácidos do tecido adiposo que age em *feedback*, regulando o apetite e o tamanho dos adipócitos através de mecanismos hipotalâmicos, controlando a ingestão alimentar e a taxa metabólica basal (CAMPOS et al.,

2007). Os altos níveis de leptina inibem o apetite, a menos que exista uma resistência a ela. A proporção de leptina livre e ligada é dependente do índice de massa corporal (IMC), da quantidade de gordura corporal e dos níveis iniciais de leptina. Os indivíduos obesos apresentariam uma redução no número de receptores de leptina, desencadeando uma resistência à sua ação periférica, e explicando o aumento de peso. Os fatores ambientais, como ingestão alimentar e atividade física, também parecem estar envolvidos na sensibilidade da leptina (PRADO et al., 2009).

2.2.2 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína secretada exclusivamente pelo tecido adiposo e diminui à medida que o tecido adiposo aumenta, apresentando efeito anti aterogênico, inibindo a adesão de monócitos ao endotélio vascular. Evidências disponíveis sugerem que os indivíduos que apresentam concentrações circulantes aumentadas desta proteína estão menos sujeitos à diabetes tipo 2, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas (PRADO et al., 2009). São efeitos vasculares da adiponectina: 1) função antiateroesclerótico; 2) redução da expressão do TNF- α e diminuição desta adipocina sobre a resposta inflamatória do endotélio; 3) inibição dos efeitos das lipoproteínas de baixa densidade oxidadas; e 4) inibição de migração e proliferação de células endoteliais. Modificações dietéticas, visando diminuir a RI, aumentam a expressão gênica da adiponectina, bem como seu conteúdo circulante (SPRANGER et al., 2003).

Segundo Prado et al. (2009), diversos estudos têm investigado a associação entre adiponectina e marcadores inflamatórios em diferentes populações. A resposta anti-

inflamatória da adiponectina parece ser mediada por outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, o TNF- α e a proteína C reativa.

2.2.3 TNF- α

O TNF- α é uma citocina com ação autócrina, parácrina e endócrina produzida pelo tecido adiposo, relacionado a processos metabólicos e processos crônicos de inflamação, podendo inibir a proliferação de células tumorais e promover a apoptose celular (COPPACK, 2001; LEE et al., 2003). Ela age nos adipócitos, regulando o acúmulo de gordura corporal, pela inibição da lipogênese e aumento da lipólise (MONTAGUE et al., 1998; RUAN e LODISH, 2003).

Evidências científicas têm demonstrado correlação positiva entre TNF- α e os componentes da SM, visto que ele induz à diminuição significativa dos transportadores de glicose e à hipertrigliceridemia, por estímulo à síntese de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), danificando a estrutura dos receptores de insulina (GUIMARÃES et al., 2007). Há ainda evidências de que o aumento da expressão gênica da TNF- α , bem como sua elevada concentração plasmática, pode alterar a liberação de outras adipocinas, como adiponectina, contribuindo para a indução da obesidade (RUAN et al., 2002).

2.2.4 IL-6

A IL-6 é um citocina pró- inflamatória secretada além, do tecido adiposo, por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos, que atua no desenvolvimento

da hiperinsulinemia na SM. Ela ainda pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica pelo seu efeito parácrino, autócrino e endócrino (REXRODE et al., 2003).

A IL-6 tem sua concentração proporcional à quantidade de tecido adiposo e sua localização principal é na região abdominal (GUIMARÃES et al., 2007), e o tecido adiposo visceral produz cerca de três vezes mais de IL-6 do que o subcutâneo (DANESH et al., 2000). O conteúdo plasmático de IL-6 apresenta correlação positiva com o aumento da superfície corporal, e inversa à sensibilidade à insulina. Esta proteína é capaz de reduzir a lipase lipoprotéica, estimular a síntese hepática de triacilglicerol, contribuindo para o aumento dos ácidos graxos livres e a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral (GUIMARÃES et al., 2007).

2.2.5 PCR-us

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta às citocinas inflamatórias, especialmente o TNF- α , a IL-6 e a IL-1 (FRANCISCO et al., 2006). Ela é considerada um biomarcador do processo aterosclerótico, e também esta envolvida na patogênese da aterosclerose (ABDELLAOUI e AL-KHAFFAF, 2007).

Estudos epidemiológicos recentes têm documentado que discretas elevações nas concentrações de PCR-us, mesmo dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes (TAYLOR et al., 2000; RIBEIRO et al., 2005). Nos últimos 12 anos, alguns estudos vêm relacionando obesidade e PCR-us, principalmente em adultos. Questiona-se se a elevação de PCR-us é consequência ou esta diretamente envolvida na fisiopatologia de doenças crônicas. Na infância, como a prevalência de doenças crônicas é

menor, a associação entre este marcador inflamatório e obesidade ainda é pouco conhecido (LEITE et al., 2009).

2.2.6 Ferritina

Recentemente, um pequeno número de estudos tem demonstrado o aumento dos níveis séricos de ferritina como resposta à inflamação, na presença de excesso de peso (YANOFF et al., 2007), confirmando que a absorção de ferro é prejudicada pelo aumento da adiposidade e pelo processo inflamatório. Podendo desta forma, a ferritina ser considerada uma medida imperfeita, que ao mesmo tempo reflete as reservas de ferro, e está aumentada em estados inflamatórios como na obesidade e na SM (BEKRI et al., 2006).

A **Figura-1** apresenta as principais adipocinas e suas categorias funcionais.

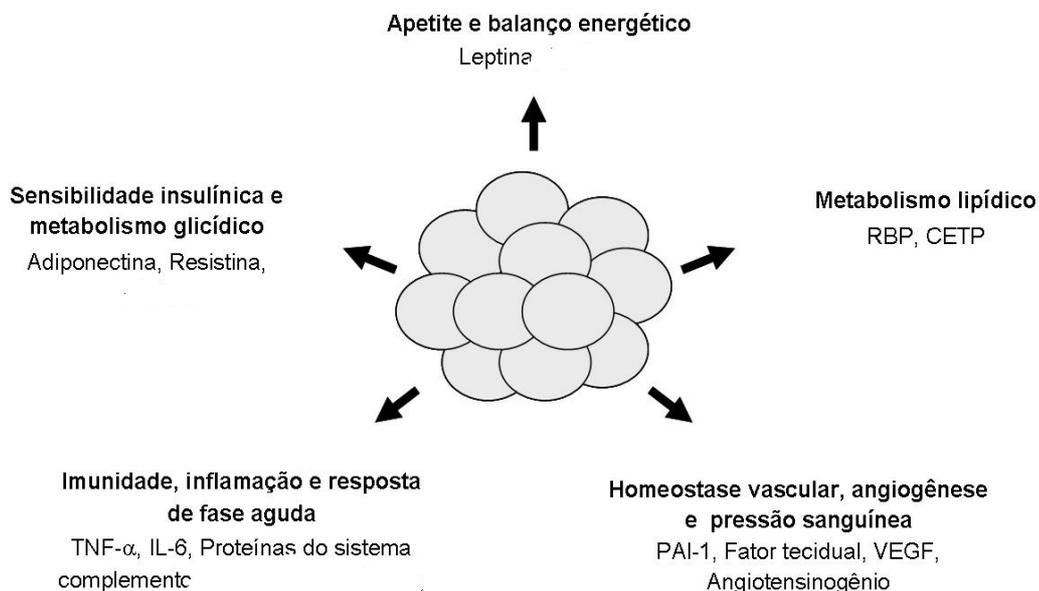


Figura 1 - Principais adipocinas e suas categorias funcionais.

Legenda: TNF- α : Fator de Necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6; CETP: Proteína de transferência de colesterol éster; PAI-1: Inibidor da ativação de plasminogênio; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Modificado de LEITE et al., 2009.

O **Quadro 1** apresenta as principais adipocinas, e o PCR-us e apresenta suas características na presença de excesso de peso.

Nomes	Principais ações	Autores
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> • Regula tamanho dos adipócitos; • Controla a ingestão alimentar; • Controla a taxa de metabolismo basal. 	LEITE et al., 2009 CAMPOS et al., 2007
Adiponectina	<ul style="list-style-type: none"> • Inversamente proporcional ao tecido adiposo; • Possui efeito antiinflamatório e antiesclerótico. 	PRADO et al., 2009 SPRANGER et al., 2003
TNF- α	<ul style="list-style-type: none"> • Regula o acúmulo de gordura corporal; • Diminui os transportadores de glicose; • Aumenta os triglicerídeos; • Danifica a estrutura dos receptores de insulina. 	MONTAGUE et al., 1998 RUAN et al., 2002 RUAN e LODISH, 2003 GUIMARÃES et al., 2007
Inteleucina-6	<ul style="list-style-type: none"> • Principal concentração na gordura visceral; • Contribui para desenvolvimento lesão aterosclerótica; • Atua no desenvolvimento da hiperinsulinemia. 	GUIMARÃES et al., 2007 REXRODE et al., 2003
PCR-us	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvido na aterosclerose; • Associado ao aparecimento de doença; cardiovascular e diabetes mellitus. 	RIBEIRO et al., 2005 TAYLOR et al., 2000

Quadro 1 - Principais adipocinas e o PCR-us e suas características no excesso de peso.

2.3 INFLAMAÇÃO, OBESIDADE E COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

A inflamação é um estado consequente à obesidade, embora alguns autores (DAS, 2001; PRADO et al., 2009) defendam que a obesidade seja resultado da doença inflamatória. Evidências sugerem que o processo inflamatório pode ser consequência de distúrbios provenientes da obesidade, como RI, hiperlipidemia ou SM. Ao certo, sabe-se que a obesidade e a inflamação estão associadas e uma contribui para o agravamento da outra (WEISBERG et al., 2003).

O excesso de peso na infância é considerado um fator de risco para SM e diabetes tipo 2 tanto na adolescência quanto na idade adulta (ABRANTES et al., 2002), em especial pela hiperinsulinemia e intolerância à glicose. Evidências disponíveis indicam, de modo ainda não totalmente claro, que a presença de gordura visceral interfere negativamente no metabolismo e na hemodinâmica, representando um elo entre as diversas facetas da SM (DE OLIVEIRA 2000).

Apesar de ainda não haver consenso no diagnóstico de SM na população infanto juvenil, diversos estudos apontam seu surgimento na infância, especialmente, na presença de excesso de peso (CRUZ e GORAN, 2004). Atualmente, para diagnóstico da SM o indivíduo deve apresentar três ou mais dos critérios: obesidade abdominal \geq percentil 90(19), glicemia de jejum \geq 110mg/dL, triglicérides (TG) \geq 100mg/dL, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) $<$ 40mg/dL e pressão arterial \geq percentil 90 ajustados para idade, sexo e percentil de altura (KUCZMARSKI et al., 2002).

Desde 2004, muitas entidades vêm trabalhando de forma a padronizar e simplificar os critérios diagnósticos desta enfermidade na infância e adolescência, buscando critérios menos sofisticados e que venham a atender diferentes centros. Desta forma, a medida da circunferência abdominal (CA) foi adotada como método mais prático e econômico para

avaliação dos fatores de risco de desenvolvimento da SM, especialmente pela correlação com a hiperinsulinemia. Embora haja variação de acordo com a etnia e a precisão do avaliador, a CA é considerada o melhor parâmetro clínico para determinar o grau de gordura abdominal (DAMIANI et al., 2011), e crianças com valores de CA acima do P90 (**Quadro 2**) apresentariam maior predisposição ao desenvolvimento de inúmeros fatores de risco para a SM (MAFFEIS et al., 2001).

Na puberdade, em consequência da modificação nas taxas de estrogênio e testosterona, ocorre uma redistribuição na gordura corporal de forma diferente entre os sexos. No sexo masculino, a gordura das extremidades concentra-se no tronco e no sexo feminino ocorre o inverso (OLIVEIRA et al., 2004). Entretanto, alguns pesquisadores afirmam que, na população infantojuvenil com excesso de peso, a gordura concentra-se na região abdominal, independente do sexo (MORENO et al., 1998).

A hiperinsulinemia é um fator relevante no desenvolvimento de componentes para a SM como a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica e a hiperuricemia. A RI também contribui para alterações no metabolismo dos lipídeos, especialmente por alterar as enzimas que fazem parte deste contexto, como aumento do VLDL-c, diminuição do HDL-c e mudança na densidade e tamanho do LDL-c, tornado-as mais ricas em apolipoproteína B (DESPRÉS et al., 2001).

A disfunção endotelial pode ser uma consequência da RI e inflamação e ocorre por um desequilíbrio da homeostase vascular, tornando-se parte da patogênese e do curso clínico das doenças cardiovasculares, e ao risco futuro de eventos cardiovasculares (ESPOSITO et al., 2002; STEINBERGER e DANIELS, 2003).

Etnia	Branco		Negro	
	Meninas	Meninos	Meninas	Meninos
5	59	57	56	56
6	61	60	60	59
7	61	64	61	67
8	75	73	67	65
9	77	73	74	78
10	88	75	79	79
11	90	83	79	87
12	89	83	87	84
13	95	94	87	81
14	99	96	85	92
15	99	88	81	85
16	97	93	91	90
17	90	86	101	105

Quadro 2 - Valores em cm de Circunferência Abdominal em Crianças e Adolescentes correspondentes aos percentil 90.

Fonte: FREEDMAN et al., 1999.

2.4 IMPLICAÇÕES PRÁTICAS DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA OBESIDADE

A obesidade configura como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, acarretando modificações metabólicas, como a RI e alterações endoteliais, por meio de efeitos pró-inflamatórios das adipocinas (KREBS e JACOBSON, 2003; GOMES et al., 2010).

O tecido adiposo em excesso promove o aumento das adipocinas circulantes que desencadeiam uma série de alterações corporais, como o controle da ingestão alimentar e o balanço energético, a imunidade, a sensibilidade à insulina, os níveis de pressão arterial, o metabolismo lipídico, a angiogênese. Estas alterações estão fortemente relacionadas ao surgimento de eventos cardiovasculares (PRADO et al., 2009).

Avaliar as adipocinas necessita de padrões de referência para esta população que nem sempre estão disponíveis, sendo apenas, os valores de PCRus, os padronizados. Além disto, devemos considerar que poucos centros fora do âmbito da pesquisa estão preparados para realizar as análises destes marcadores de inflamação, sendo seu custo também elevado (BASTOS et al., 2009; PRADO et al., 2009).

Alguns medicamentos como as estatinas, o ácido acetilsalicílico e os inibidores de conversão de angiotensina também estão sendo testados com bons resultados na diminuição da secreção das adipocinas (LAU et al., 2002). O conhecimento que a obesidade e o excesso de gordura visceral acarretam em aumento das adipocinas pró-inflamatórias, poderiam indicar a necessidade de tratamento mais agressivo, visando prevenir eventos cardiovasculares (GOMES et al., 2010).

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A obesidade é uma doença sistêmica, crônica e altamente prevalente em todo o mundo, configurando atualmente, como um dos principais problemas de saúde pública, pois, relaciona-se ao desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV). A gênese do processo inflamatório consequentes à obesidade ainda são pouco conhecidos na população infanto juvenil, tornando-se necessária a investigação do comportamento de adipocinas e marcadores inflamatórios precocemente. Além disso, o tratamento da obesidade infanto juvenil é longo e requer manejo clínico multidisciplinar, apresentando altos índices de abandono.

Ainda assim, poucas ações para prevenção e tratamento desta doença têm sido adotadas fora do âmbito de centros especializados, limitando a abrangência das ações e o acesso da população. Conhecer precocemente os marcadores inflamatórios que possam

determinar uma terapêutica precoce e intensa bem como, avaliar quanto à abordagem centrada na mudança de estilo de vida, praticada no Ambulatório de Referência em Obesidade Infantil (AmO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é uma estratégia terapêutica capaz de controlar estes eventos inflamatórios parece ser desafiador.

Torna-se necessário, portanto, desenvolver um estudo com metodologia prospectiva e padronizada que possa avaliar os níveis dos marcadores inflamatórios ao longo do tratamento clínico para controle da obesidade.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar ao longo de 12 meses, a evolução dos níveis séricos da proteína C reativa ultrasensível (PCRus), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e adiponectina em crianças e adolescentes obesos, atendidos no ambulatório de obesidade infantil do HCPA.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar a associação entre PCRus e indicadores da síndrome metabólica (dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina);

- Analisar a associação entre IL-6 e TNF- α com obesidade global (índice de massa corporal /IMC, pregas cutâneas e percentual de gordura corporal medida por bioimpedância) e central (circunferências abdominal, de cintura e de quadril);
- Analisar a associação entre TNF- α com os valores dos triglicérides e de insulina sérica;
- Analisar a associação entre adiponectina com obesidade central, valores de *homeostasis model assessment (HOMA)* e perfil lipídico.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Estudo de coorte.

5.2 AMOSTRA

No período de julho de 2010 a julho de 2011 foram acompanhadas crianças e adolescentes obesos (score-Z do IMC $> +2$) da região metropolitana de Porto Alegre, recrutados a partir de novos pacientes encaminhados ao Ambulatório de Obesidade Infantil (AmO) do HCPA por outras especialidades do HCPA e pela rede de atendimento primária de saúde. O AmO é um ambulatório com equipe composta por médicos nutrólogos pediatras (preceptores), nutricionistas e acadêmicos da área da saúde que atende crianças e adolescentes

até 18 anos de idade e preconiza mudanças de hábitos de vida, através de consultas mensais, ou mais frequentes caso haja necessidade.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Crianças e adolescentes obesos;
- Idades entre 6 a 18 anos;
- Assinatura pelo responsável legal do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Novos pacientes encaminhados ao AmO

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Portadores de outras doenças como genéticas, doenças neoplásicas, bem como, doenças mentais ou psiquiátricas que pudessem interferir na compreensão ou participação;
- Pacientes utilizando medicações de uso contínuo.

5.5 CÁLCULO DE AMOSTRA

Baseando-se no estudo de Bagalopal et al. (2005) que verificaram valores basais de PCRus de $3,11 \pm 0,72$ e de IL6 = $3,96 \pm 0,31$ em adolescentes com obesidade e obtiveram uma

diferença média de 30% no valor de PCRus e de 25% no valor médio da IL6 após 3 meses de uma intervenção para mudanças de hábitos, e considerando-se um nível de significância de 5%, um poder de 90%, estimou-se uma amostra de 2 pares de observação para se demonstrar diferenças no PCRus e de observação e 5 pares para demonstrar diferenças na IL6. Contando-se em obter diferenças menores, descritas pelos autores entre 20 e 60% para PCR e entre 11 e 55% para IL6 pelos mesmos autores, estimou-se a necessidade da inclusão de 16 pacientes. Por tratar-se de estudo de seguimento de pacientes e conhecendo a taxa de desistência em 12 meses de seguimento do ambulatório de obesidade infantil do HCPA (50%), a amostra foi acrescida para possíveis perdas, totalizando 30 participantes.

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (protocolo nº10-0231) e todos os pais e/ou responsáveis legais consentiram a participação através da assinatura do TCLE (**Apêndice A**).

5.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Todos os participantes foram avaliados quanto a: (a) dados demográficos, (b) aspectos econômicos, (c) antecedentes de saúde, (d) histórico familiar, (e) hábitos de vida atuais (sono, alimentação, atividade física), seguindo a rotina do AmO (**Anexo B**).

5.7.1 Peso, estatura e índice de massa corporal

A aferição do peso corporal e da estatura seguiu os padrões pré-estabelecidos pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) (BRASIL, 2004). A balança utilizada (marca Filizzola®, Brasil) possuía a sensibilidade de 50g e capacidade máxima de 200kg. Os pacientes foram pesados utilizando avental sem mangas e descalços, permanecendo parados e eretos no centro da balança. Após, o avental foi pesado, tendo seu valor descontado. Todos os participantes tiveram a altura aferida com estadiômetro, com escala de 0,1 cm, marca Sanny®, sendo mantidos em posição vertical, com os pés paralelos e calcanhares, ombros e nádegas encostados na parede. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado através da divisão do peso (em kg) pela altura corporal ao quadrado (em m²). Para classificação do IMC e cálculo do EscoreZ foi utilizado o software *Anthro Plus* (DE ONIS et al., 2007), através do. Foi considerada obesidade quando as crianças e adolescentes apresentassem o escore-z do IMC pela OMS de $\geq +2$.

5.7.2 Circunferência abdominal e pregas cutâneas tricipital e subescapular

A circunferência abdominal (CA) foi aferida no ponto médio entre a última costela fixa (décima) e a borda superior da crista ilíaca (Figura 1). Para classificação das medidas de cintura foram utilizados os pontos de corte de Freedman et al. (1999).



Figura 2- Posicionamento da fita métrica para medir a circunferência da cintura.

Fonte: SHARMAS, 2012.



Figura 3 - Aferição das pregas cutâneas. Posicionamento do plicômetro para aferição da prega cutânea triceptal e da prega cutânea subescapular, respectivamente.

Fonte: SOCIEDADE PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO COMUNITÁRIA, 2007.

Na aferição das pregas cutâneas triceptal e subescapular foi utilizado o plicômetro da marca Sanny®. Para aferição da dobra cutânea triceptal, com o polegar e indicador pinça-se a pele subcutânea do ponto médio do braço, entre o olécrano e o acrômio. Para a dobra cutânea subescapular, procede-se da mesma forma, mas no ângulo inferior da escápula. Em ambas as dobras cutâneas, o calibrador deve permanecer por 3 segundo, com ligeira inclinação vertical (cerca de 45°). De acordo com a rotina do AmO, cada dobra cutânea foi medida por três vezes e após se fez uma média das três aferições. Os pontos de corte para definição de obesidade foi quando \geq percentil 90(FRISANCHO, 1981)

5.7.3 Pressão arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada com o participante sentado, sendo o manguito apropriado para o tamanho do braço, conforme recomendações da Academia Americana de Pediatria (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HYPERTENSION CONTROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, 1996). Foi considerada hipertensão arterial sistêmica quando \geq percentil 90 ajustados para idade, sexo e percentil de altura (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, 2004).

5.7.4 Exames laboratoriais

Os testes laboratoriais de rotina assistencial do AmO: colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina (tempo 0) e PCRus foram coletados após 12 horas de jejum e realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HCPA, seguindo os protocolos já estabelecidos pela instituição. O *homeostasis model assessment* (HOMA) foi calculado através da equação proposta por Mattwes et al. (1985) $HOMA = [(insulinemia/18 \times glicemia)/22,5]$. Os valores de referência utilizados para classificação do perfil lipídico foram da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO et al., 2007) (**Quadro 3**) e para o *HOMA* proposto por GARCIA CUARTERO et al. (2007).

Lipoproteínas (mg/dl)	Desejáveis	Limítrofes	Aumentadas
Colesterol Total	< 150	150-169	>170
LDL-c	< 100	100-129	>130
HDL-c	> 45		
Triglicérides	< 100	100-129	>130

Quadro 3 - Valores de Perfil lipídico de crianças (acima de 2 anos) e adolescentes.

Fonte: SPOSITO et al., 2007.

A determinação da PCRus foi realizada utilizando o método de nefelometria em amostras isoladas de sangue, sendo considerados os valores de referência da *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* e pela *American Heart Association* que são: <1mg/L (baixo risco para DCV), 1 a 3 mg/L (moderado risco) e > 3mg/L (risco elevado para DCV) (RIFAI, 2001).

No momento da coleta assistencial de sangue, após assinatura do TCLE pelo paciente, foi coletado 3ml de sangue, para as quantificações de IL-6, TNF- α e adiponectina. O sangue foi centrifugado, pela pesquisadora, a 4000 rpm por 15 minutos no Laboratório de Pesquisa Clínica do HCPA. O soro do sangue foi armazenado, no mesmo local, em freezer a temperatura de - 80°C para posterior análise.

As análises de IL-6, TNF- α e adiponectina foram realizadas no mesmo Laboratório, por um profissional biólogo capacitado, conforme as recomendações do fabricante. A concentração destes marcadores foi determinada por de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), através de Kits comerciais. Para dosagem de adiponectina foi usado o Kit Human Adiponectin Elisa Kit (*Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA*) com curva padrão entre 2 ng/ml e 64 ng/ml. As dosagens de IL-6 e TNF- α foram realizadas com os kits Human Il-6 ELISA *Ready-SET-Go!* e Human TNF alpha ELISA *Ready-SET-Go!* respectivamente (*eBioscience, San Diego, CA*) . A sensibilidade e curva padrão estabelecida

para IL-6 foram, 2 pg/ml e 200 pg/ml e para TNF- α foi 3.9 pg/ml a 500pg/ml IL-6 foi utilizado o teste comercial IL-6 (RD Systems, Minneapolis, MN USA).

Todos os exames laboratoriais foram coletados em três momentos: na inclusão, após 6 meses e após 12 meses de acompanhamento. No dia anterior à realização dos exames a pesquisadora fazia contato telefônico ao responsável pelo paciente, confirmando o agendamento no Laboratório de Análises Clínicas e perguntando se a criança ou adolescente estava ou esteve (na última semana) gripado ou com qualquer outro problema de saúde que pudesse interferir nos valores dos marcadores inflamatórios, em especial à PCRus. Caso necessário, era agendado outro dia para a coleta de sangue.

5.7.5 Análise de impedância bioelétrica

O exame de bioimpedância (BIA) foi realizado durante a consulta do ambulatório, no momento da chegada do paciente. Foi utilizado o equipamento *Byodynamics*® modelo 310, seguindo as recomendações de restrição de alimentos e cafeína (4h) e água (8h), não realização de exercício físico nas 4 horas que antecediam o exame e sem ingestão de álcool nas últimas 24 horas. Por ocasião do exame era necessário manter os membros abduzidos do tronco e fixar os eletrodos sempre no mesmo lado, com distância de pelo menos 5 cm entre eles, observando a fixação do eletrodo ligado ao fio vermelho sempre em região proximal (**Figura 4**) (KYLE et al., 2004).

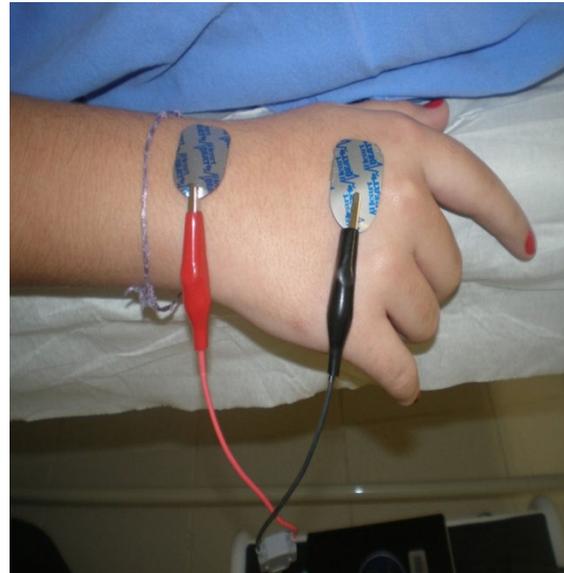
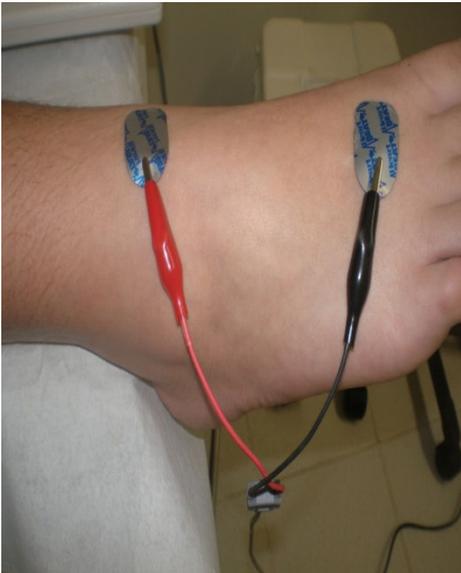


Figura 4 - Aparelho Biodynamics, 310. Posicionamento dos eletrodos no paciente no momento da bioimpedância.

Fonte: KOGLIN, 2012.

5.7.6 Rotina Ambulatório

O acompanhamento dos pacientes do AmO seguiu sua rotina usual, onde cada paciente tem atendimento individualizado recebendo orientações gerais sobre a introdução e manutenção de hábitos saudáveis de vida. A rotina deste atendimento prevê o estímulo à hábitos alimentares adequados e prática de atividade física, a cada consulta, os pacientes são avaliados quanto à estes hábitos, sendo estabelecidas metas desafiadoras, mas atingíveis para

a consulta subsequente. Quando incorporados estes hábitos à rotina do paciente, novas metas são pactuadas (**Apêndice B**). Neste trabalho, as intervenções e práticas atuais não foram modificadas, conforme o funcionamento implantado há mais de 10 anos. Cada criança é atendida de forma individual, acompanhada por um responsável, e atendida, preferencialmente sempre pelo mesmo profissional ou aluno da área da saúde, seguindo o protocolo do AmO e discutindo o caso com um preceptor antes de ministrar sua conduta.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a evolução dos valores de PCRus, IL-6, TNF- α e adiponectina ao longo do tempo de seguimento foi procedido teste t para amostras pareadas e teste de *Wilcoxon*, conforme distribuição e simetria da amostra. A comparação da proporção de testes “normais” ou “alterados” nos momentos de aferição do PCRus foi comparada por meio de teste *Mc Nemar*.

A associação entre a PCRus e síndrome metabólica, assim como entre IL-6, TNF- α , adiponectina e outras variáveis, foi testada por meio de correlação de Spearman. Para comparação para variação do PCRus, IL-6, TNF- α e adiponectina entre os grupos foi realizada o teste de *Mann Whitney*.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no pacote estatístico *SPSS* versão 18.0.

REFERÊNCIAS

1. ABDELLAOUI, A.; AL-KHAFFAF, H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 34, n. 1, p. 18-22, Jul 2007.
2. ABRANTES, M. M.; LAMOUNIER, J. A.; COLOSIMO, E. A. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. **J Pediatr (Rio J)**, v. 78, n. 4, p. 335-340, Jul-Aug 2002.
3. BALAGOPAL, P. et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. **J Pediatr**, v. 146, n. 3, p. 342-348, Mar 2005.
4. BASTOS, DEBORAH H. M.; ROGERO, MARCELO M.; ARÊAS, JOSÉ ALFREDO G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 646-656, 2009.
5. BEKRI, S. et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. **Gastroenterology**, v. 131, n. 3, p. 788-796, Sep 2006.
6. BRASIL. **Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde**. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA, COORDENAÇÃO-GERAL DA POLÍTICA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
7. _____. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO ORÇAMENTO E GESTÃO. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE 2010.
8. CAMPOS, LÍCIO DE ALBUQUERQUE; LEITE, ÁLVARO JORGE MADEIRO; ALMEIDA, PAULO CESAR DE. Prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes escolares do município de Fortaleza, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 7, p. 183-190, 2007.
9. CATTANEO, A. et al. Overweight and obesity in infants and pre-school children in the European Union: a review of existing data. **Obes Rev**, v. 11, n. 5, p. 389-398, May 2010.
10. COPPACK, S. W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. **Proc Nutr Soc**, v. 60, n. 3, p. 349-356, Aug 2001.
11. CRUZ, M. L.; GORAN, M. I. The metabolic syndrome in children and adolescents. **Curr Diab Rep**, v. 4, n. 1, p. 53-62, Feb 2004.

12. DAMIANI, DURVAL et al. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, p. 576-582, 2011.
13. DANESH, J. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. **Bmj**, v. 321, n. 7255, p. 199-204, Jul 22 2000.
14. DAS, U. N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**, v. 17, n. 11-12, p. 953-966, Nov-Dec 2001.
15. DE OLIVEIRA , A. D. B. **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OBESIDADE EM ESCOLARES - O ESTUDO DE BELO HORIZONTE**. 148f. Dissertação (mestrado). Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2000.
16. DE ONIS, M.; BLOSSNER, M.; BORGHI, E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. **Am J Clin Nutr**, v. 92, n. 5, p. 1257-1264, Nov 2010.
17. DE ONIS, M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 9, p. 660-667, Sep 2007.
18. DEPARTMENT OF HEALTH. **National Child Measurement Programme: England, 2009/10 school year**. DEPARTMENT OF HEALTH. London: The Health and Social Care Information Centre 2011.
19. DESPRÉS, J.P. et al. Distribution et metabolism des masses grasses. **Diabetes Metab**, v. 27, n. 2, p. 209-214, 2001.
20. ESPOSITO, K.; NICOLETTI, G.; GIUGLIANO, D. Obesity, cytokines and endothelial dysfunction: a link for the raised cardiovascular risk associated with visceral obesity. **J Endocrinol Invest**, v. 25, n. 7, p. 646-649, Jul-Aug 2002.
21. FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 216-229, 2006.
22. _____. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p. S192-S203, 2007.
23. FRANCISCO, G.; HERNANDEZ, C.; SIMO, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. **Clin Chim Acta**, v. 369, n. 1, p. 1-16, Jul 15 2006.
24. FRANCO, R.R. **Marcadores inflamatórios e infecciosos em pacientes com síndrome metabólica**. 114f. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

25. FREEDMAN, D. S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr**, v. 69, n. 2, p. 308-317, Feb 1999.
26. FRISANCHO, A. R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**, v. 34, n. 11, p. 2540-2545, Nov 1981.
27. GARCIA CUARTERO, B. et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. **An Pediatr (Barc)**, v. 66, n. 5, p. 481-490, May 2007.
28. GNACINSKA, M. et al. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. **Adv Med Sci**, v. 54, n. 2, p. 150-157, 2009.
29. GOMES, FERNANDO et al. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, p. 273-279, 2010.
30. GUIMARÃES, DANIELLA ESTEVES DUQUE et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. nutr**, v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.
31. KOGLIN, G. **Evolução de crianças e adolescentes com excesso de peso após manejo com dieta ajustada por calorimetria indireta**. 114f. Dissertação (mestrado). Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.
32. KREBS, N. F.; JACOBSON, M. S. Prevention of pediatric overweight and obesity. **Pediatrics**, v. 112, n. 2, p. 424-430, Aug 2003.
33. KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. **Clin Nutr**, v. 23, n. 6, p. 1430-1453, Dec 2004.
34. LAU, D. et al. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 26, n. S111, 2002.
35. LEE, E. C. et al. Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. **Cell Death Differ**, v. 10, n. 7, p. 761-771, Jul 2003.
36. LEITE, L.; ROCHA, E.D.M. ; BRANDÃO-NETO, J. Obesidade uma doença inflamatória. **Rev Ciência & Saúde**, v. 2, n. 2, p. 85-95, jul./dez 2009.
37. LIVINGSTONE, M. B. Childhood obesity in Europe: a growing concern. **Public Health Nutr**, v. 4, n. 1A, p. 109-116, Feb 2001.
38. MAFFEIS, C. et al. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. **Obes Res**, v. 9, n. 3, p. 179-187, Mar 2001.
39. MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, Jul 1985.

40. MONTAGUE, C. T. et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**, v. 47, n. 9, p. 1384-1391, Sep 1998.
41. MORENO, L. A. et al. Fat distribution in obese and nonobese children and adolescents. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 27, n. 2, p. 176-180, Aug 1998.
42. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 114, n. 2 Suppl 4th Report, p. 555-576, Aug 2004.
43. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HYPERTENSION CONTROL IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v. 98, n. 4 Pt 1, p. 649-658, Oct 1996.
44. OLIVEIRA, CECÍLIA LACROIX DE et al. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutrição**, v. 17, p. 237-245, 2004.
45. PRADO, WAGNER LUIZ DO et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, p. 378-383, 2009.
46. REXRODE, K. M. et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Ann Epidemiol**, v. 13, n. 10, p. 674-682, Nov 2003.
47. RIBEIRO, R. A. et al. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. **Arq Bras Cardiol**, v. 85, n. 1, p. 3-8, Jul 2005.
48. RUAN, H.; LODISH, H. F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 14, n. 5, p. 447-455, Oct 2003.
49. RUAN, H. et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance. **Diabetes**, v. 51, n. 11, p. 3176-3188, Nov 2002.
50. SHARMAS. Dr Sharmas obesity notes. 2012. Disponível em: < <http://www.drsharma.ca/wp-content/uploads/sharma-obesity-waist-circumference.jpg> >. Acesso em: 10 de maio de 2012.
51. SOCIEDADE PORTUGUESA DE NUTRIÇÃO COMUNITÁRIA. Medidas Antropométricas. 2007. Disponível em: < <http://www.spnutric.com/cálculos/avaliação/pregas/pregas.html> >. Acesso em: 11 de junho de 2012.

52. SPOSITO, ANDREI C. et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 2-19, 2007.
53. SPRANGER, J. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. **Lancet**, v. 361, n. 9353, p. 226-228, Jan 18 2003.
54. STEINBERGER, J.; DANIELS, S. 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 Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). **Circulation**, v. 107, n. 10, p. 1448-1453, Mar 18 2003.
55. TAYLOR, R. W. et al. 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**, v. 72, n. 2, p. 490-495, Aug 2000.
56. WAJCHENBERG, B. L. et al. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 2, p. 145-150, Mar 2009.
57. WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, Dec 2003.
58. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical Status: the use and interpretation of antropometry**. WHO EXPERT COMMITTEE. Geneva: WORLD HEALTH ORGANIZATION,; 36 p. 1995.
59. YANOFF, L. B. et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. **Int J Obes (Lond)**, v. 31, n. 9, p. 1412-1419, Sep 2007.

ARTIGO 1 - PCRUS EM CRIANÇAS OBESAS ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTO JUVENIL: EVOLUÇÃO AO LONGO DE 12 MESES

Artigo submetido para o *International Journal of Obesity*

PCRUS EM CRIANÇAS OBESAS ACOMPANHADAS NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTO JUVENIL: EVOLUÇÃO AO LONGO DE 12 MESES

Fernanda Miraglia¹, Carla Rosane de Moraes Silveira², Mariur Gomes Beghetto³,
Elza Daniel de Mello⁴

¹ Nutricionista Mestre Ciências Médicas: Nefrologia(FAMED/UFRGS, Doutoranda Saúde da Criança e Adolescente, Professora Curso Nutrição do Centro Universitário La Salle.

² Nutricionista Mestre Saúde da Criança e Adolescente, Nutricionista Assistencial Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Nutrologia

³ Doutora em Epidemiologia, Departamento de Assistência e Orientação Profissional (DAOP) da Escola de Enfermagem da UFRGS.

⁴ Doutora em Pediatria, Serviço de Nutrologia do HCPA e Departamento de Pediatria (FAMED/UFRGS)

Autor para correspondência

Fernanda Miraglia,

Rua Tiradentes, 68/302 Bairro Independência,

CEP 90560-030, Porto Alegre, RS – Brasil, ,

e-mail: fernandamiraglia@terra.com.br.

Apoio Financeiro: FIPE/HCPA

RESUMO

Introdução: A obesidade infanto juvenil é considerada um grave problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento associando-se a fatores de risco cardiovascular incluindo deposição de gordura abdominal, resistência à insulina (RI), dislipidemia e hipertensão. O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que libera citocinas de ação anti e pró-inflamatória, consideradas um elo entre adiposidade, SM e DCV. A literatura dispõe de limitadas informações acerca da relação do processo inflamatório oriundo da obesidade nesta população. Este trabalho tem como objetivo demonstrar a evolução da PCRus e associá-la aos componentes de SM, ao longo de 12 meses, em crianças e adolescentes obesos acompanhados num ambulatório de Obesidade Infanto juvenil (AmO).

Metodologia: Foram acompanhadas crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade ao longo de 12 meses, avaliados quanto à antropometria, pressão arterial, circunferência de cintura, perfil lipídico, glicemia e insulina jejum, PCRus em 3 momentos: inclusão, 6 meses e após 12 meses de acompanhamento no AmO.

Resultados: Foram avaliadas 27 crianças e adolescentes com mediana de idade de 10,3 anos. Os valores de mediana do PCRus nos três momentos foram respectivamente: 1,67mg/L(IQ:0,53-3,99mg/L), 1,42mg/L(IQ:0,34-2,49mg/L) e 0,97mg/L(IQ:0,18-2,03mg/L) $p=0,083$. Observamos que houve uma redução nos níveis pressóricos, na insulina de jejum, glicemia de jejum, no *HOMA* e nos componentes da SM, embora todos sem significância estatística. A variação da PCRus no período estudado correlacionada aos outros componentes da SM demonstrou que os indivíduos que mais baixaram os valores PCRus, também melhoraram seu perfil lipídico ($p=0,09$) e aumentaram o HDLc ($p=0,028$). Nas outras variáveis não houve correlação, ou a mesma foi fraca.

Conclusão: Neste estudo, nas crianças e adolescentes obesos os valores de mediana PCRus diminuíram ao longo de 12 meses, embora sem diferença estatisticamente significativa. Os percentuais de inflamação moderada e alta também diminuíram, e embora os

indivíduos que mais melhoraram o PCRus, também tenham melhorado o HDL e dislipidemia, não foi demonstrado associação da PCRus com os componentes da SM.

Palavras-chave: obesidade, crianças, adolescentes, inflamação, PCRus

ABSTRACT

Introduction: Pediatric and adolescent obesity is a serious public health problem in both developed and developing countries. It is associated with cardiovascular risk factors including abdominal fat deposition, insulin resistance (IR), dyslipidemia and hypertension. Adipose tissue is currently recognized as an endocrine organ that releases proinflammatory cytokines, which may be a link between adiposity, the metabolic syndrome (MS), and cardiovascular disease (CVD). The literature provides limited information on the relationship between inflammation and obesity in the pediatric/adolescent population. This paper aims to describe the changes in CRP concentration over a 12-month period and investigate whether CRP concentrations are associated with the components of MS in obese children and adolescents followed in an outpatient obesity clinic. **Methods:** Children and adolescents undergoing clinical treatment for obesity were studied. Assessment included anthropometric evaluation and determination of arterial blood pressure, waist circumference, lipid profile, fasting glucose and insulin, and CRP concentration at three time points: study entry (baseline), 6 months, and 12 months. **Results:** We evaluated 27 children and adolescents with a median age of 10.3 years. Media CRP values at the three time points were: 1.67 mg/L (0.53-3.99 mg /L), 1.42 mg/L (0.34-2.49 mg/L) and 0.97 mg/L (0.18-2.03 mg/L) ($p = 0.083$). We observed a reduction in blood pressure levels, fasting insulin, fasting glucose, HOMA and MS components, however without statistical significance. Individuals with the most marked drop in CRP also improved their lipid profile ($p = 0.09$) and increased HDL-c ($p = 0.028$). For the remaining variables, no correlation, or only a weak correlation with the MS was observed.

Conclusion: In this study with obese children and adolescents, the median CRP concentration decreased over 12 months, however without statistical significance. The percentage of patients with moderate and severe inflammation also decreased. Despite the improvement in HDL and dyslipidemia in individuals with the most marked improvement in CRP, an association between hsCRP and MS components was not observed.

Keywords: children, obesity, adolescents, inflammation, hsCRP

INTRODUÇÃO

A obesidade é um fenômeno mundial, crescente em todo o mundo e no Brasil ¹⁻² com o aumento da prevalência, especialmente em áreas urbanas ³ e na população infantil ⁴⁻⁵, sendo considerada, componente da síndrome metabólica (SM) e conseqüente fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) ⁶.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), através da Pesquisa de Orçamentos Familiares POF 2008-2009, nos últimos 34 anos no Brasil, houve um crescimento significativo de excesso de peso em crianças a partir de 5 anos, adolescentes de ambos os sexos e adultos ⁷.

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino que libera citocinas de ação pró-inflamatória, consideradas um elo entre adiposidade, SM e DCV ⁸⁻¹⁰. As crianças e adolescentes obesos são considerados um grupo de risco para o desenvolvimento de SM, pois a obesidade parece ser um precursor da resistência à insulina (RI) e conseqüente risco de desenvolvimento da DCV. Embora não exista consenso para o diagnóstico da SM no grupo infante juvenil, sabe-se que ela tem início na infância quando associado ao excesso de peso, havendo necessidade de tratamento precoce ⁸⁻⁹. Os pontos de corte para diagnóstico da SM utilizados na população pediátrica foram sugeridos pela Federação Internacional de Diabetes (IDF) A presença de obesidade abdominal \geq percentil 90 (11) com pelo menos mais dois dos

achados: obesidade glicemia de jejum $\geq 110\text{mg/dL}$, triglicerídeos (TG) $\geq 100\text{mg/dL}$, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) $< 40\text{mg/dL}$ e pressão arterial sistólica $> 130\text{ mmHg}$ e diastólica $>85\text{ mmHg}$ ¹¹. Para crianças de 6 a 9 anos, a SM é considerada uma entidade não diagnosticada, sendo considerada apenas circunferência abdominal \geq percentil 90, e em consequência disto, uma forte orientação para perda de peso¹².

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta às citocinas inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6) e a interleucina 1 (IL-1)¹. Ela é considerada um biomarcador do processo aterosclerótico, e também esta envolvida na patogênese da aterosclerose¹³.

Estudos epidemiológicos recentes têm documentado que discretas elevações nas concentrações de PCR-us, mesmo dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de DCV e diabetes em adultos¹⁴⁻¹⁶. Nos últimos 12 anos, alguns estudos vêm relacionando obesidade e PCR-us, principalmente em adultos. Questiona-se se a elevação de PCR-us é consequência ou está diretamente envolvida na fisiopatologia de doenças crônicas. Na infância, como a prevalência de doenças crônicas é menor, a associação entre este marcador inflamatório e obesidade ainda é pouco conhecido¹⁷.

A literatura dispõe de limitadas informações acerca da relação do processo inflamatório oriundo da obesidade na população infanto juvenil¹⁸. Em adultos, esta associação parece já estar estabelecida, onde tempo de exposição ao excesso de peso contribui para este processo. Este trabalho tem como objetivo demonstrar a evolução da PCRus e associá-la aos componentes de SM, ao longo de 12 meses, em crianças e adolescentes obesos acompanhados num ambulatório de Obesidade Infanto juvenil (AmO).

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de coorte focado na avaliação da presença de inflamação através da PCRus e seu comportamento, num grupo de crianças e adolescentes obesos. Os sujeitos foram acompanhados ao longo de 12 meses, avaliados em 3 momentos: inclusão, após 6 meses e após 12 meses de acompanhamento no AmO. Este estudo seguiu as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), protocolo nº 10-0231.

Foram acompanhadas crianças e adolescentes de 6 a 13 anos obesos (score-Z do IMC > +2) da região metropolitana de Porto Alegre, recrutados a partir de novos pacientes encaminhados ao AmO do HCPA, por outras especialidades do HCPA e pelos dos gestores de saúde. Todos os pais e/ou responsáveis foram informados dos objetivos do estudo e consentiram através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo respeitados os princípios da Declaração de Helsinki.

O estudo seguiu a rotina assistencial do AmO com consultas mensais, onde todos os participantes foram submetidos à avaliação antropométrica, aferição da pressão arterial e testes laboratoriais. A aferição da pressão arterial foi realizada com o participante sentado, sendo o manguito apropriado para o tamanho do braço, conforme recomendações da Academia Americana de Pediatria¹⁹. A aferição de peso corporal foi realizada em balança eletrônica, quando os participantes estavam de avental sem mangas e descalços, e permaneceram parados e eretos no centro da balança. Após, o avental foi pesado, tendo seu valor descontado. Todos os participantes tiveram a altura aferida com estadiômetro, com escala de 0,1 cm, sendo mantidos em posição vertical, com os pés paralelos e calcanhares, ombros e nádegas encostados na parede. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado através da divisão do peso (em kg) pela altura corporal ao quadrado (em m²) para o cálculo do

Escore-Z. Na aferição da circunferência abdominal foi utilizada uma fita métrica não extensível, e esta foi aferida no ponto médio entre a última costela fixa (décima) e a borda superior da crista ilíaca. Foram adotados os padrões propostos por Freedman et al.¹¹. Os testes laboratoriais de rotina assistencial do AmO: colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina (tempo 0) e PCRus foram coletados após jejum de 12 horas seguindo-se os protocolos já estabelecidos pela instituição e realizados no Laboratório de Análises Clínicas do HCPA. Os valores de referência utilizados para classificação do perfil lipídico foram da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SPOSITO et al., 2007) (**Quadro 1**)

Lipoproteínas (mg/dl)	Desejáveis	Limítrofes	Aumentadas
Colesterol Total	< 150	150-169	>170
LDL-c	< 100	100-129	>130
HDL-c	> 45		
Triglicerídeos	< 100	100-129	>130

Quadro 1 - Valores de Perfil lipídico de crianças (acima de 2 anos) e adolescentes.

Fonte: SPOSITO et al., 2007.

O *Homeostasis Model Assessment (HOMA)* foi calculado através da equação proposta por Mattwes et al.²⁰ { $HOMA = [(insulinemia/18 \times glicemia)/22,5]$. Os valores de referência utilizados para classificação do HOMA foram os propostos por Garcia et al.²².

Antes da realização dos exames de sangue era realizado contato telefônico e caso o participante estivesse gripado, apresentando febre ou outro tipo de infecção na última semana o exame era agendado para data posterior.

A determinação da PCRus quantitativa foi realizada utilizando o método de nefelometria (ultrasensível) em amostras isoladas de sangue, sendo considerados os valores de referência os da U.S. *Centers for Disease Control and Prevention* e pela *American Heart Association* que são: < 1mg/L (baixo risco para DCV), 1 a 3 mg/L (moderado risco) e > 3mg/L (risco elevado para DCV)¹.

Para pacientes com idades a partir de 10 anos, foi considerado SM quando houvesse além da CA acima do P90, a presença de três ou mais critérios adotados pela IDF ¹².

Foram excluídos os indivíduos portadores de doenças genéticas, doenças neoplásicas e/ou utilizando medicações de uso contínuo, assim como portadores de doenças mentais ou psiquiátricas que pudessem interferir na compreensão ou participação, ou que se recusaram a participar ou coletar sangue.

Análise estatística e cálculo de amostra

As variáveis contínuas e simétricas foram descritas por meio de média e desvio padrão e aquelas com distribuição assimétrica através de mediana e percentis 25 e 75. Para avaliar a evolução das variáveis ao longo de 12 meses foi utilizado o teste t para amostras pareadas, *Wilcoxon* e *Mc Nemar*, ao avaliar a variação do PCRus entre os grupos foi utilizado o teste de *Mann Whitney*. Para as associações entre PCRus e componentes da SM foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Spearman. O nível de significância foi de 5%, e as análises foram feitas utilizando o programa estatístico SPSS, versão 18.0.

Baseando-se no estudo de Bagalopal *et al*, 2005 ² que verificaram valores basais de PCRus de $3,11 \pm 0,72$ em adolescentes com obesidade e obtiveram uma diferença média de 30% no valor de PCRus após 3 meses de uma intervenção para mudanças de hábitos, e considerando-se um nível de significância de 5%, um poder de 90%, estimou-se uma amostra de 2 pares de observação para se demonstrar diferenças no PCRus. Contando-se em obter diferenças menores, descritas pelos autores entre 20 e 60% para PCR, estimou-se a necessidade da inclusão de 16 pacientes. Por tratar-se de estudo de seguimento de pacientes e conhecendo a taxa de desistência em 12 meses de seguimento do ambulatório de obesidade infantil do HCPA (50%), a amostra foi acrescida para possíveis perdas, totalizando 30 participantes.

RESULTADOS

Foram incluídas 30 crianças e adolescentes, mas após a primeira avaliação, 3 delas abandonaram o estudo, totalizando 27 crianças e adolescentes. Destas, 14 eram do sexo feminino, e a mediana de idade da amostra foi 10,3 anos (IQ: 9-12 anos). Os valores médios do escore-z do IMC baixaram ao longo de 12 meses ($p < 0,01$), de acordo com os critérios da OMS.

Os valores de mediana do PCRus foram respectivamente: 1,67mg/L(IQ:0,53-3,99mg/L), 1,42mg/L(IQ:0,34-2,49mg/L) e 0,97mg/L(IQ:0,18-2,03mg/L) $p=0,083$. Ao comparar o paciente com ele mesmo, tivemos 10 pacientes que baixaram seus valores de PCRus (com alto ou moderado risco para DCV). Do total da amostra, 15 mantiveram seus valores de PCRus: 8 tinham baixo risco para DCV, 4 moderado risco e 3 pacientes alto risco para DCV. Dois pacientes apresentaram moderado risco na inclusão e aumentaram para alto risco de desenvolvimento de DCV ao final do período. E finalmente, 4 pacientes estavam na inclusão com os valores de PCRus correspondentes à alto risco para DCV e após 12 meses normalizaram estes valores.

A figura 1 mostra os valores de PCRus nos três momentos estudados de acordo com a classificação (alto, moderado e baixo); $p=0,083$, demonstrando que ao longo de 12 meses houve uma melhora no baixo risco de 22,3% da amostra.

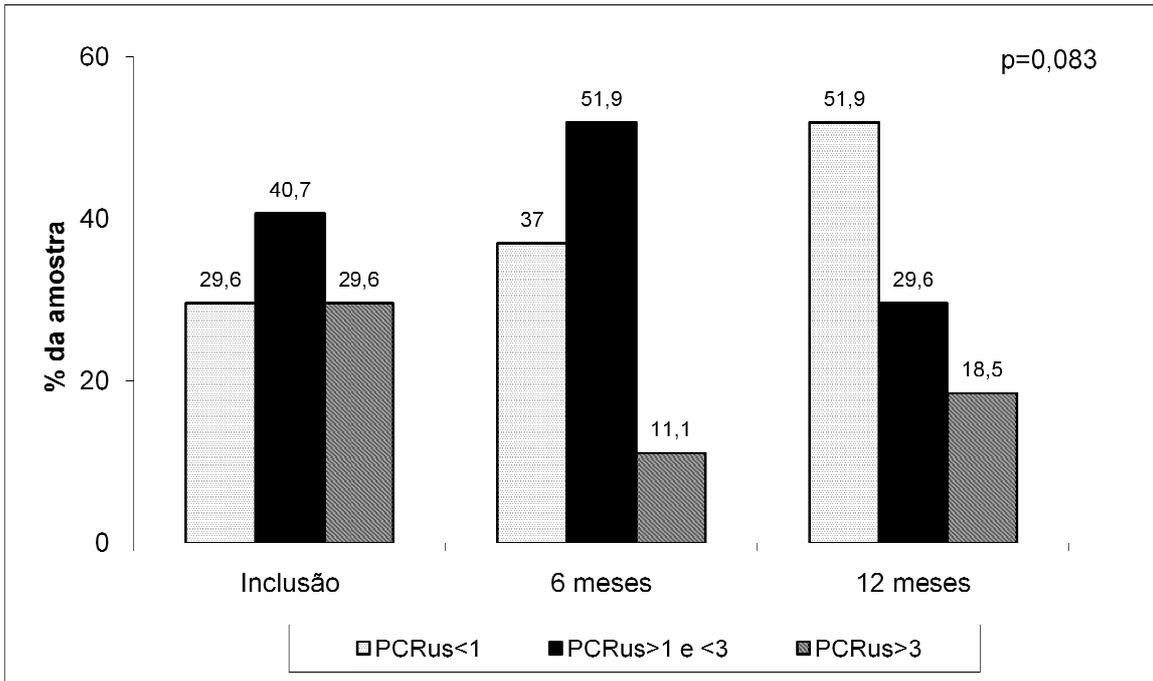


Figura 1. Percentual de valores de PCRus na amostra, correspondentes a alto, moderado e baixo na inclusão, 6 meses e 12 meses.

Na tabela 1 observamos a comparação ao longo do período analisado dos biomarcadores do processo aterosclerótico e das variáveis antropométricas. Notamos um decréscimo em números absolutos de pacientes obesos, por outro lado, os valores de CA alterada, conforme idade e sexo, também em números absolutos, aumentaram ao longo do seguimento. A prega cutânea tricipital apresentou diferença estatística, mas a soma das pregas cutâneas e a prega cutânea subescapular mantiveram-se ao longo do período. Os valores de PCRus baixaram, embora sem significância estatística.

Tabela 1 - Comparação pré e pós 12 meses dos biomarcadores do processo aterosclerótico e das variáveis antropométricas

<i>Variáveis*</i>	<i>Inclusão</i>	<i>12m</i>	<i>P</i>
PCRus(mg/L)	1,7 (0,5 – 4,0)	1,0 (0,2 – 2,0)	0,064
PCRus elevado	8 (29,6)	5 (18,5)	0,453
IMC-z	3,3 ± 0,8	2,9 ± 0,9	<0,001
Obesidade	27 (100)	22 (81,5)	0,063
CA elevada	17 (63,0)	23 (85,2)	0,109
% MM	70,7 ± 4,9	71,1 ± 3,2	0,651
% GC	31,8 ± 4,4	31,7 ± 4,8	0,897
<i>Pregas cutâneas(mm)</i>			
Tricipital	32,3 ± 6,1	30,1 ± 6,8	0,051
Subescapular	29,3 ± 9,2	30,1 ± 8,9	0,646
Soma	61,6 ± 13,6	60,2 ± 14,6	0,584

* descritas por n (%), média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25 – 75), dependendo do tipo de variável e distribuição dos dados

A tabela 2 demonstra a comparação ao longo do período dos marcadores de SM na amostra estudada. Os valores de HDLc melhoraram no período de acompanhamento (p=0,025). Observamos que houve uma redução nos níveis pressóricos, na insulina de jejum, glicemia de jejum, no *HOMA* e nos componentes da SM, embora todos sem significância estatística.

Tabela 2 - Comparação pré e pós 12 meses dos níveis pressóricos e exames sanguíneos de variáveis relacionadas à dislipidemia e síndrome metabólica, descritos em média (\pm dp) ou mediana (IQ) conforme a distribuição da amostra

<i>Variáveis</i>	<i>Inclusão</i>	<i>12m</i>	<i>P</i>
PAS (mmHg)	105,1 \pm 9,0	103,5 \pm 9,4	0,373
PAD (mmHg)	66,1 \pm 8,8	61,8 \pm 9,3	0,169
PA elevada (n/%)	8 (29,6)	3 (11,1)	0,180
TG (mg/dl)	81 (md:54 – 112)	83 (md: 49 – 120)	0,773
TG alterado (n/%)	5 (18,5)	7 (25,9)	0,625
HDLc (mg/dl)	37,7 \pm 8,0	39,5 \pm 7,7	0,03
LDLc (mg/dl)	92,92 \pm 22,92	88,44 \pm 22,07	0,149
Dislipidemia (n/%)	20 (74,1)	22 (81,5)	0,580
Glicose (mg/dl)	91,9 \pm 5,5	92,6 \pm 5,2	0,623
Glicose elevada (n/%)	0 (0)	2 (7,4)	
Insulina (mg/dl)	21,3 (md:14,8 – 25,9)	18,3 (md:12,8 – 25,0)	0,136
Insulina elevada (n/%)	17 (63,0)	17 (63,0)	0,508
HOMA	4,7 (md:3,1 – 6,4)	4,1 (md:2,8 – 5,9)	0,244
HOMA elevado (n/%)	19 (70,4)	18 (66,7)	1,000
Nº de componentes SM*	2 (md:1 – 2)	2 (md:1 – 2)	0,582
SM*(n/%)	6 (22,2)	5 (18,5)	1,000

* Adolescentes acima de 10 anos

A variação da PCRus no período estudado correlacionada aos outros componentes da SM e outras variáveis (Tabela 3) nos mostra que os indivíduos que mais baixaram o PCRus,

também melhoraram seu perfil lipídico ($p= 0,09$) e aumentaram o HDLc ($p= 0,028$). Nas outras variáveis não houve correlação, ou a mesma foi fraca.

Tabela 3 - Avaliação da variação (Δ) do PCRus (mg/L) em 12 meses conforme variáveis em estudo

<i>Variáveis</i>	<i>Δ do PCRus (mg/L)</i> <i>md (P25 – P75)</i>	<i>P</i>
Idade - r	-0,012	0,951
<i>Sexo</i>		0,141
Masculino	-0,19 (-1,18 a 1,41)	
Feminino	-0,89 (-3,34 a 0,03)	
<i>CA elevada no basal</i>		0,386
Sim	-0,36 (-1,62 a 0,62)	
Não	-0,43 (-4,54 a 0,04)	
Δ CA - r	0,188	0,347
IMC-z basal	-0,009	0,964
Δ IMC-z - r	0,206	0,302
%MM inicial - r	-0,133	0,510
Δ %MM - r	0,057	0,778
%GC inicial -r	-0,105	0,602
Δ % GC -r	0,300	0,175
PAS inicial - r	0,154	0,443
Δ PAS - r	0,192	0,405
PAD inicial - r	0,005	0,979
Δ PAD - r	0,025	0,915
<i>PA elevada basal</i>		0,481
Sim	-0,10 (-1,08 a 0,27)	
Não	-0,68 (-3,01 a 0,38)	
TG inicial - r	-0,021	0,916

Continua...

Continuação...

<i>Variáveis</i>	<i>Δ do PCRus (mg/L)</i> <i>md (P25 – P75)</i>	<i>P</i>
<i>TG alto inicial</i>		0,928
Sim	-1,09 (-2,49 a 0,44)	
Não	-0,28 (-2,36 a 0,16)	
Δ TG - r	-0,075	0,710
HDL inicial - r	0,370	0,057
<i>HDL baixo basal</i>		0,028
Sim	-1,10 (-3,01 a -0,36)	
Não	0,04 (-0,19 a 0,63)	
Δ HDL - r	-0,131	0,525
<i>Dislipidemia inicial</i>		0,009
Sim	-1,10 (-2,86 a 0,01)	
Não	0,04 (-0,02 a 2,12)	
Glicose inicial - r	-0,292	0,140
Δ Glicose - r	0,135	0,501
Insulina inicial - r	0,056	0,783
<i>Insulina elevada inicial</i>		0,893
Sim	-0,52 (-2,25 a 0,28)	
Não	-0,19 (-5,17 a 2,12)	
Δ Insulina - r	-0,110	0,585
HOMA inicial - r	0,035	0,863
<i>HOMA elevado inicial</i>		0,621
Sim	-0,36 (-1,96 a 0,34)	
Não	-0,65 (-14,0 a 1,60)	
Δ HOMA - r	-0,090	0,654
Nº de comp. SM inicial - r	-0,078	0,699
Δ nº de componentes SM - r	0,014	0,947

Continua...

Conclusão...

<i>Variáveis</i>	<i>Δ do PCRus (mg/L)</i> <i>md (P25 – P75)</i>	<i>P</i>
<i>SM basal</i>		0,842
Sim	-1,06 (-2,22 a 0,39)	
Não	-0,19 (-2,38 a 0,23)	

Legenda: CA – circunferência abdominal, IMC-z – escore z de índice de massa corporal, PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, PA – pressão arterial, TG- triglicerídeos, HDL- lipoproteína de alta densidade, HOMA – *homeostatic model assessment*, SM – síndrome metabólica

Na primeira avaliação 6 pacientes apresentavam seus valores de PCRus correspondentes à moderados ou altos para risco de DCV, sem a presença de dislipidemia, e ao final do seguimento, 3 pacientes apresentaram o PCRus moderados ou altos, sem a presença de dislipidemia. Da mesma forma, na inclusão, 10 pacientes apresentavam valores de PCRus correspondente à baixo risco, mesmo com valores aumentados de CC, e após 12 meses de seguimento, 12 pacientes.

Nas Figuras 2 e 3 observamos a relação da variação do PCRus com o perfil lipídico. Na Figura 2 observa-se que os indivíduos que eram dislipidêmicos na inclusão reduziram os valores de PCRus mais que os que não eram dislipidêmicos. E na Figura 3, observamos que os pacientes que tinham valores mais altos de HDL na inclusão baixaram mais os valores de PCRus quando comparados aos com HDL baixo.

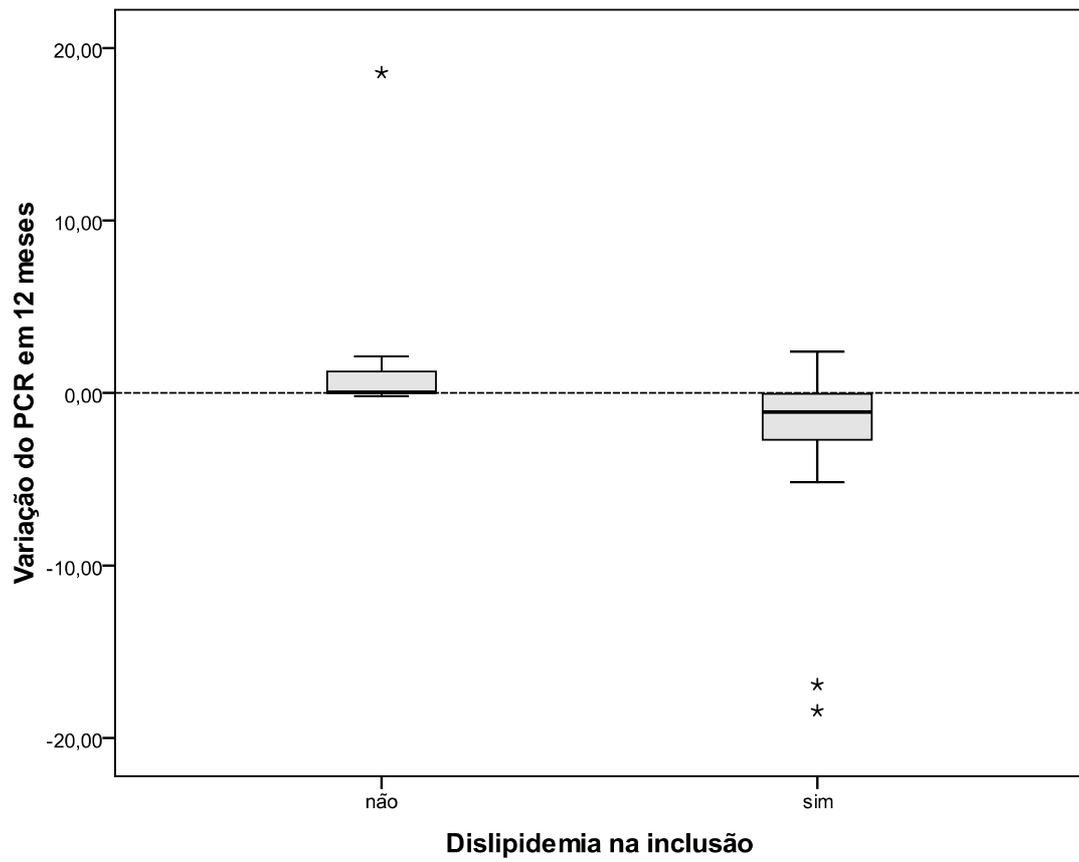


Figura 2. Variação do PCRus ao longo dos 12 meses com dislipidemia na inclusão

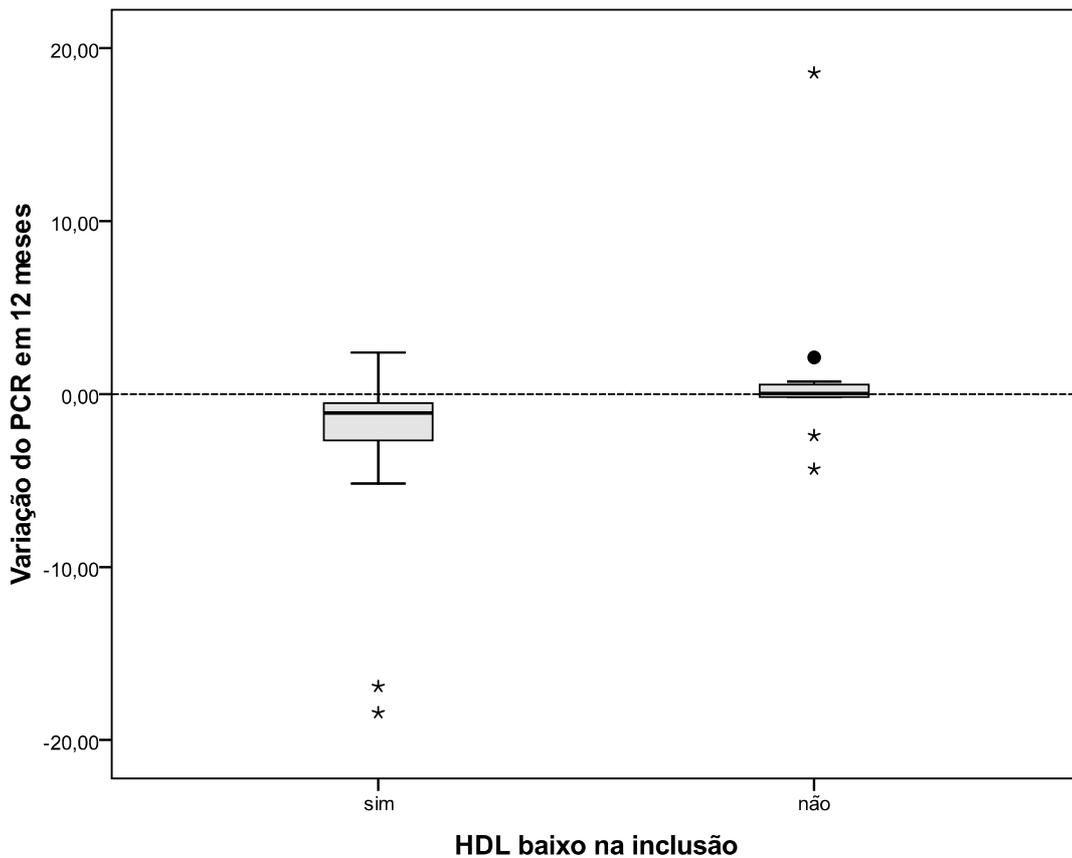


Figura 3. Variação do PCRus ao longo dos 12 meses com HDL baixo inclusão

DISCUSSÃO

A PCRus, apesar de inespecífica, tem demonstrado efeito preditivo e prognóstico nas diversas formas de DCV, especialmente se associada à obesidade ¹⁵. No presente estudo a mediana de PCRus na inclusão e 6 meses apresentaram valores moderados, mas se considerarmos a idade da amostra e conseqüentemente o tempo de exposição à obesidade observamos a relevância clínica. Junqueira *et al.*⁶ analisaram valores médios de PCRus de 0,7 mg/dl, com valores mínimos de 0,3 mg/dl e máximos de 4,4 mg/dl, numa população de adultos acima de 18 anos de idade, em estudo que tinha como objetivo avaliar quais componentes da SM apresentavam maior associação com o grau de inflamação. Neste estudo foi considerado valores normais de PCRus aqueles até 0,3mg/dl.

Os valores da mediana de PCRus, ao longo de 12 meses, baixaram na amostra, especialmente no sexo feminino, apesar de não haver diferença significativa. Ao comparar os valores do paciente com ele mesmo, observamos que a maior parte dos pacientes manteve ou diminuiu seu grau de inflamação. Observamos ainda que, o percentual de inflamação alta e moderada baixou ao longo do período analisado, e as crianças e adolescentes que mais diminuíram o PCRus também melhoraram seus valores de HDLc, o que podemos considerar bastante benéfico a longo prazo, pelo controle e prevenção da aterosclerose²³⁻²⁵.

Os valores de Escore-z do IMC também baixaram no período analisado, embora o percentual de gordura através da BIA não tenha modificado. Observamos ao longo do período analisado a melhora dos valores da prega cutânea tricóptica, demonstrando diminuição da gordura periférica. Por outro lado, os valores de circunferência abdominal consideradas elevadas para idade e sexo, aumentaram em 6 pacientes, ao longo do período, mesmo não tendo modificado os valores de insulina elevada e *HOMA* elevado. Desta forma podemos especular que neste grupo de pacientes, a piora dos parâmetros de gordura abdominal conseqüentemente não diminuíram a inflamação através dos níveis de PCRus.

Todas as crianças e adolescentes receberam orientações nutricionais e de atividade física para a mudança no estilo de vida em nosso Ambulatório. De acordo com estudos preliminares internos de prontuário no AmO, observa-se mudança de composição corporal dos pacientes usuários deste ambulatório após 24 meses de acompanhamento, além disso, não se observa a adoção da prática de atividade física sistemática. Nossos resultados nos fazem acreditar que as principais limitações deste estudo foram o tempo de acompanhamento de 12 meses e a falta de um grupo controle. Por outro lado, nossos resultados podem ilustrar a dificuldade de medir a inflamação oriunda da obesidade na população infanto juvenil, pois sabe-se que para o desenvolvimento de DCV é necessário um tempo de exposição mínimo difícil de estimar.

A maior parte dos componentes da SM também não variou ao longo dos 12 meses de acompanhamento e não se correlacionaram com o PCRus. Farpour-Lambert et al.²⁶ em estudo com o objetivo de determinar os efeitos da atividade física nos marcadores de aterosclerose em pré-púberes obesos também não encontraram diferença estatisticamente significativas após 3 meses de programa de exercício físico nos componentes de SM, como CT(p=0,6), HDL-c (p=0,3), LDL-c(p=0,9), glicose (p=0,09), *HOMA* (p=0,3), PAD (p=0,009), bem como PCRus (p=0,9). Apenas nos valores de PAS (p=0,003) obtiveram diferença estatisticamente significativa.

Apesar dos resultados não apresentarem poder estatístico, devemos ressaltar a relevância clínica destes achados, pelo desenvolvimento destes componentes tão precocemente nesta população.

Nosso estudo tem muitas limitações como amplitude de faixa etária e, conseqüente estado pubetário das crianças e adolescentes, que participaram do estudo, o tempo de seguimento para verificação da inflamação, a falta de um grupo controle e o tamanho da amostra, parecem ter contribuído para os resultados não significativos.

Mas apesar disto, este estudo pode ser considerado pioneiro em nosso meio sobre a avaliação da inflamação na população de crianças e adolescentes obesos. Embora os resultados não tenham apresentado poder estatístico, devemos ressaltar a relevância clínica destes achados, pelo desenvolvimento destes componentes tão precocemente nesta população. A concentração de tecido adiposo na região visceral, que traduz em aumento da circunferência abdominal, está diretamente relacionado à resistência insulínica que predispõe a ativação da cascata inflamatória, liberando as citocinas de ação pró-inflamatória^{18, 27-29}.

CONCLUSÃO

Neste estudo, nas crianças e adolescentes obesos os valores de mediana PCRus diminuíram ao longo de 12 meses, embora sem diferença estatisticamente significativa. Os percentuais de inflamação moderada e alta também diminuíram, e embora os indivíduos que mais melhoraram o PCRus, também tenham melhorado o HDL e dislipidemia, não foi demonstrado associação da PCRus com os componentes da SM. Portanto, podemos especular que o tempo de exposição à obesidade e o curto tempo de acompanhamento desta população dificultam a observância de inflamação. Assim, tornam-se necessários novos estudos com metodologia prospectiva e presença de grupo controle para uma análise mais profunda neste tema.

REFERENCIAS

1. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; **47**(3): 403-11.
2. Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E *et al.* Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005; **146**(3): 342-8.
3. Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr* 2001; **4**(1A): 109-16.
4. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *Cmaj* 2000; **163**(11): 1429-33.
5. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. *J Pediatr (Rio J)* 2002; **78**(4): 335-40.
6. Junqueira ASM, Romêo Filho LJM, Junqueira CdLC. Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009; **93**: 360-366.
7. Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. In: Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão, (ed). Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2010.

8. Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2009; **53**: 646-656.
9. Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: Prevenindo e controlando a epidemia global*, Roca: São Paulo, 2004.
10. Pazin J, Frainer DES. Obesity and motor development - a cross-sectional study with Brazilians school children. *FIEP Bulletin* 2007; **77**: 453-456.
11. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**(2): 308-17.
12. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; **369**(9579): 2059-61.
13. Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3-16 years. *Am J Prev Med* 2010; **39**(4): 314-20.
14. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; **34**(1): 18-22.
15. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM *et al.* [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arq Bras Cardiol* 2005; **85**(1): 3-8.
16. Da Luz PL, Laurindo FRM. Inflamação e aterosclerose. In: Timerman A, SERRANO CV, Stefanini E (eds). *Tratado de cardiologia SOCESP*. Manole: São Paulo, 2005, p 1850.
17. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *Jornal de Pediatria* 2007; **83**: S192-S203.
18. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2006; **50**: 216-229.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; **114**(2 Suppl 4th Report): 555-76.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**(7): 412-9.

21. Back Giuliano Ide C, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence]. *Arq Bras Cardiol* 2005; **85 Suppl 6**: 4-36.
22. Garcia Cuartero B, Garcia Lacalle C, Jimenez Lobo C, Gonzalez Vergaz A, Calvo Rey C, Alcazar Villar MJ *et al.* [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)* 2007; **66(5)**: 481-90.
23. ARNAIZ P, PINO F, MARÍN A, BARJA S, AGLONY M, CASSIS B *et al.* Validación de un puntaje de riesgo cardiovascular en niños españoles aplicado a una población de escolares de Santiago de Chile. *Revista médica de Chile* 2010; **138**: 1226-1231.
24. Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Fox CK, Deering MM, Nathan BM, Kelly AS. Postprandial endothelial function, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2011; **19(6)**: 1279-83.
25. LEITE L, ROCHA EDM, BRANDÃO-NETO J. Obesidade uma doença inflamatória. *Rev Ciência & Saúde* 2009; **2(2)**: 85-95.
26. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54(25)**: 2396-406.
27. Seltzer CC, Mayer J. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents. Ii. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *Am J Clin Nutr* 1963; **13**: 354-61.
28. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010; **125(4)**: e801-9.
29. Rentfro AR, Nino JC, Pones RM, Innis-Whitehouse W, Barroso CS, Rahbar MH *et al.* Adiposity, biological markers of disease, and insulin resistance in Mexican American adolescents, 2004-2005. *Prev Chronic Dis* 2011; **8(2)**: A40.

**ARTIGO 2 - ADIPOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS EM CRIANÇAS OBESAS:
COMPORTAMENTO APÓS UM ANO DE ACOMPANHAMENTO NO
AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTO JUVENIL**

Artigo Submetido para os Arquivos Brasileiros de Cardiologia

**ADIPOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIAS EM CRIANÇAS OBESAS:
COMPORTAMENTO APÓS UM ANO DE ACOMPANHAMENTO NO
AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTO JUVENIL**

*Fernanda Miraglia¹; Carla Rosane de Moraes Silveira²; Fernanda dos Santos Oliveira³;
Mariur Gomes Beghetto⁴; Elza Daniel de Mello⁵*

¹ Nutricionista Mestre Ciências Médicas: Nefrologia(FAMED/UFRGS, Doutoranda Saúde da Criança e Adolescente, Professora Curso Nutrição do Centro Universitário La Salle.

² Nutricionista Mestre Saúde da Criança e Adolescente, Nutricionista Assistencial Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Nutrologia

³ Doutora em Saúde da Criança e Adolescente, UFRGS. Revisora do Journal of Pediatric Surgery (Print)

⁴ Doutora em Epidemiologia, Departamento de Assistência e Orientação Profissional (DAOP) da Escola de Enfermagem da UFRGS.

⁵ Doutora em Pediatria, Serviço de Nutrologia do HCPA e Departamento de Pediatria (FAMED/UFRGS)

Autor para correspondência

Fernanda Miraglia,

Rua Tiradentes, 68/302

Bairro Independência,

CEP 90560-030, Porto Alegre, RS – Brasil,

, e-mail: fernandamiraglia@terra.com.br.

Apoio Financeiro: FIPE/HCPA

RESUMO

Introdução: A obesidade infanto juvenil é considerada um grave problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento associando-se a fatores de risco cardiovascular incluindo deposição de gordura abdominal, resistência à insulina (RI), dislipidemia e hipertensão. Acredita-se que esta doença seja um processo eminentemente inflamatório, que contribui para a RI e risco precoce de desenvolvimento de doença cardiovascular. A literatura dispõe de limitadas informações acerca da relação do processo inflamatório associado à obesidade nesta população. O objetivo deste trabalho foi demonstrar a evolução de adipocinas, ao longo de 12 meses, em crianças obesas usuárias do AmO.

Metodologia: Foram acompanhadas crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade ao longo de 12 meses, avaliados quanto a antropometria, pressão arterial, circunferência de cintura, perfil lipídico, glicemia e insulina jejum, IL6, TNF- α e adiponectina em 2 momentos: inclusão e após 12 meses de acompanhamento no AmO.

Resultados: Foram avaliadas 27 crianças e adolescentes com mediana de idade de 10,3 anos. Os valores médios do score-z do IMC baixaram no período ($p < 0,01$), o HDL-c aumentou seus níveis neste período ($p = 0,025$). As medianas das adipocinas não variaram ao longo do

período: IL-6 ($p=0,470$), TNF- α ($p= 0,753$) e adiponectina ($p=0,943$). Não houve correlação entre a IL-6 e TNF- α com obesidade central e global ao longo dos 12 meses de acompanhamento. 45% da amostra aumentou seus valores de adiponectina, sendo maior este aumento no sexo feminino. **Conclusão:** As crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade, após um ano de seguimento, não modificaram seu perfil de adipocinas.

Palavra-chave: crianças, obesidade, adolescentes, adipocinas, inflamação

ABSTRACT

Introduction: Obesity in children and adolescents is considered a serious public health problem in developed and developing countries and is associated with cardiovascular risk factors including abdominal fat deposition, insulin resistance (IR), dyslipidemia, and hypertension. It is believed that this disease is eminently an inflammatory process that contributes to IR and early risk of developing cardiovascular disease. Literature provides limited information on the relationship of the inflammatory process arising from obesity in this population. The objective of this study was to demonstrate the evolution of adipokines over a 12-month period in obese children users of the AmO (Clinic for Obese Children and Adolescents). **Methods:** Children and adolescents in clinical treatment for obesity were followed for over 12 months, assessed for anthropometry, blood pressure, waist circumference, lipid profile, fasting glucose and insulin, IL6, TNF- α and adiponectin at 2 moments: inclusion and after a 12-month follow-up in the AmO (Clinic for Obese Children and Adolescents). **Results:** A total of 27 children and adolescents with a median age of 10.3 years old were evaluated. The mean values of the BMI z-score decreased in the period ($p<0.01$) and HDL-C levels increased during this period ($p=0.025$). The median adipokines did not vary over the period: IL-6 ($p=0.470$), TNF- α ($p=0.753$) and adiponectin ($p=0.943$).

There was no correlation between IL-6 and TNF-alpha with central and overall obesity throughout the 12-month follow-up. 45% of the sample had their adiponectin values increased, being this increase higher in females. **Conclusion:** After a one year follow-up period, children and adolescents in clinical treatment for obesity did not improve their adipokine profile.

Keywords: children, obesity, adolescents, adipokines, inflammation

INTRODUÇÃO

A obesidade infanto juvenil é considerada um grave problema de saúde pública nos países desenvolvidos e em desenvolvimento com o aumento da prevalência, especialmente em áreas urbanas¹⁻² e na população infantil³⁻⁴. Na adolescência, em países desenvolvidos, o excesso de peso atinge 110 milhões de jovens¹, associando-se a fatores de risco cardiovascular incluindo deposição de gordura abdominal, resistência à insulina (RI), dislipidemia e hipertensão⁵⁻⁶.

Atualmente acredita-se que a obesidade seja um processo que pode desencadear inflamação, contribuindo para a RI⁷ e risco precoce de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV)⁸. Estudos recentes sugerem a associação entre desenvolvimento de DCV e um estado de inflamação crônico de baixo grau nestes indivíduos⁹.

O tecido adiposo não é mais considerado um órgão inerte com funções mecânicas ou de regulação de temperatura corpórea, mas um órgão endócrino secretor de inúmeras citocinas de ação pró- inflamatória¹⁰⁻¹¹. Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina- 6 (IL-6) e Fator Inibidor do Plasminogênio (PAI-1) são exemplos de substâncias liberadas pelo tecido adiposo, especialmente pelo depósito de gordura abdominal, que contribuem para a RI¹²⁻¹³. A leptina e a adiponectina são as adipocinas mais abundantes

sintetizadas pelo tecido adiposo. Atua no metabolismo dos lipídeos e carboidratos, regulando os processos metabólicos¹⁴⁻¹⁵.

A literatura dispõe de limitadas informações acerca da relação do processo inflamatório e obesidade na população infanto juvenil¹⁵. O mecanismo fisiopatológico da inflamação nas crianças e adolescentes obesos ainda não é totalmente compreendido e ainda não existe consenso, na literatura pediátrica como ele ocorre¹⁶⁻¹⁸.

Nos últimos 10 anos, alguns estudos com esta população vêm demonstrando uma associação entre o aumento da proteína C reativa ultrasensível (PCRus) que é um marcador inflamatório agudo, mas não com os marcadores de inflamação de baixo grau como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estas questões são importantes de serem consideradas, pois pela piora no estilo de vida é crescente o número crianças e adolescentes com RI, podendo desencadear o processo inflamatório^{5, 19}. Em adultos, esta associação está melhor demonstrada, quando identifica-se o tempo de exposição ao excesso de peso como importante determinante do processo inflamatório.

O presente estudo objetiva demonstrar a evolução de adipocinas, ao longo de 12 meses, em crianças obesas acompanhadas num ambulatório de referência para o tratamento de obesidade infanto juvenil e sua associação com a obesidade central e global; perfil lipídico, insulina sérica e *homeostasis model assessment (HOMA)*.

METODOLOGIA

Por 12 meses foi acompanhada uma coorte de crianças e adolescentes (6 a 13 anos) em tratamento clínico para obesidade (escore Z do IMC > +2), em um ambulatório de referência (AmO) de um hospital universitário, no sul do Brasil. O AmO trata-se de um ambulatório composto por médicos nutrólogos pediatras, nutricionistas e acadêmicos da área da saúde que atende crianças e adolescentes até 18 anos de idade, preconizando mudanças de hábitos de

vida, através de consultas mensais. A inclusão se deu no momento da primeira consulta a esse ambulatório, quando os responsáveis foram informados dos objetivos do estudo e consentiram formalmente na participação, por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo do estudo foi aprovado quanto a seus aspectos metodológicos e éticos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (nº 10-0231), de acordo com a Declaração de Helsinki.

Foi mantida toda a rotina assistencial do ambulatório, onde o manejo do excesso de peso é focado no estímulo à adoção de estilo de vida saudável (hábitos alimentares e atividade física) e fortalecimento do vínculo com a equipe assistente. Todos os participantes foram acompanhados mensalmente, por um médico e/ou nutricionista, quanto à antropometria, pressão arterial e adesão às metas de mudança de estilo de vida e, foram submetidos a testes laboratoriais. A aferição da pressão arterial seguiu as recomendações da Academia Americana de Pediatria²⁰. A aferição de peso corporal foi realizada em balança eletrônica, quando os participantes estavam de avental e descalços, e permaneceram parados e eretos no centro da balança. Após, o avental foi pesado, tendo seu valor descontado. Todos os participantes tiveram a altura aferida com estadiômetro, com escala de 0,1 cm, sendo mantidos em posição vertical, com os pés paralelos e calcanhares, ombros e nádegas encostados na parede. O Escore-z do Índice de Massa Corporal foi calculado seguindo-se as diretrizes do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional, Ministério da Saúde²¹. Na aferição da circunferência abdominal utilizou-se fita inelástica e foi verificado no ponto médio entre a décima costela e a crista ilíaca superior²². Foram considerados alterados quando os valores estavam acima do percentil 90 para idade e sexo, conforme estabelece Freedman et al.²³. Para avaliação da bioimpedância, foi utilizado o equipamento *Byodynamics*® modelo 310, seguindo as recomendações de restrição de alimentos e cafeína (4h) e água (8h), não realização de exercício físico nas 4 horas que antecediam o exame e sem ingestão de álcool nas últimas 24 horas. Por ocasião do exame era necessário manter os membros abduzidos do tronco e fixar os

eletrodos sempre no mesmo lado, com distância de pelo menos 5 cm entre eles, observando a fixação do eletrodo ligado ao fio vermelho sempre em região proximal²⁴.

Os testes laboratoriais da rotina assistencial do ambulatório (colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina tempo 0, e PCRus) foram realizados, conforme os procedimentos e período de jejum já padronizados no Laboratório de Análises Clínicas da instituição, e coletados após jejum de 12 horas, seguindo-se os protocolos já estabelecidos pela instituição. Volume adicional de sangue (3 ml) foi coletado para as quantificações de IL-6, TNF- α e adiponectina. Estas amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 15 minutos e o soro foi armazenado, em freezer sob temperatura de 80°C negativos, até o momento da análise no Laboratório de Pesquisa Clínica da instituição. Antes da realização dos exames de sangue era realizado contato telefônico e caso o participante estivesse gripado, apresentando febre ou outro tipo de infecção na última semana o exame era agendado para data posterior.

Os valores de IL-6, TNF- α e adiponectina foram determinados por análise de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Para dosagem de adiponectina foi usado o Kit *Human Adiponectin ELISA Kit (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA)* com curva padrão entre 2 ng/ml e 64ng/ml). As dosagens de IL-6 e TNF- α foram realizadas com os kits *Human IL-6 ELISA Ready-SET-Go!* e *Human TNF alpha ELISA Ready-SET-Go!* respectivamente (*eBioscience, San Diego, CA*). A sensibilidade e curva padrão estabelecida para IL-6 foram 2 pg/ml e 200 pg/ml e para TNF- α foi 3.9 pg/ml a 500pg/ml. Para a quantificação de IL-6 foi utilizado o teste comercial IL-6 (*RD Systems, Minneapolis, MN USA*).

Adotou-se o padrão de normalidade sugerido por Szmitko, et al. 2007 para humanos que foi de: adiponectina foi de (3.000 a 30.000 ng/ml) e TNF- α (< 8ng/L).

Foram excluídos os indivíduos portadores de doenças genéticas, doenças neoplásicas e/ou utilizando medicações de uso contínuo, assim como portadores de doenças mentais ou

psiquiátricas que pudessem interferir na compreensão ou participação, ou que se recusaram a participar ou coletar sangue.

Baseando-se no estudo de Bagalopal et al.²⁵ que observou valores basais de IL-6 $=3,96 \pm 0,31$ em adolescentes com obesidade e obtiveram uma diferença média de 25% no valor médio da IL6 após 3 meses de uma intervenção para mudanças de hábitos, e considerando-se um nível de significância de 5%, um poder de 90%, estimou-se uma de observação e 5 pares para demonstrar diferenças na IL-6. Contando-se em obter diferenças menores, descritas pelos autores entre 11 e 55% para IL-6 pelos mesmos autores, estimou-se a necessidade da inclusão de 16 pacientes. Por tratar-se de estudo de seguimento de pacientes e conhecendo a taxa de desistência em 12 meses de seguimentodo ambulatório de obesidade infantil do HCPA (50%), a amostra foi acrescida para possíveis perdas, totalizando 30 participantes.

Para a evolução dos valores de IL-6, TNF- α e adiponectina ao longo do tempo de seguimento foi procedido teste t para amostras pareadas e teste de *Wilcoxon*, conforme distribuição e simetria da amostra. A associação entre IL-6, TNF- α , adiponectina e outras variáveis, foi testada por meio de correlação de Spearman. Para comparação para variação IL-6, TNF- α e adiponectina foi realizada o teste de *Mann Whitney*.

O nível de significância adotado foi de 5% e as análises foram realizadas no pacote estatístico *SPSS* versão 18.0.

RESULTADOS

Das 30 crianças e adolescentes elegíveis, 3 abandonaram o estudo após a primeira avaliação. Desta forma, foram acompanhadas 27 crianças e adolescentes, sendo, 14 do sexo feminino, com mediana de idade de 10,3 anos (IQ: 9-12 anos). Houve redução nos valores

médios do escore-z do IMC ao longo de 12 meses ($p < 0,01$), enquanto valores médios da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) aumentaram ($p = 0,03$).

Todas as crianças estavam dentro do padrão de normalidade, na inclusão e no final de 12 meses, para adiponectina. Para TNF- α , 8 crianças estavam fora do padrão de normalidade (com valores aumentados) tanto na inclusão quanto ao longo do período. Ao avaliar a variação das adipocinas, de cada paciente, ao longo do seguimento, observamos que 18% da amostra apresentaram uma diminuição nos valores de IL-6, 26% de TNF- α e 33% aumentaram seus níveis de adiponectina no período de 12 meses. As medianas das adipocinas não apresentaram variação ao longo do período, como podemos observar na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação pré e pós 12 meses de acompanhamento, de adipocinas, variáveis laboratoriais e antropométricas, através de resultados descritos em média ($\pm dp$) ou mediana (IQ), dependendo do tipo de distribuição da variável

Variáveis*	Inclusão	12m	p
IL-6 (pg/ml)	<2 (<2 – 6,0)	<2 (<2 – 4,2)	0,470
Adiponectina (ng/ml)	12800 (10800 – 16940)	13940 (9620 – 16280)	0,943
TNF- α (pg/ml)	<3,9 (<3,9 – 19,3)	<3,9 (<3,9 – 15,6)	0,753
HOMA	4,7 (3,1 – 6,4)	4,1 (2,8 – 5,9)	0,244
Insulina (mg/dl)	21,3 (14,8 – 25,9)	18,3 (12,8 – 25,0)	0,136
HDL(mg/dl)	37,7 \pm 8,0	39,5 \pm 7,7	0,03
LDLc (mg/dl)	92,92 \pm 22,92	88,44 \pm 22,07	0,149
TG (mg/dl)	81 (54 – 112)	83 (49 – 120)	0,773
IMC-zEscore	3,3 \pm 0,8	2,9 \pm 0,9	<0,001
Obesidade(n/%)	27 (100)	22 (81,5)	0,063
CA elevada (n/%)	17 (63,0)	23 (85,2)	0,109
% MM	70,7 \pm 4,9	71,1 \pm 3,2	0,651
% GC	31,8 \pm 4,4	31,7 \pm 4,8	0,897
Pregas			
Tricipital (mm)	32,3 \pm 6,1	30,1 \pm 6,8	0,051
Subescapular (mm)	29,3 \pm 9,2	30,1 \pm 8,9	0,646
Soma (mm)	61,6 \pm 13,6	60,2 \pm 14,6	0,584

IL-6: interleucina 6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; HOMA: *homeostatic model assessment*; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; IMC-z: escore Z do índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; MM: massa magra; GC: gordura corporal.

Não houve associação entre a IL-6 e TNF- α com obesidade central e global ao longo dos 12 meses de acompanhamento (Tabela 2). Ao correlacionar a presença de CA alterada na inclusão com IL-6 e TNF- α , observamos que as crianças e adolescentes que iniciaram o estudo com alteração na CA, foram as que menos modificaram este indicador, o mesmo ocorre ao avaliarmos separadamente entre os sexos.

Tabela 2 - Avaliação da variação (Δ) da IL-6 e TNF- α em 12 meses e sua correlação com variáveis correspondentes a composição corporal, apresentadas em mediana (IQ)

Variáveis	Δ da IL-6 md (P25 – P75)	P	Δ do TNF- α md (P25 – P75)	P
CA elevada no basal		0,639		0,863
Sim	0,0 (0,0 a 0,02)		0,0 (-11,0 a 0,27)	
Não	0,04 (-1,97 a 3,75)		0,0 (-4,51 a 4,35)	
Δ CA - r	0,058	0,775	0,257	0,196
IMC-z basal	-0,039	0,845	0,024	0,905
Δ IMC-z - r	0,349	0,081	0,443	0,023
% MM inicial - r	0,216	0,279	0,047	0,815
Δ % MM - r	-0,146	0,467	-0,475	0,012
% GC inicial - r	-0,058	0,775	0,108	0,591
Δ % GC - r	0,264	0,183	0,062	0,759
Pregas Tricipital inicial - r	0,167	0,406	0,079	0,695
Δ Pregas tricipital - r	0,060	0,765	0,186	0,353
Pregas Subescapular inicial - r	0,180	0,369	0,186	0,353
Δ Pregas subescapular - r	0,116	0,563	-0,090	0,657
Soma pregas cutâneas inicial - r	0,155	0,440	0,145	0,471
Δ soma pregas cutâneas - r	0,143	0,478	0,041	0,839

CA: circunferência abdominal, IMC: índice de massa corporal, MM: massa magra, GC: gordura corporal,

Ao correlacionar os valores de TNF- α com triglicerídeos ($r = 0,04$; $p = 0,984$) e insulina sérica ($r = 0,178$; $p = 0,374$) também não houve associação. Houve associação significativa entre o IMC e o TNF- α ($r = 0,443$; $p = 0,023$) que parece ter ocorrido por causa de um indivíduo que aumentou o IMC em 2 kg/m^2 e aumentou muito o TNF- α (em aproximadamente 300 pg/ml) (Figura 1). Ao retirá-lo da amostra, a associação ficaria fraca ($r_s = 0,349$; $p = 0,081$).

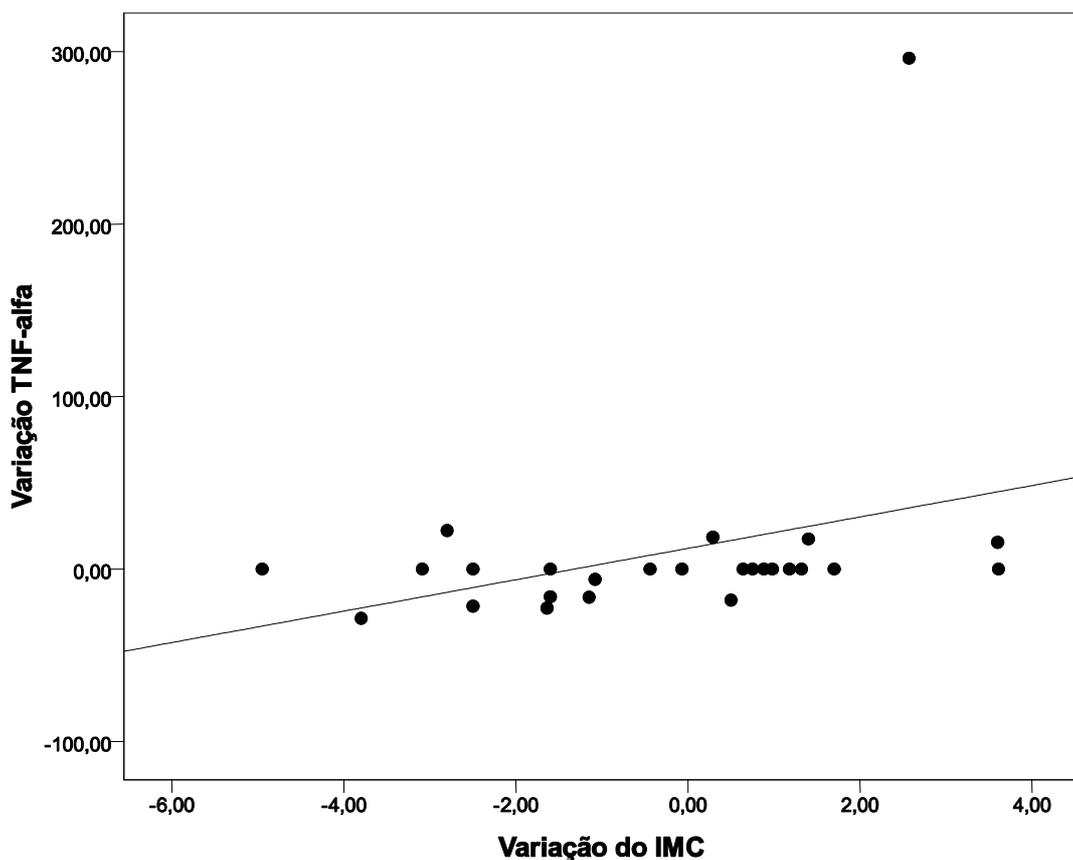


Fig. 1 - Variação do TNF-alfa e do IMC em crianças e adolescentes obesos em tratamento clínico, ao longo de 12 meses de acompanhamento.

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IMC: índice de massa corporal

Ao avaliar a associação de adiponectina e CA, observamos que as meninas [md=-650(IQ: -1935 a 2765)] apresentaram menor variação dos valores de adiponectina quando

comparado aos meninos [md=-1940 (IQ: -4360 a 5190)], embora sem diferença estatisticamente significativa (p=0,583). Também aqueles que indivíduos que iniciaram o acompanhamento com CA elevada, foram os que menos aumentaram esta adipocina: CA elevada no basal md= -1940 (IQ: -3990 a 3220) vs. CA não elevada no basal md = -330 (IQ: -1230 a 3370); p = 0,414.

Por fim, também não houve correlação da adiponectina com os valores de HDLc (r =0,347; p=0,082), TG (r =-0,018; p=0,92), insulina sérica (r =-0,078; p=0,698), HOMA (r =-0,131; p=0,514) e CA (r =0,118; p=0,559).

DISCUSSÃO

Neste estudo avaliamos o comportamento das adipocinas ao longo de 12 meses, em crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade. Embora a literatura ainda não disponha de pontos de corte para determinação dos valores “alterados” e “normais” na população infanto juvenil, há valores sugeridos para adiponectina e TNF- α para humanos²⁶.

O presente estudo demonstrou que a obesidade apesar de ser considerada uma inflamação de baixo grau, neste grupo, não modificou as adipocinas. Lira et al.²⁷ acompanharam por 12 meses 54 adolescentes obesos no Programa Interdisciplinar de Obesidade, destes, 18 que perderam em média 5% de seu IMC foram selecionados para avaliar as adipocinas. Após um ano, houve diferença significativa nos valores de insulina (p=0,001), *HOMA* (p=0,002) e adiponectina (p=0,001), e os de IL-6 ficaram limítrofes (p=0,06). Em nosso grupo, apesar do Escore-Z do IMC ter diminuído, apenas 5 crianças modificaram seu estado nutricional de obesidade para sobrepeso.

A chave para entendermos o mecanismo do estado inflamatório na obesidade está diretamente relacionada à presença de gordura abdominal e, conseqüente RI²⁸. No nosso grupo de pacientes, apesar de haver valores de *HOMA* correspondentes à RI, não houve

correlação com as adipocinas. Outro aspecto relevante a ser considerado é que nossa amostra era composta por crianças e adolescentes com mediana de idade de 10,3 anos, enquanto outros estudos que encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as adipocinas e *HOMA*, as médias de idade estavam mais próximas aos 14 anos²⁹; 15 anos²⁷; 16,4 anos³⁰ e entre 12 a 16 anos³¹. Talvez a idade mais tenra, e com isso o conseqüente menor tempo de exposição à obesidade, possa explicar a não associação entre as adipocinas e a RI.

Nosso ambulatório de obesidade infantil (AmO) trabalha com mudança no estilo de vida baseado em metas pactuadas nas consultas relativas à hábitos alimentares e exercício físico, em acompanhamento mensal. Outros estudos com intervenção dietética: prescrição de dieta e prescrição de exercício físico e acompanhamento semanal demonstraram mudanças significativas tanto no emagrecimento da amostra quanto na melhora das adipocinas^{27, 29}, num período similar ao estudado em nossa amostra. A obesidade é uma doença crônica, de difícil manejo, com altos índices de abandono ao tratamento que requer que o paciente se mantenha motivado e consciente³²⁻³³, e possivelmente, um acompanhamento mais frequente possa contribuir neste processo. Nosso ambulatório tem como objetivo fazer mudanças lentas e graduais, através de metas curtas, factíveis e não drásticas, mas que permaneçam até a vida adulta.

Na última década, a grande influencia da internet, redes sociais e televisão, bem como a violência urbana que dificulta a criança de praticar atividades recreativas ao ar livre, têm aumentado as atividades sedentárias e diminuído o gasto energético, aumentando o risco de desenvolvimento precoce de doenças cardiovasculares associadas à obesidade³⁴⁻³⁵.

Nosso estudo tem muitas limitações. Num primeiro momento, a idade e, conseqüente estado pubetário das crianças e adolescentes, que participaram do estudo, o tempo de seguimento para verificação das adipocinas, a falta de um grupo controle e o tamanho da amostra, parecem ter contribuído para os resultados não significativos. Nosso poder amostral

foi abaixo de 24% para algumas adipocinas, necessitando de uma amostra próxima de 3700 pacientes, não tornando factível a coleta de dados, por razões que envolveriam maior orçamento e logística. Apesar dos resultados não apresentarem poder estatístico, devemos ressaltar a relevância clínica destes achados, pelo desenvolvimento destes componentes tão precocemente nesta população.

CONCLUSÃO

Em nossos achados, as crianças e adolescentes em tratamento clínico para obesidade, após um ano de seguimento, não melhoraram seu perfil de adipocinas. Da mesma forma que não houve associação destas citocinas com *CA*, *HOMA* e perfil lipídico. Portanto, podemos especular que o tempo de exposição à obesidade, o tempo de seguimento do estudo e a falta de um grupo controle, podem ter dificultado a observância de inflamação de baixo grau. Sem dúvida, novos estudos com metodologia prospectiva, maior tempo de seguimento e presença de grupo controle serão úteis para tentarmos conseguir elucidar esta questão em nosso meio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S31-6.
2. Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr.* 2001 Feb;4(1A):109-16.
3. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *Cmaj.* 2000 Nov 28;163(11):1429-33.
4. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. *J Pediatr (Rio J).* 2002 Jul-Aug;78(4):335-40.
5. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Pediatr.* 2008 Feb;152(2):165-70.

6. Steinberger J, Daniels SR. 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 Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation*. 2003 Mar 18;107(10):1448-53.
7. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*. 1997 Oct 9;389(6651):610-4.
8. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Circulation*. 2006 February 14, 2006;113(6):898-918.
9. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010 Apr;125(4):e801-9.
10. Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53:646-56.
11. Gnacinska M, Malgorzewicz S, Stojek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):150-7.
12. Franco RR. Marcadores inflamatórios e infecciosos em pacientes com síndrome metabólica [Dissertação]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2010.
13. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001 Nov-Dec;17(11-12):953-66.
14. LEITE L, ROCHA EDM, BRANDÃO-NETO J. Obesidade uma doença inflamatória. *Rev Ciência & Saúde*. 2009 jul./dez;2(2):85-95.
15. Prado WLd, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte*. 2009;15:378-83.
16. Astrand O, Carlsson M, Nilsson I, Lindstrom T, Borga M, Nystrom FH. Weight gain by hyperalimentation elevates C-reactive protein levels but does not affect circulating levels of adiponectin or resistin in healthy subjects. *Eur J Endocrinol*. 2010 Dec;163(6):879-85.
17. Warnberg J, Moreno LA, Mesana MI, Marcos A. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Nov;28 Suppl 3(3):S59-63.
18. Buscemi S, Batsis JA, Verga S, Carciola T, Mattina A, Citarda S, et al. Long-term effects of a multidisciplinary treatment of uncomplicated obesity on carotid intima-media thickness. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jun;19(6):1187-92.
19. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3731-7.

20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1996 Oct;98(4 Pt 1):649-58.
21. Brasil. Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde. In: Secretaria de Atenção à Saúde DdAB, Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição, editor. Brasília: Ministério da Saúde, ; 2004.
22. Norton K, Olds T. Antropométrica: um livro sobre medidas corporais para o esporte e cursos da área da saúde: Artmed; 2005.
23. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1999 Feb;69(2):308-17.
24. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004 Dec;23(6):1430-53.
25. Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E, et al. Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3):342-8.
26. Szmítko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Apr;292(4):H1655-63.
27. Lira FS, Rosa JC, Pimentel GD, Santos RV, Carnier J, Sanches PL, et al. Long-term interdisciplinary therapy reduces endotoxin level and insulin resistance in obese adolescents. *Nutr J*. 2012;11(74):74.
28. Cohen JI, Maayan L, Convit A. Preliminary evidence for obesity-associated insulin resistance in adolescents without elevations of inflammatory cytokines. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Jun 8;4(1):26.
29. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynol Pol*. 2011;62(6):499-505.
30. Kim SJ, Kim HS, Jung JW, Kim NS, Noh CI, Hong YM. Correlation between epicardial fat thickness by echocardiography and other parameters in obese adolescents. *Korean Circ J*. 2012 Jul;42(7):471-8.
31. Aguilar Cordero MJ, Gonzalez Jimenez E, Sanchez Perona J, Padilla Lopez CA, Alvarez Ferre J, Ocete Hita E, et al. [Obesity and its relation with markers of inflammation and erythrocyte fatty acids in a group of overweight adolescents]. *Nutr Hosp*. 2012 Jan-Feb;27(1):161-4.
32. Reyes M, Gahagan S, Diaz E, Blanco E, Leiva L, Lera L, et al. Relationship of adiposity and insulin resistance mediated by inflammation in a group of overweight and obese Chilean adolescents. *Nutr J*. 2011;10(4):4.
33. Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3-16 years. *Am J Prev Med*. 2010 Oct;39(4):314-20.

34. Siegrist M, Hanssen H, Lammel C, Haller B, Halle M. A cluster randomised school-based lifestyle intervention programme for the prevention of childhood obesity and related early cardiovascular disease (JuvenTUM 3). *BMC Public Health*. 2011;11(258):258.
35. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Dec 15;54(25):2396-406.

6 CONCLUSÕES

A obesidade configura um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, com aumento de prevalência nos últimos anos, atingindo crianças e adolescentes nos mais diversos níveis sócio-culturais e econômicos. Com as descobertas mais recentes, esta doença tem sido considerada uma inflamação de baixo grau, associada a eventos cardiovasculares que podem levar ao óbito. Ainda sim, observamos limitações quanto á abrangência de tratamento, acesso á população fora de centros especializados e conhecimento dos profissionais de saúde quanto ao mecanismo de desenvolvimento da inflamação na obesidade.

O presente estudo demonstrou que não houve mudança na evolução de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, adiponectina) e PCRus de crianças e adolescentes em tratamento clinico para a obesidade, acompanhadas ao longo de 12 meses em ambulatório especializado para tratamento de obesidade.

Não observamos associação entre PCRus e os indicadores da SM, embora os percentuais de inflamação moderada e alta tenham diminuído, e os indivíduos que mais melhoraram o PCRus, também tenham melhorado o HDL e dislipidemia. Da mesma forma que não houve associação entre IL-6 com IMC-z, pregas cutâneas e CA. Por outro lado, observamos uma associação entre IMC-z e TNF- α , mas não entre esta adipocina e outros indicadores de obesidade central e global, assim como com triglicerídeos e insulina sérica.

Por fim, ao avaliar a adiponectina, não observamos sua correlação com obesidade central, valores de *HOMA* e perfil lipídico.

Embora nossos resultados não tenham demonstrado estas diferenças, acreditamos na relevância clinica de nossos achados, pelo desenvolvimento destes componentes tão precocemente nesta população, e podemos ponderar que se o seguimento fosse mais longo e

os pacientes tivessem modificado composição corporal mais efetivamente, talvez observássemos uma modificação nos valores séricos das adipocinas e do PCRus.

Como perspectiva futura, o comportamento das adipocinas e marcadores inflamatórios devem ser avaliados, especialmente em adolescentes, em estudos prospectivos, e com a presença de um grupo controle. Desta forma, permitirá conhecer melhor a gênese da inflamação oriunda da obesidade na população juvenil, permitindo uma abordagem precoce e eficaz.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos convidando o seu (a) filho (a) a participar de um estudo que será realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). O objetivo deste estudo é avaliar a evolução de elementos sanguíneos correspondentes à obesidade em crianças e adolescentes com excesso de peso, atendidas no ambulatório de obesidade infantil do HCPA, ao longo de 12 meses.

A participação no estudo consiste em comparecer no ambulatório de Obesidade Infantil do HCPA, quando os participantes passarão por avaliação de medidas antropométricas (peso, altura, circunferências, pregas cutâneas), verificação da pressão arterial e teste de Tanner que consiste em se auto-avaliar e classificar o estágio de maturação sexual através de uma figura padronizada. Também haverá a realização de exame de gorduras e açúcar sangue, além de outros exames de sangue que podem indicar inflamação. Será realizado o teste de bioimpedância, onde seu filho (a) deverá estar em jejum de 4h, este teste é realizado em 5 minutos e consiste na colocação de 2 adesivos na mão e 2 no pé para que um aparelho faça a medida de gordura corporal e das calorias gastas. Todas as avaliações serão realizadas individualmente, privilegiando-se a privacidade dos participantes. A cada 6 meses, duas amostras de sangue serão coletadas no Laboratório de Análises Clínicas do HCPA para a realização de todos os testes, como já é rotina no Ambulatório. Sensação de desconforto no braço, de intensidade e duração variável, com presença ou não de hematoma, é esperada após a coleta de sangue.

Estou ciente de que aceitar ou recusar participar do estudo não modifica o atendimento de meu filho no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e de que posso, a qualquer momento, sem prestar explicações, retirar a minha permissão para a utilização das informações fornecidas, sem que isto acarrete qualquer prejuízo ao participante pelo qual sou responsável.

Os profissionais envolvidos nesse projeto de pesquisa comprometem-se de que os participantes não serão identificados ao ser apresentado os resultados do estudo.

Após ter sido devidamente informado da finalidade e do que consiste, concordo que o participante pelo qual sou responsável participe deste estudo.

Assinatura do responsável

Nome:

Documento de Identificação:

Em caso de dúvidas, a pesquisadora responsável por este estudo é Elza Daniel de Mello; fone: 33588199; 9955-0835.

Data: ___/___/___

APÊNDICE B - FICHA DE ACOMPANHAMENTO ANTROPOMÉTRICO E DE EXAMES LABORATORIAIS

Variáveis	Inclusão/data:	6 meses/data:	12 meses/data:
Peso (kg)			
Altura (cm)			
IMC(kg/m ²)			
Circunferência de Cintura (cm)			
Circunferência Abdominal (cm)			
Circunferência de Quadril (cm)			
Prega Cutânea Tricipital(mm)			
Prega Cutânea Subescapular(mm)			
Auto avaliação de Tanner	(P1) (P2) (P3) (P4) (P5) (M1) (M2) (M3) (M4) (M5) (G1) (G2) (G3) (G4) (G5)	(P1) (P2) (P3) (P4) (P5) (M1) (M2) (M3) (M4) (M5) (G1) (G2) (G3) (G4) (G5)	(P1) (P2) (P3) (P4) (P5) (M1) (M2) (M3) (M4) (M5) (G1) (G2) (G3) (G4) (G5)
Pressão Arterial			
BIA portátil	% gordura	% gordura	% gordura
BIA eletródos	BIA % gordura peso gordura peso M magra peso água TMB % água % M magra bioresistência reactância	BIA % gordura peso gordura peso M magra peso água TMB % água % M magra bioresistência reactância	BIA % gordura peso gordura peso M magra peso água TMB % água % M magra bioresistência reactância
Colesterol total			
HDL			
LDL (calcular)			
triglicerídeos			
Glicose Jejum			
Insulina			

HOMA (calcular)

PCR us

IL-6

TNF- α

Adiponectina

ANEXOS

ANEXO A - ARTIGO DE REVISÃO: COMO AVALIAR O PROCESSO INFLAMATÓRIO EM CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO?

Artigo já publicado na revista HCPA

MIRAGLIA, F; DE MELLO, E.D. Como avaliar o processo inflamatório em crianças com excesso de peso? **Rev HCPA**, v. 32, n. 3, p. 332-339, 2012.

COMO AVALIAR O PROCESSO INFLAMATÓRIO EM CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO?

How to evaluate the inflammatory process in children with excess weight?

Fernanda Miraglia¹ Elza Daniel de Mello²

¹ Nutricionista Mestre PPG Ciências Médicas:Nefrologia(FAMED/UFRGS, Doutoranda PPG Saúde da Criança e Adolescente, Professora Curso Nutrição do Centro Universitário La Salle.

² Doutora em Pediatria, Serviço de Nutrologia do HCPA e Departamento de Pediatria (FAMED/UFRGS)

Autor para correspondência: Fernanda Miraglia, Rua Tiradentes, 68/302 Bairro Independência, CEP 90560-030, Porto Alegre, RS – Brasil, Fone: (51) 81558765, e-mail: fernandamiraglia@terra.com.br.

RESUMO

A obesidade é um fenômeno mundial com o aumento da prevalência, especialmente em áreas urbanas e na população infantil. O tecido adiposo não é mais considerado apenas como um regulador de temperatura corporal ou um protetor mecânico, mas um órgão endócrino que libera adipocinas de ação pró- inflamatória, formando um elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares e a inflamação é um estado conseqüente à obesidade. O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina- 6 (IL-6) e Fator Inibidor do Plasminogênio (PAI-1) são exemplos de substâncias liberadas pelo tecido adiposo, especialmente pelo depósito de gordura abdominal, que contribuem para a resistência á insulina. A leptina e adiponectina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo tecido adiposo que tem atuação no metabolismo dos lipídeos e carboidratos, regulando os processos metabólicos. A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é um biomarcador do processo aterosclerótico, e também esta envolvida na patogênese da aterosclerose, pois é produzida no fígado em resposta á citocinas inflamatórias. O tecido adiposo em excesso promove o aumento das adipocinas circulantes que desencadeiam uma série de alterações corporais, relacionados á eventos cardiovasculares. O tratamento da obesidade que acarrete em mudanças no estilo de vida, com a redução da gordura visceral, ainda são as medidas mais eficazes para diminuição do processo inflamatório, especialmente na população infanto juvenil.

Palavras-chave: obesidade; genética.

ABSTRACT

Obesity is a global phenomenon with increasing prevalence, especially in urban areas and in children. Adipose tissue is no longer considered only as a regulator of body temperature or shield mechanic, but an endocrine organ that releases pro-inflammatory adipokines action,

forming a link between adiposity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases and inflammation is a consequence of the obesity. The TNF- α , IL-6 and PAI-1 are examples of substances released by adipose tissue, especially the deposition of abdominal fat, which contribute to resistance to insulin. Leptin and adiponectin are the most abundant adipokines synthesized by adipose tissue that is active in carbohydrate and lipid metabolism, regulating metabolic processes. hs-CRP is a biomarker of atherosclerosis, and also is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, it is produced in the liver in response to inflammatory cytokines. The excess fat promotes the increase of circulating adipokines which trigger a series of body changes, related to cardiovascular events. The treatment of obesity which leads to changes in lifestyle, with the reduction of visceral fat, are still, the most effective measures for reducing inflammation, especially among young children.

Keywords: obesity; genetics

INTRODUÇÃO

A obesidade é um fenômeno mundial com o aumento da prevalência, especialmente em áreas urbanas (1) e na população infantil (2,3). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), através da Pesquisa de Orçamentos Familiares POF 2008-2009, uma em cada três crianças de 5 a 9 anos está acima do peso recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Nos adolescentes do sexo masculino, nas últimas décadas, houve aumento da prevalência de excesso de peso de 3,7% (1973/1974) para 21,7% (2008/09). Já no sexo feminino o aumento foi de 7,6% para 19,4% neste mesmo período. Entre os adultos da região Sul, a prevalência de excesso de peso foi de 56,8% nos homens e 51,6% nas mulheres (4).

O tecido adiposo não é mais considerado apenas como um regulador de temperatura corporal ou um protetor mecânico, mas sim um órgão endócrino, especialmente o Tecido

Adiposo Branco (TAB). O TAB é altamente ativo, liberando adipocinas de ação pró-inflamatória, considerados um elo entre adiposidade, síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (5).

As crianças e adolescentes obesos são considerados um grupo de risco para o desenvolvimento de SM, pois a obesidade parece ser um precursor da resistência à insulina (RI). Embora não exista consenso para determinação da SM no grupo infantojuvenil, sabe-se que ela tem início na infância quando associado ao excesso de peso, havendo necessidade de tratamento precoce (5,6).

A literatura ainda dispõe de limitadas informações acerca da relação do processo inflamatório oriundo da obesidade na população infantojuvenil. Em adultos, esta associação parece já estar estabelecida, onde tempo de exposição ao excesso de peso contribuem para este processo. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura pediátrica concernente às inter-relações entre obesidade, inflamação e síndrome metabólica, através de revisão de literatura, artigos de revisão e originais publicados em revistas nacionais e internacionais. Para isso buscou-se na base de dados PUBMED/MEDLINE e SCIELO, artigos de revisão e originais com metodologia transversal, dando preferência para publicações nos idiomas inglês, espanhol e português, a partir do ano 2000, utilizando como principais descritores os termos *obesity, inflammatory cytokines, adipokines, adipose tissue, metabolic syndrome*.

Obedecendo a metodologia proposta foram encontrados 78 artigos que serviram para o embasamento teórico desta revisão, entretanto foram selecionados para a citação os estudos com melhor metodologia e didática publicados em periódicos de maior impacto.

Tecido adiposo como órgão endócrino

O tecido adiposo é o principal órgão de reserva energética, e basicamente, nos mamíferos, se divide entre TAB e Tecido Adiposo Marrom (TAM). O TAM é mais

vascularizado e apresenta principalmente a função termogênica, estando basicamente presente em fetos e recém nascidos (7). O TAB têm funções mais abrangentes, como: protetora, isolante térmico, produtor de energia e a função endócrina (8).

O TAB é um órgão metabolicamente ativo que secreta, através de seus adipócitos, substâncias bioativas como proteínas e peptídeos de ação local ou sistêmica chamadas de adipocinas (9,10). Cada adipócito secreta pequenas quantidades destas substâncias, mas por ser um dos maiores órgãos do corpo humano, sua produção gera um grande impacto nas funções corporais. Estas adipocinas têm ação pró-inflamatória e correlação positiva com o grau de obesidade e o tipo de distribuição de gordura corporal (11).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina- 6 (IL-6) e Fator Inibidor do Plasminogênio (PAI-1) são exemplos de substâncias liberadas pelo tecido adiposo (12) que contribuem para a RI, especialmente pelo depósito de gordura abdominal. A gordura visceral representa um papel importante na gênese das doenças cardiovasculares, pois as citocinas inflamatórias são liberados no organismo via veia porta, chegando ao fígado rapidamente, acelerando o processo inflamatório (11).

Marcadores Inflamatórios e Adipocinas na Obesidade

Os termos adipocitocinas e adipocinas são usados e por vezes se confundem na literatura. Ambas, são proteínas ou peptídeos secretados pelo tecido adiposo. As adipocitocinas, como o TNF- α e a IL-6, atuam como citocinas, respondendo com aumento na sua secreção ao excesso de peso. Nem todas adipocitocinas têm esta função, elas são altamente diversificadas em termos de estrutura e funcionalidade, atuando como citocinas clássicas, fatores de crescimento e proteínas sistêmicas complementares, além de proteínas envolvidas na regulação de pressão arterial, homeostase vascular, angiogênese e metabolismo de lipídeos e glicídeos (13). Desta forma, o termo que parece ser mais adequado como

referência é adipocina, pois engloba todas as proteínas e peptídeos secretados pelos adipócitos, independente de sua função (8,14).

A leptina e adiponectina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo TAB(15), atuando no metabolismo dos lipídeos e carboidratos e regulando os processos metabólicos. As outras adipocinas são TNF- α , IL-6, e interleucina- 1 (IL-1), CC – *chemokine ligand 2* (CCL2) e *visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor* (vaspin) (9).

Leptina

A leptina é um hormônio polipeptídeo com 167 aminoácidos do tecido adiposo que age em *feedback*, regulando o apetite e o tamanho dos adipócitos através de mecanismos hipotalâmicos, controlando a ingestão alimentar e a taxa metabólica basal (16). Os altos níveis de leptina inibem o apetite, a menos que exista uma resistência a ela. A proporção de leptina livre e ligada é dependente do índice de massa corporal (IMC), da quantidade de gordura corporal e dos níveis iniciais de leptina. Os indivíduos obesos apresentariam uma redução no número de receptores de leptina, desencadeando uma resistência à sua ação periférica, e explicando o aumento de peso. Os fatores ambientais, como ingestão alimentar e atividade física, também parecem estar envolvidos na sensibilidade da leptina (13).

Adiponectina

A adiponectina é uma proteína expressa exclusivamente pelo tecido adiposo e diminui à medida que o tecido adiposo aumenta, apresentando efeito anti aterogênico, inibindo a adesão de monócitos ao endotélio vascular. Evidências disponíveis sugerem que os indivíduos que apresentam concentrações circulantes aumentadas desta proteína estão menos sujeitos à diabetes tipo 2, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas (13). São efeitos

vasculares da adiponectina: 1) função antiateroesclerótico; 2) redução da expressão do TNF- α e diminuição desta adipocina sobre a resposta inflamatória do endotélio; 3) inibição dos efeitos das lipoproteínas de baixa densidade oxidadas; e 4) inibição de migração e proliferação de células endoteliais. Modificações dietéticas, visando diminuir a RI, aumentam a expressão gênica da adiponectina, bem como seu conteúdo circulante (18).

Segundo Prado (2009), diversos estudos têm investigado a associação entre adiponectina e marcadores inflamatórios em diferentes populações. A resposta anti-inflamatória da adiponectina parece ser mediada por outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, o TNF- α e a proteína C reativa (13).

TNF- α

O TNF- α é uma citocina com ação autócrina, parácrina e endócrina produzida pelo tecido adiposo, relacionado a processos metabólicos e processos crônicos de inflamação, podendo inibir a proliferação de células tumorais e promover a apoptose celular (19, 20). Ela age nos adipócitos, regulando o acúmulo de gordura corporal, pela inibição da lipogênese e aumento da lipólise (21,22)

Evidências científicas têm demonstrado correlação positiva entre TNF- α e os componentes da SM, visto que ele induz à diminuição significativa dos transportadores de glicose e à hipertrigliceridemia, por estímulo à síntese de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), danificando a estrutura dos receptores de insulina (23). Há ainda evidências de que o aumento da expressão gênica da TNF- α , bem como sua elevada concentração plasmática, pode alterar a liberação de outras adipocinas, como adiponectina, contribuindo para a indução da obesidade (24).

IL-6

A IL-6 é uma citocina pró- inflamatória secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos, que atua no desenvolvimento da hiperinsulinemia na SM. Ela ainda pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica pelo seu efeito parácrino, autócrino e endócrino (25).

A IL-6 tem sua concentração proporcional à quantidade de tecido adiposo e sua localização principal é na região abdominal (23), e o tecido adiposo visceral produz cerca de três vezes mais de IL-6 do que o subcutâneo (26). O conteúdo plasmático de IL-6 apresenta correlação positiva com o aumento da superfície corporal, e inversa à sensibilidade à insulina. Esta proteína é capaz de reduzir a lipase lipoprotéica, estimular a síntese hepática de triacilglicerol, contribuindo para o aumento dos ácidos graxos livres e a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral (23).

PCR-us

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta às citocinas inflamatórias, especialmente o TNF- α , a IL-6 e a IL-1 (27). Ela é considerada um biomarcador do processo aterosclerótico, e também está envolvida na patogênese da aterosclerose (28).

Estudos epidemiológicos recentes têm documentado que discretas elevações nas concentrações de PCR-us, mesmo dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes (29;30). Nos últimos 12 anos, alguns estudos vêm relacionando obesidade e PCR-us, principalmente em adultos. Questiona-se se a elevação de PCR-us é consequência ou está diretamente envolvida na fisiopatologia de doenças crônicas. Na infância, como a prevalência de doenças crônicas é menor, a associação entre este marcador inflamatório e obesidade ainda é pouco conhecido (9).

Ferritina

Recentemente, um pequeno número de estudos tem demonstrado o aumento dos níveis séricos de ferritina como resposta à inflamação, na presença de excesso de peso (31), confirmando que a absorção de ferro é prejudicada pelo aumento da adiposidade e pelo processo inflamatório. Podendo desta forma, a ferritina ser considerada uma medida imperfeita, que ao mesmo tempo reflete as reservas de ferro, e está aumentada em estados inflamatórios como na obesidade e na SM(32).

A figura-1 apresenta as principais adipocinas e suas categorias funcionais.

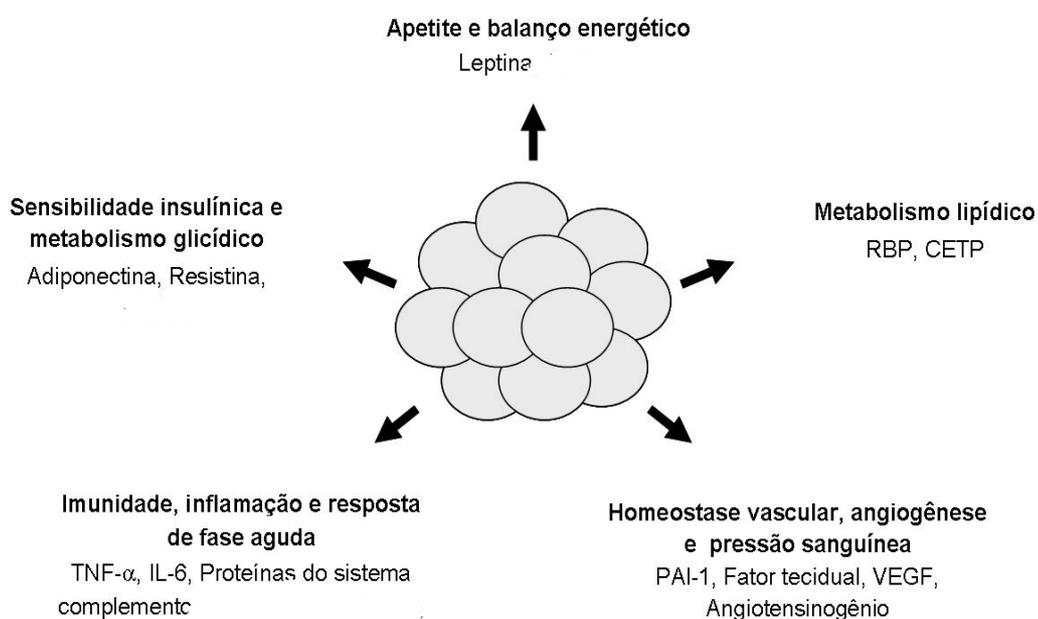


Figura 1 - Principais adipocinas e suas categorias funcionais.

TNF-a: Fator de Necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6; CETP: Proteína de transferência de colesterol éster; PAI-1: Inibidor da ativação de plasminogênio; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Modificado de Leite LD, 2009.

O Quadro 1 apresenta as principais adipocinas, e o PCR-us e apresenta suas características na presença de excesso de peso.

Nome	Principais características	Fonte
Leptina	Regula tamanho dos adipócitos Controla a ingestão alimentar Controla a taxa de metabolismo basal	9,16
Adiponectina	Inversamente proporcional ao tecido adiposo Possui efeito antiinflamatório e antiesclerótico	13,18
TNF- α	Regula o acúmulo de gordura corporal Diminui os transportadores de glicose Aumenta os triglicerídeos Danifica a estrutura dos receptores de insulina	21,22, 23,24
Inteleucina-6	Principal concentração na gordura visceral Contribui para desenvolvimento lesão aterosclerótica Atua no desenvolvimento da hiperinsulinemia	23,25
PCR-us	Envolvido na aterosclerose Associado ao aparecimento de doença cardiovascular e diabetes mellitus	29,30

Quadro 1 - Principais adipocinas e o PCR-us e suas características no excesso de peso

Inflamação, Obesidade e Componentes da Síndrome Metabólica

A inflamação é um estado conseqüente à obesidade, embora alguns autores (12,13) defendam que a obesidade seja resultado da doença inflamatória. Evidências sugerem que o processo inflamatório pode ser conseqüência de desordens provenientes da obesidade, como RI, hiperlipidemia ou SM(12,13). Ao certo, sabe-se que a obesidade e a inflamação estão associadas e uma contribui para o agravamento da outra (15).

O excesso de peso na infância é considerado um fator de risco para SM e diabetes tipo 2 tanto na adolescência quanto na idade adulta (3), em especial pela hiperinsulinemia e intolerância à glicose. Evidências disponíveis indicam, de modo ainda não totalmente claro, que a presença de gordura visceral interfere negativamente no metabolismo e na hemodinâmica, representando um elo entre as diversas facetas da SM (33).

Apesar de ainda não haver consenso no diagnóstico de SM na população infanto juvenil, diversos estudos apontam seu surgimento na infância, especialmente, na presença de excesso de peso (34). Desde 2004, muitas entidades vêm trabalhando de forma a padronizar e simplificar os critérios diagnósticos desta enfermidade na infância e adolescência, buscando critérios menos sofisticados e que venham a atender diferentes centros. Desta forma, a medida da circunferência abdominal (CA) foi adotada como método mais prático e econômico para avaliação dos fatores de risco de desenvolvimento da SM, especialmente pela correlação com a hiperinsulinemia. Embora haja variação de acordo com a etnia e a precisão do avaliador, a CA é considerada o melhor parâmetro clínico para determinar o grau de gordura abdominal (35), e crianças com valores de CA acima do P90 (quadro 2) apresentariam maior predisposição ao desenvolvimento de inúmeros fatores de risco para a SM (36).

Na puberdade, em consequência da modificação nas taxas de estrogênio e testosterona, ocorre uma redistribuição na gordura corporal de forma diferente entre os sexos. No sexo masculino, a gordura das extremidades concentra-se no tronco e no sexo feminino ocorre o inverso (37). Entretanto, alguns pesquisadores afirmam que, na população infantojuvenil com excesso de peso, a gordura concentra-se na região abdominal, independente do sexo (38).

A hiperinsulinemia é um fator relevante no desenvolvimento de componentes para a SM como a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica e a hiperuricemia. A RI também contribui para alterações no metabolismo dos lipídeos, especialmente por alterar as enzimas

que fazem parte deste contexto, como aumento do VLDL-c, diminuição do HDL-c e mudança na densidade e tamanho do LDL-c, tornado-as mais ricas em apolipoproteína B (39).

A disfunção endotelial pode ser uma consequência da RI e inflamação e ocorre por um desequilíbrio da homeostase vascular, tornando-se parte da patogênese e do curso clínico das doenças cardiovasculares, e ao risco futuro de eventos cardiovasculares (40,41).

<i>Etnia</i>	<i>Branco</i>		<i>Negro</i>	
<i>Idade (anos)</i>	<i>Meninas</i>	<i>Meninos</i>	<i>Meninas</i>	<i>Meninos</i>
5	59	57	56	56
6	61	60	60	59
7	61	64	61	67
8	75	73	67	65
9	77	73	74	78
10	88	75	79	79
11	90	83	79	87
12	89	83	87	84
13	95	94	87	81
14	99	96	85	92
15	99	88	81	85
16	97	93	91	90
17	90	86	101	105

Quadro 2 - Valores em cm de Circunferência Abdominal em Crianças e Adolescentes correspondentes aos percentil 90

Fonte: Freedman et al ⁴²,

Implicações práticas

A obesidade configura como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, acarretando modificações metabólicas, como a RI e alterações endoteliais, por meio de efeitos pró-inflamatórios das adipocinas (43, 44).

O tecido adiposo em excesso promove o aumento das adipocinas circulantes que desencadeiam uma série de alterações corporais, como o controle da ingestão alimentar e o balanço energético, a imunidade, a sensibilidade à insulina, os níveis de pressão arterial, o metabolismo lipídico, a angiogênese. Estas alterações estão fortemente relacionadas ao surgimento de eventos cardiovasculares (13).

Avaliar as adipocinas necessita de padrões de referência para esta população que nem sempre estão disponíveis, sendo apenas, os valores de PCRus, os padronizados. Além disto, devemos considerar que poucos centros fora do âmbito da pesquisa estão preparados para realizar as análises destes marcadores de inflamação, sendo seu custo também elevado (5,13).

Alguns medicamentos como as estatinas, o ácido acetilsalicílico e os inibidores de conversão de angiotensina também estão sendo testados com bons resultados na diminuição da secreção das adipocinas (45). O conhecimento que a obesidade e o excesso de gordura visceral acarretam em aumento das adipocinas pró-inflamatórias, poderiam indicar a necessidade de tratamento mais agressivo, visando prevenir eventos cardiovasculares (43).

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença crônica que desencadeia não só a RI como a secreção de marcadores inflamatórios, tais como adipocinas e PCRus, que cursam com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aumento da mortalidade. Fazer o diagnóstico precoce e tratar a obesidade são desafios latentes dos profissionais da saúde. O tratamento da obesidade que acarrete em mudanças no estilo de vida, com a redução da gordura visceral, ainda são as

medidas mais eficazes para diminuição do processo inflamatório, especialmente na população infante juvenil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr* 2001 Feb 1;4(1A):109-16.
2. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ* 2000 Nov 28;163(11):1429-33.
3. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. *J Pediatr (Rio J)* 2002 Jul 1;78(4):335-40.
4. IBGE POF 2008 -2009. Desnutrição cai e peso das crianças ultrapassa padrões internacionais– Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil. IBGE. 2010.
5. Bastos DHM, Rogero MM, Áreas JAG, Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2009.
6. Moraes ACF, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 25(6):1195-1202, jun, 2009
7. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S192-203.
8. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB . O tecido adiposo como centro regulador do Metabolismo, *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 50 n° 2 Abril 2006.
9. Leite L, Rocha EDM, Brandão-Neto J. Obesidade uma doença inflamatória *Revista Ciência & Saúde*, Porto Alegre, v. 2, n. 2, p. 85-95, jul./dez. 2009;
10. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55.
11. Franco RR. Marcadores Inflamatórios e infecciosos em pacientes com Síndrome metabólica. Tese de Doutorado, Porto Alegre, 2010.
12. Das UM. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-66.

13. Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte*. Vol 15 N.5, set/out 2009.
14. Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MR, da Silva MER. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arq Bras Metab*. 2009; 53.
15. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1785-8.
16. Campos LA, Leite AJM, Almeida PC. Prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes escolares do município de Fortaleza, Brasil. *Rev Bras Saúde Materno Infantil*. Abr-jun, 2007; 7(2):183-90.
17. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56
18. Spranger J, Kroke A, Mohling B, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361 (9353) :226-8.
19. Lee EC, Zhan P, Schallhom R, Packman K, Tenniswood M. Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. *Cell Death Differ*. 2003;10:761-71.
20. Coppack SW. Pro-inflammatory and cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60(3): 349(56)
21. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, et al. Depot -related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*. 1998;47:1384-90.
22. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:447-55.
23. Guimarães EDD, Sardinha CLF, Mizurini DM, Tavares do Carmo MG. Adipocinas: uma nova visão de tecido adiposo. *Rev. Nutr, Campinas* , 20(5):549-559, set/out 2007.
24. Ruan H, Miles PD, Ladd CM , Ross K, Golub TR, Olefski JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor – α : implications for insuline resistance. *Diabetes*. 2002; 51(11): 3175-88.
25. Rexrode KM, Pradhan A, Mansos JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*. 2003;13:1-9.

26. Danesch J, Wincup P, Wlaker M, Lennon L, Thompsom A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary disease : prospective study and up date metanalises. *BMJ* 2000; 321:199-204.
27. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006;369:1-16.
28. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a markerin peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*2007;20:1-5.
29. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arq Bras Cardiol* 2005 Jul 1;85(1):3-8.
30. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual –energy X –ray absorpiometry, in children aged 3-19y. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:490-5.
31. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferremia of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:1412–1419.
32. Bekri S, Gual P, Anty R et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in sever obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006; 131: 788-796.
33. De Oliveira AD. Aspectos epidemiológicos da obesidade em escolares - O Estudo de Belo Horizonte. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.
34. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004;4(1):53-62.
35. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekenian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55/8.
36. Maffeis C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatol L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* 2001;9(3):179-87.
37. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev. Nutr., Campinas,* 17(2):237-245, abr./jun., 2004.
38. Moreno LA. Fat distribution in obese and nonobese children and adolescents. *JGastroenterol Nutr* 1998; 27(2):176-80.).
39. Després JP, Lemieux I, Tchernof A, Couillard C, Pascot A, Lemieux S. Distribution et metabolism des masses grasses. *Diabetes Metab* 2001; 27(2):209-14).

40. 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;
41. 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.
42. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concetrantions in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:308-17.
43. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Jr CV. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(2) : 273-279.
44. Comitee on nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003; 112:424-30.
45. Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: S111.

ANEXO B - FICHA DE ACOMPANHAMENTO NO AMBULATÓRIO DE OBESIDADE INFANTIL

Nome:				Prontuário:				Número:			
Sexo: (M) (F) DN: / /				Procedência:				Entrada: / /			
DATA:				DATA:				DATA:			
Idade		CMB:		P.CMB:		Idade		CMB:		P.CMB:	
Peso:		P.Peso:		CB:		P.CB:		Peso:		P.Peso:	
Alt.:		P. Alt:		PCT:		P. PCT:		Alt.:		P. Alt:	
IMC:		P. IMC:		Cintura:		P. Cint:		IMC:		P. IMC:	
IO:		%BIA:		KgBIA:		Quadril:		IO:		%BIA:	
PA:		P. PA		Tanner: (G) (M) (P)		PA:		P. PA		Tanner: (G) (M) (P)	
ADESÃO		ATIVIDADE FÍSICA:		META		ADESÃO		ATIVIDADE FÍSICA:		META	
(D) (T) (F) (N)	1. caminhar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	1. caminhar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	1. caminhar		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	2. brincar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	2. brincar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	2. brincar		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	3. dançar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	3. dançar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	3. dançar		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	4. jogar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	4. jogar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	4. jogar		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	5. andar de bicicleta		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	5. andar de bicicleta		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	5. andar de bicicleta		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	6. pular corda		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	6. pular corda		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	6. pular corda		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	7. ajudar nas atividades domésticas		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	7. ajudar nas atividades domésticas		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	7. ajudar nas atividades domésticas		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	8. ativ. física sistemática		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	8. ativ. física sistemática		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	8. ativ. física sistemática		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	9. subir escadas		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	9. subir escadas		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	9. subir escadas		(D) (C) (A) (M)
ADESÃO		DIETA:		META		ADESÃO		DIETA:		META	
(D) (T) (F) (N)	1. consumir frutas e verduras		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	1. consumir frutas e verduras		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	1. consumir frutas e verduras		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	2. beber água		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	2. beber água		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	2. beber água		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	3. evitar ou diminuir refri		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	3. evitar ou diminuir refri		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	3. evitar ou diminuir refri		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	4. evitar guloseimas		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	4. evitar guloseimas		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	4. evitar guloseimas		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	5. restringir carboidratos		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	5. restringir carboidratos		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	5. restringir carboidratos		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	6. aumentar leite		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	6. aumentar leite		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	6. aumentar leite		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	7. não sucos e/ou refri nas refeições		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	7. não sucos e/ou refri nas refeições		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	7. não sucos e/ou refri nas refeições		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	8. evitar frituras		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	8. evitar frituras		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	8. evitar frituras		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	9. preferir carnes magras		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	9. preferir carnes magras		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	9. preferir carnes magras		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	10. retirar pele do frango		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	10. retirar pele do frango		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	10. retirar pele do frango		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	11. não óleo ou azeite na salada		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	11. não óleo ou azeite na salada		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	11. não óleo ou azeite na salada		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	12. aplicar com moderação		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	12. aplicar com moderação		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	12. aplicar com moderação		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	13. diminuir adoçantes		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	13. diminuir adoçantes		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	13. diminuir adoçantes		(D) (C) (A) (M)
ADESÃO		HÁBITO:		META		ADESÃO		HÁBITO:		META	
(D) (T) (F) (N)	1. horário e locais fixo p/ refeição		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	1. horário e locais fixo p/ refeição		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	1. horário e locais fixo p/ refeição		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	2. tomar café da manhã		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	2. tomar café da manhã		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	2. tomar café da manhã		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	3. j. hs de tv/computador/games		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	3. j. hs de tv/computador/games		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	3. j. hs de tv/computador/games		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	4. não comer fora de hora		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	4. não comer fora de hora		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	4. não comer fora de hora		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	5. fazer 5 a 6 refeições por dia		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	5. fazer 5 a 6 refeições por dia		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	5. fazer 5 a 6 refeições por dia		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	6. mastigar bem e comer devagar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	6. mastigar bem e comer devagar		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	6. mastigar bem e comer devagar		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	7. envolver família		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	7. envolver família		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	7. envolver família		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	8. não repetir		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	8. não repetir		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	8. não repetir		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	9. j. hs sono durante o dia		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	9. j. hs sono durante o dia		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	9. j. hs sono durante o dia		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	10. diminuir tamanho da porção		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	10. diminuir tamanho da porção		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	10. diminuir tamanho da porção		(D) (C) (A) (M)
(D) (T) (F) (N)	11. não comer sobremesa		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	11. não comer sobremesa		(D) (C) (A) (M)	(D) (T) (F) (N)	11. não comer sobremesa		(D) (C) (A) (M)
OBSERVAÇÕES				OBSERVAÇÕES				OBSERVAÇÕES			
Quem atendeu:				Quem atendeu:				Quem atendeu:			

ANEXO C - ARTIGO 1 NA VERSÃO INGLÊS

C-reactive protein concentration in obese children followed in a pediatric/adolescent obesity clinic: changes over 12 months

Fernanda Miraglia¹; Carla Rosane de Moraes Silveira²; Mariur Gomes Beghetto³;

Elza Daniel de Mello⁴

1 Dietician, MSc (Medical Sciences: Nephrology), FAMED/UFRGS, PhD Candidate, Child and Adolescent Health. Professor, Nutrition Program, Centro Universitário La Salle

2 Dietician, MSc (Child and Adolescent Health), Clinical Dietician, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Nutrition Studies Service

3 PhD (Epidemiology), Department of Support and Professional Guidance (DAOP), Nursing School, UFRGS

4 PhD (Pediatrics), Nutrition Studies Service, HCPA, Department of Pediatrics (FAMED/UFRGS)

Correspondence:

Fernanda Miraglia

Rua Tiradentes, 68/302

Bairro Independência

CEP 90560-030, Porto Alegre, RS – Brazil

Phone: (+55-51) 81558765

E-mail: fernandamiraglia@terra.com.br.

Financial support: Research Incentive Fund/Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA)

ABSTRACT

Introduction: Pediatric and adolescent obesity is a serious public health problem in both developed and developing countries. It is associated with cardiovascular risk factors including abdominal fat deposition, insulin resistance (IR), dyslipidemia and hypertension. Adipose

tissue is currently recognized as an endocrine organ that releases proinflammatory cytokines, which may be a link between adiposity, the metabolic syndrome (MS), and cardiovascular disease (CVD). The literature provides limited information on the relationship between inflammation and obesity in the pediatric/adolescent population. This paper aims to describe the changes in CRP concentration over a 12-month period and investigate whether CRP concentrations are associated with the components of MS in obese children and adolescents followed in an outpatient obesity clinic. **Methods:** Children and adolescents undergoing clinical treatment for obesity were studied. Assessment included anthropometric evaluation and determination of arterial blood pressure, waist circumference, lipid profile, fasting glucose and insulin, and CRP concentration at three time points: study entry (baseline), 6 months, and 12 months. **Results:** We evaluated 27 children and adolescents with a median age of 10.3 years. Media CRP values at the three time points were: 1.67 mg/L (0.53-3.99 mg /L), 1.42 mg/L (0.34-2.49 mg/L) and 0.97 mg/L (0.18-2.03 mg/L) ($p = 0.083$). We observed a reduction in blood pressure levels, fasting insulin, fasting glucose, HOMA and MS components, however without statistical significance. Individuals with the most marked drop in CRP also improved their lipid profile ($p = 0.09$) and increased HDL-c ($p = 0.028$). For the remaining variables, no correlation, or only a weak correlation with the MS was observed. **Conclusion:** In this study with obese children and adolescents, the median CRP concentration decreased over 12 months, however without statistical significance. The percentage of patients with moderate and severe inflammation also decreased. Despite the improvement in HDL and dyslipidemia in individuals with the most marked improvement in CRP, an association between hsCRP and MS components was not observed.

Keywords: children, obesity, adolescents, adipokines, inflammation

INTRODUCTION

The prevalence of obesity, a worldwide phenomenon¹⁻², is increasing steadily, particularly in urban areas³ and among children.⁴⁻⁵ As a component of the metabolic syndrome (MS), abdominal obesity is also a risk factor for the development of cardiovascular disease (CVD).⁶ In Brazil, the 2008-2009 Household Budget Survey carried out by the Institute of Geography and Statistics (IBGE) revealed that overweight has increased significantly in the past 34 years in children starting at age 5 as well as in adolescents of both sexes and adults.⁷

Adipose tissue is currently recognized as an endocrine organ that releases proinflammatory cytokines, a possible link between adiposity, MS, and CVD.⁸⁻¹⁰ Since obesity might be a precursor to insulin resistance (IR), obese children and adolescents are considered as a risk group for the development of MS and CVD. Although there is no consensus regarding specific criteria to diagnose MS in children and adolescents, there is evidence that overweight is associated with the onset of MS in childhood, suggesting the need for early treatment.⁸⁻⁹ Cutoff points for the diagnosis of MS in the pediatric population have been suggested by the International Diabetes Federation (IDF), including waist circumference at the 90th percentile or higher¹¹ and at least two of the following: fasting glucose ≥ 110 mg/dL, triglycerides (TG) ≥ 100 mg/dL, high density lipoprotein (HDL-C) <40 mg/dL and blood pressure ≥ 90 th percentile adjusted for age, sex, and height percentile.¹² The IDF does not recommend diagnosing the MS before 10 years of age. However, in all age groups, waist circumference ≥ 90 th percentile should be an indicator of the need to lose weight.]

C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein produced by the liver in response to inflammatory cytokines, especially tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), and interleukin 1 (IL-1).¹¹ CRP is a biomarker of the atherosclerotic process, and is also involved in the pathogenesis of atherosclerosis.¹³

Recent epidemiological studies have found that mild elevations in CRP levels, even within the reference range, may predict the onset of CVD and diabetes.¹⁴⁻¹⁶ In the past 12 years, several studies have related obesity to CRP, especially in adults. One aspect that remains to be determined is whether the increase in CRP levels is a consequence or a trigger of the chronic disease process. In childhood, because of the lower prevalence of chronic disease, not much is known about the association between this inflammatory marker and obesity.¹⁷

The literature provides limited information concerning the impact of the inflammatory process arising from obesity on young children.¹⁸ In adults, evidence shows that length of exposure to excess weight contributes to the inflammatory process. This paper aims to describe the changes in CRP levels in obese children and adolescents followed in a pediatric/adolescent obesity clinic over a 12-month period, and to investigate whether these changes were associated with the establishment of MS components.

METHODS

In this cohort study, the presence of inflammation was assessed using an ultrasensitive CRP assay (us-CRP) to determine the behavior of CRP in a group of obese children and adolescents from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Pediatric/Adolescent Obesity Clinic (AmO). The subjects were followed during 12 months, assessed on 3 occasions: at study entry (baseline), at 6 months, and at 12 months. This study complied with the Brazilian Guidelines and Standards for Research Involving Human Beings (Resolution 196/1996 of the National Health Council) and was approved by the Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA, protocol 10-0231).

The study population comprised obese children and adolescents aged 6 to 13 years (BMI Z-score > +2) from the metropolitan area of Porto Alegre, Brazil, recruited among the

new patients referred to AmO by other HCPA clinics and health managers. The study objectives were explained to all parents and/or guardians, who consented to the participation of their child by signing an informed consent form, in line with the principles of the Declaration of Helsinki.

The study followed the routine care of AmO. Patients were evaluated during monthly visits (anthropometric measurements, blood pressure measurements, and laboratory tests). Blood pressure was measured in the sitting position, with the correct cuff size, according to recommendations from the American Academy of Pediatrics.¹⁹ Body weight was measured using an electronic scale, with participants wearing a sleeveless apron and barefoot, standing upright at the center of the scale. The apron was then weighed and the difference was deducted from the overall weight. All participants had their height measured with a stadiometer, with a scale of 0.1 cm. For that, participants were kept upright, with parallel feet and heels and buttocks and shoulders against the wall. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in kg) by the square of body height (in m²) to calculate the Z-score. To measure waist circumference (WC), a nonstretch tape was used. WC was measured at the *midpoint between the lower border of the rib cage and the iliac crest*. The standards proposed by Freedman et al. were used.¹¹ The examination of bioelectrical impedance (BIA) was performed during the outpatient consultation at the time of arrival of the equipment used patient. The equipment was Biodynamics 310, following the recommendations already filed.

Routine laboratory tests were performed following a 12-hour fast: total cholesterol and fractions, triglycerides, fasting glucose, insulin concentration at time 0 and us-CRP. The tests were performed at the HCPA Laboratory and followed the Institution's protocols. Homeostasis model assessment (HOMA) was calculated using the equation proposed by Mattwes et al.²⁰ {HOMA = [(x insulinemia/18 glucose) / 22.5]}. The reference values used for

classification of lipid profile were those established by the Brazilian Society of Cardiology²¹, and for HOMA, those proposed by Garcia et al.²²

The quantitative determination of CRP in blood samples was performed using a nephelometric method (ultrasensitive). Risk of CVD was then determined based on U.S. Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association reference values: CRP <1mg/L (low risk for CVD), 1 to 3 mg/L (moderate risk), and > 3 mg/L (high risk for CVD).¹

For patients aged 10 years or older, the presence of MS was considered if WC >90th percentile together with three or more criteria adopted by the IDF.¹²

We excluded individuals with endocrine or genetic disorders, tumors and/or on continuous use of medication, as well as those with mental illness or psychiatric disorders that could interfere with participation or understanding, or who refused to participate or have blood samples collected.

Based on the study by Bagalopal et al.², who reported baseline CRP values of 3.11 ± 0.72 in obese adolescents and obtained a mean difference of 30% in CRP concentration after 3 months of an intervention to change habits, and considering a significance level of 5% and 90% power, we estimated a sample of two pairs of observations to demonstrate differences in CRP. Taking into consideration the possibility of obtaining smaller differences in CRP concentrations (<30%), as described by Bagalopal et al.² in 20 to 60% of the patients, the sample size was calculated as 16 patients. Finally, considering the study design (follow-up study), and in view of the 12-month dropout rate at the AmO Clinic, of 50%, the sample was increased to compensate for potential losses, totaling 30 participants.

Statistical analysis

Continuous and symmetric variables were expressed as mean and standard deviation. Variables with asymmetrical distribution were expressed as median and 25-75 interquartile

range. To evaluate the behavior of variables over 12 months, we employed the t test for paired samples (Wilcoxon and McNemar's test). The Mann-Whitney test was used to evaluate the difference in CRP levels between the groups. Spearman's correlation coefficient was used to verify associations between CRP levels and MS components. The significance level was 5%. All analyses were performed using SPSS, version 18.0.

RESULTS

The study included 30 children and adolescents. Three dropped out after the first evaluation. Therefore, we report the results for a group of 27 children and adolescents. Of these, 14 were female, with a median age of 10.3 years (9-12 years). The mean values of BMI Z-score decreased over 12 months ($p < 0.01$), according to WHO criteria.

Median CRP values for each time point were respectively: 1.67 mg/L (0.53-3.99mg / L), 1.42 mg /L (0.34-2. 49mg / L), and 0.97 mg/L (0.18-2.03 mg/L) ($p = 0.083$). CRP levels decreased in 10 patients at high or moderate risk for CVD and remained unchanged during the study period in 15 patients: 8 at low CVD risk, 4 at moderate risk, and 3 patients at high risk for CVD. Two patients at moderate risk at baseline ended the study at high risk of developing CVD. Finally, 4 patients with CRP values corresponding to high risk for CVD at baseline had their CRP values normalized after 12 months.

Figure 1 shows the distribution of CRP values at the three time points according to risk for CVD (high, moderate and low; $p = 0.083$).

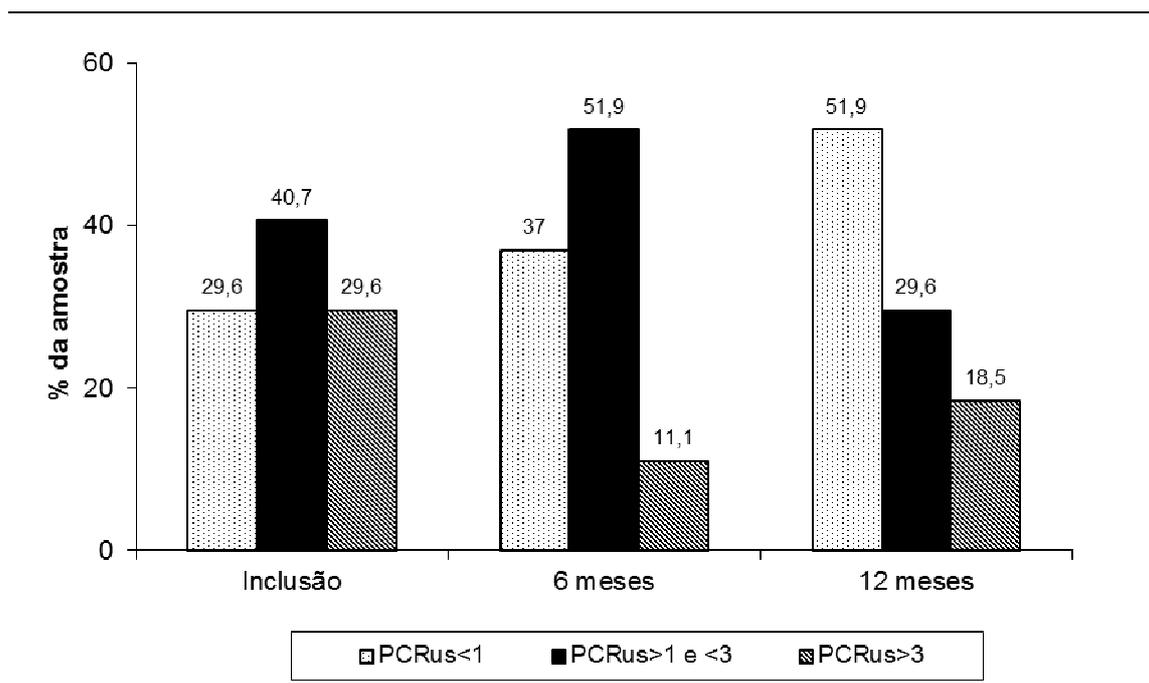


Figure 1. Distribution of patients according to CVD risk determined according to CRP concentrations at study entry, 6 months, and 12 months.

[% da amostra: % of sample], [Study entry – 6 months – 12 months], [CVD risk < 1 – CVD risk > 1 and <3 – CVD risk > 3]

Table 1 shows the behavior of biomarkers of atherosclerosis and anthropometric variables during the study period. There was a decrease in the absolute values of markers in obese patients. Conversely, the number of patients with high WC according to age and sex increased over the observation period. Triceps skinfold thickness changed significantly, but the sum of skinfold thickness and subscapular skinfold remained constant throughout the period. CRP values decreased over 12 months, although without statistical significance.

Table 1. Baseline and 12-month biomarkers of atherosclerosis and anthropometric variables

<i>Variables *</i>	<i>Study entry (baseline)</i>	<i>12months</i>	<i>p-value</i>
CRP (mg /L)	1.7 (0.5 - 4.0)	1.0 (0.2 - 2.0)	0.064
Elevated CRP	8 (29.6)	5 (18.5)	0.453
BMI-z score	3.3 ± 0.8	2.9 ± 0.9	<0.001
Obesity (n)	27 (100)	22 (81.5)	0.063
High WC [n (%)]	17 (63.0)	23 (85.2)	0.109
% MM	70.7 ± 4.9	71.1 ± 3.2	0.651
% GC	31.8 ± 4.4	31.7 ± 4.8	0.897
<i>Skinfolds</i>			
Tricipital	32.3 ± 6.1	30.1 ± 6.8	0.051
Subscapular (mm)	29.3 ± 9.2	30.1 ± 8.9	0.646
Sum	61.6 ± 13.6	60.2 ± 14.6	0.584

* Expressed as n (%), mean± standard deviation or median (25-75 interquartile range), depending on the type of variable and data distribution.

Table 2 shows the comparison between MS markers over the study period. The values of HDLc improved during the follow-up period ($p = 0.025$). We observed a reduction in blood pressure levels, fasting insulin, fasting glucose, HOMA and MS components, however without statistical significance.

Table 2. Blood pressure levels and dyslipidemia/metabolic syndrome-related variables over 12 months, expressed as mean (\pm SD) or median (25-75 interquartile range)

<i>Variables</i>	<i>Study entry (baseline)</i>	<i>12months</i>	<i>P</i>
SBP (mmHg)	105.1 \pm 9.0	103.5 \pm 9.4	0.373
DBP (mmHg)	66.1 \pm 8.8	61.8 \pm 9.3	0.169
High BP (n /%)	8 (29.6)	3 (11.1)	0.180
TG (mg / dL)	81 (md: 54 - 112)	83 (49-120)	0.773
Altered TG (n /%)	5 (18.5)	7 (25.9)	0.625
HDL cholesterol (mg / dL)	37.7 \pm 8.0	39.5 \pm 7.7	0.025
Dyslipidemia (n /%)	20 (74.1)	22 (81.5)	0.580
Glucose (mg / dL)	91.9 \pm 5.5	92.6 \pm 5.2	0.623
High glucose (n /%)	0 (0)	2 (7.4)	
Insulin (mg / dL)	21.3 (md: 14.8 - 25.9)	18.3 (md: 12.8 - 25.0)	0.136
Elevated insulin (n /%)	17 (63.0)	17 (63.0)	0.508
HOMA	4.7 (3.1 - 6.4)	4.1 (2.8 - 5.9)	0.244
Elevated HOMA (n /%)	19 (70.4)	18 (66.7)	1.000
No. of MS components*	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0.582
MS* (n /%)	6 (22.2)	5 (18.5)	1.000

*Age >10 years

The change in CRP levels during the study period, correlated to other components of the MS and other variables (Table 3), indicates that the individuals with the most marked drop in us-CRP also improved their lipid profile ($p = 0.09$) and increased HDL-c levels ($p = 0.028$).

For the remaining variables, no correlation, or else a weak correlation, was observed with the MS.

Table 3. Variation (Δ) of CRP levels (mg/L) over 12 months according to study variables

<i>Variables</i>	<i>Δ of us-CRP (mg/L)</i>	
	<i>Median (25-75 interquartile range)</i>	<i>p</i>
Age - r	-0.012	0.951
Sex		0.141
Male	-0.19 (-1.18 To 1.41)	
Female	-0.89 (-3.34 To 0.03)	
<i>WC elevated at baseline</i>		0.386
Yes	-0.36 (-1.62 To 0.62)	
No	-0.43 (-4.54 to 0.04)	
Δ WC - r	0.188	0.347
Baseline BMI-z	-0.009	0.964
Δ IMC-z - r	0.206	0.302
% Initial MM - r	-0.133	0.510
Δ % MM - r	0.057	0.778
% Initial GC-r	-0.105	0.602
Δ % GC-r	0.300	0.175
Baseline SBP - r	0.154	0.443
Δ SBP - r	0.192	0.405
Baseline DBP - r	0.005	0.979
Δ DBP - r	0.025	0.915

<i>Δ of us-CRP (mg/L)</i>		
<i>Variables</i>	<i>Median (25-75 interquartile range)</i>	<i>p</i>
<i>Elevated baseline BP</i>		0.481
Yes	-0.10 (-1.08 to 0.27)	
No	-0.68 (-3.01 to 0.38)	
Baseline TG - r	-0.021	0.916
<i>Elevated baseline TG</i>		0.928
Yes	-1.09 (-2.49 to 0.44)	
No	-0.28 (-2.36 to 0.16)	
Δ TG - r	-0.075	0.710
Initial HDL - r	0.370	0.057
<i>Low baseline HDL</i>		0.028
Yes	-1.10 (-3.01 to -0.36)	
No	0.04 (-0.19 to 0.63)	
Δ HDL - r	-0.131	0.525
<i>Baseline dyslipidemia</i>		0.009
Yes	-1.10 (-2.86 to 0.01)	
No	0.04 (-0.02 to 2.12)	
Baseline glucose - r	-0.292	0.140
Δ Glucose - r	0.135	0.501
Baselin insulin - r	0.056	0.783

<i>Variables</i>	<i>Δ of us-CRP (mg/L)</i>	
	<i>Median (25-75 interquartile range)</i>	<i>p</i>
<i>Elevated baseline insulin</i>		0.893
Yes	-0.52 (-2.25 to 0.28)	
No	-0.19 (-5.17 to 2.12)	
Δ Insulin - r	-0.110	0.585
Baseline HOMA - r	0.035	0.863
<i>Elevated baseline HOMA</i>		0.621
Yes	-0.36 (-1.96 to 0.34)	
No	- 0.65 (-14.0 to 1.60)	
Δ HOMA - r	-0.090	0.654
No. of MS components at baseline - r	-0.078 0.014	0.699 0.947
Δ No of MS components - r		0.842
<i>Baseline MS</i>	-1.06 (-2.22 to 0.39)	
Yes	-0.19 (-2.38 to 0.23)	
No		

Abbreviations: WC - waist circumference, BMI-z - z score of BMI, SBP - systolic blood pressure, DBP - diastolic blood pressure, BP - blood pressure, TG, triglycerides, HDL-high density lipoprotein, HOMA - homeostatic model assessment, MS - metabolic syndrome

In the first evaluation, 6 patients had CRP values corresponding to moderate or high risk for CVD, without the presence of dyslipidemia. At the end of 12 months, 3 patients had moderate or high risk for CVD, without the presence of dyslipidemia. Likewise, 10 and 12

patients had CRP values corresponding to low CVD risk even with increased levels of WC at baseline and after 12 months respectively.

Figures 2 and 3 show the relationship between the change in CRP levels and lipid profile. Figure 2 shows that the subjects with dyslipidemia at study entry had more reduction in CRP levels than those who were not dyslipidemic. Figure 3 shows that the patients with higher HDL values at study entry had a more marked drop in us-CRP as compared to patients with low HDL at study entry.

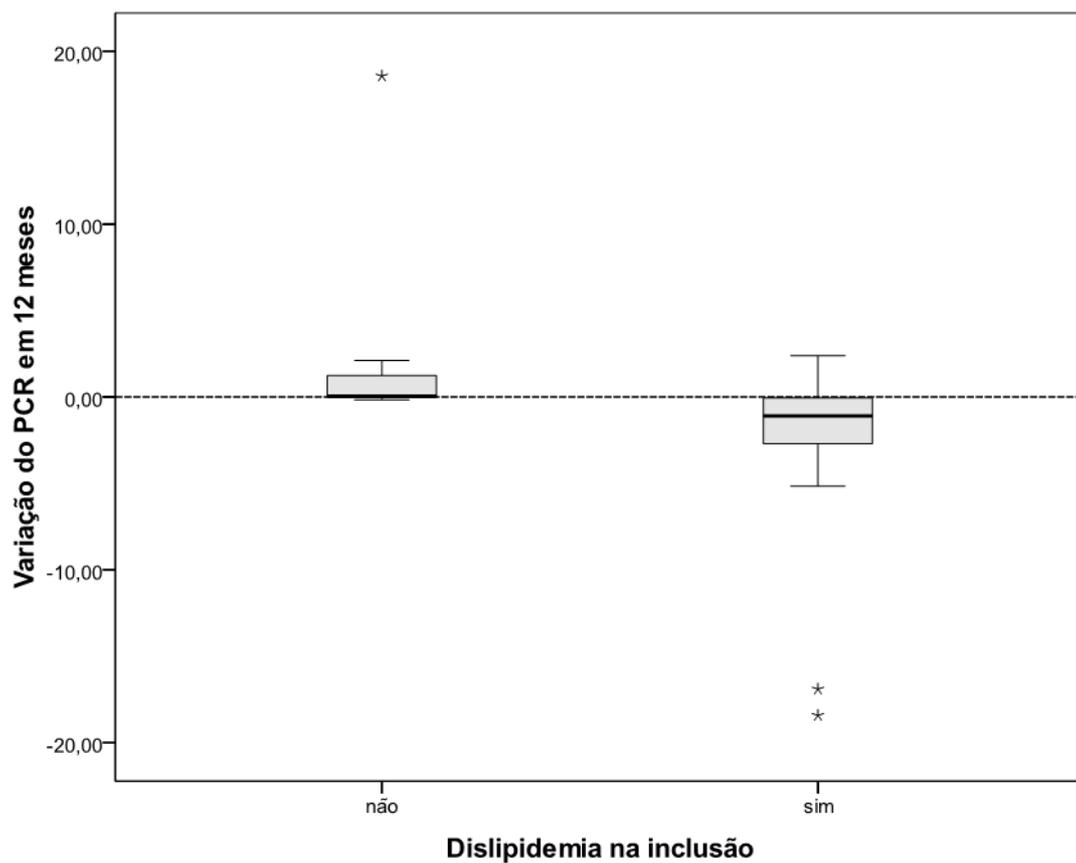


Figure 2. Change in CRP levels over 12 months in patients with dyslipidemia at study entry.

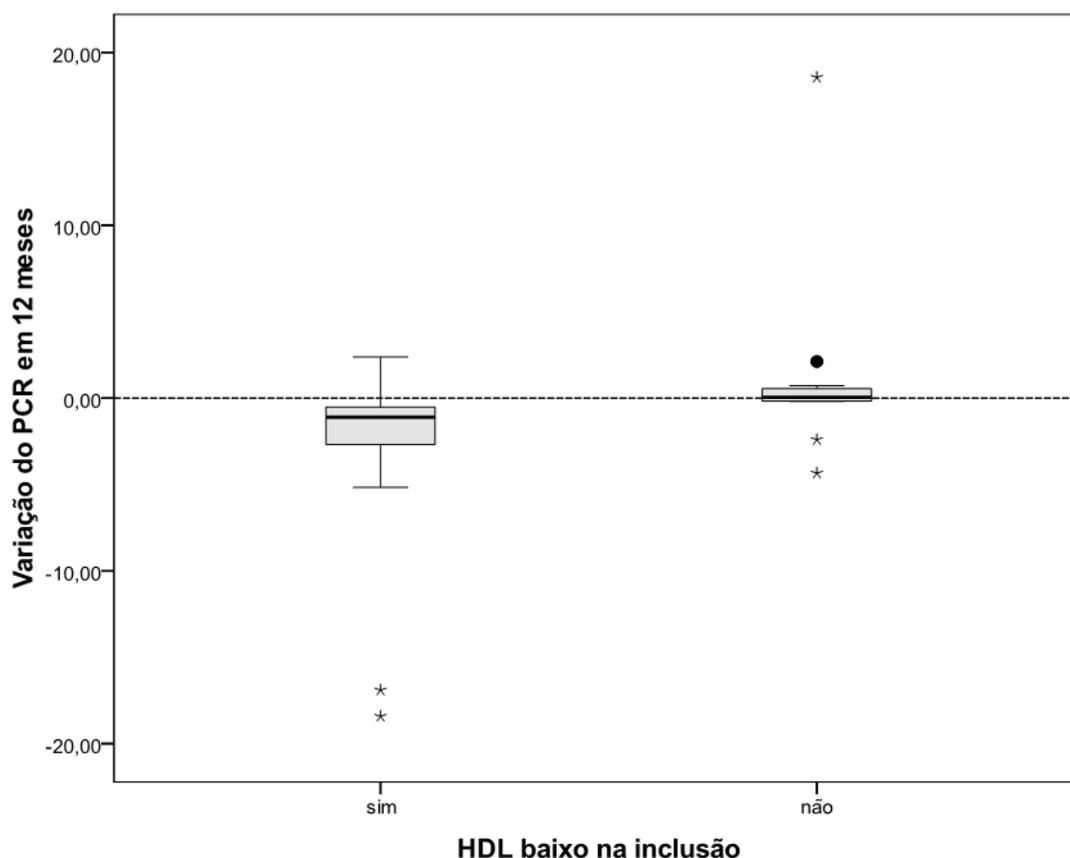


Figure 3. Change in CRP levels over 12 months in patients with low HDL at study entry.

DISCUSSION

Although unspecific, CRP has demonstrated predictive and prognostic value for various forms of CVD, especially if associated with obesity.¹⁵ In this study with children and adolescents, moderate median CRP values were recorded at study entry and after 6 months. However, given the young age of the sample, and therefore the limited time of exposure to obesity, this observation has clinical relevance. Junqueira et al.⁶ analyzed mean CRP values of 0.7 mg/dL (0.3 mg/dL-4.4 mg/dL) in a population of adults over 18 years of age with the aim of assessing which MS components were associated with degree of inflammation. In the present study, CRP values up to 0.3 mg/dL were considered to be normal.

The median levels of CRP declined in our sample over 12 months, especially in females, although statistical significance was not reached. Comparing end-of-study with

baseline values for individual patients, we found a steady or decreased degree of inflammation. We also observed that the percentage of high and moderate inflammation decreased over the period analyzed. Also, children and adolescents with the most marked decrease in us-CRP levels had improved HDL-c levels, which in the long term may translate into a beneficial effect relating to the control and prevention of atherosclerosis.²³⁻²⁵

Values of BMI Z-score also declined over the study period, although the percentage of fat determined by BIA and skinfold thickness did not change. WC values considered as high for age and sex increased in 6 patients over the period, while elevated insulin and HOMA did not change. A possible error of WC measurement cannot not be ruled out, even if all measurements were performed by one single evaluator.

All the participants received guidance regarding nutrition and physical activity to promote changes in lifestyle. A preliminary review of medical records at our clinic shows a change in body composition after 24 months of monitoring, even in the absence of evidence indicating the adoption of systematic physical activity. Thus, it seems that a major limitation of the present study is the follow-up of 12 months and the lack of a control group. Conversely, our results illustrate the difficulty in measuring inflammation arising from obesity in children and adolescents, as it is known that the development of CVD requires a minimum exposure time that is difficult to estimate.

Most components of the MS also did not vary over the 12-month follow-up and did not correlate with CRP concentration. Farpour-Lambert et al.²⁶ studied the effects of physical activity on markers of atherosclerosis in obese pre-pubertal children. After 3 months of an exercise program, those authors found no statistically significant changes in MS components such as total cholesterol ($p = 0.6$), HDL-c ($p = 0.3$), LDL-c ($p = 0.9$), glucose ($p = 0.09$), HOMA ($p = 0.3$), DBP ($p = 0.009$) and CRP ($P = 0.9$). A significant change was observed only for SBP ($p = 0.003$).

To the best of our knowledge, the present study is the first in our country to evaluate inflammation in a population of obese children and adolescents. Although our results did not reach statistical power, we must emphasize the clinical relevance of these findings, which serve to show that the components of the MS appear very early. The concentration of visceral fat, which translates into increased WC, is directly related to insulin resistance, which predisposes to activation of the inflammatory cascade by releasing proinflammatory cytokines.^{18, 27-29}

CONCLUSION

In this study with obese children and adolescents, median CRP levels decreased over 12 months, however without statistical significance. The percentage of moderate and severe inflammation also decreased. Despite the improvement in HDL and dyslipidemia in individuals with the most marked improvement in CRP, an association between CRP and MS components was not observed. Therefore, we speculate that the limited time of exposure to obesity due to the young age of participants and the short follow-up period prevented us from observing the onset of inflammation. Further prospective studies including a control group are warranted for further analysis of this topic.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001; **47**(3): 403-11.
2. Balagopal P, George D, Patton N, Yarandi H, Roberts WL, Bayne E *et al.* Lifestyle-only intervention attenuates the inflammatory state associated with obesity: a randomized controlled study in adolescents. *J Pediatr* 2005; **146**(3): 342-8.
3. Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr* 2001; **4**(1A): 109-16.
4. Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *Cmaj* 2000; **163**(11): 1429-33.
5. Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. *J Pediatr (Rio J)* 2002; **78**(4): 335-40.
6. Junqueira ASM, Romêo Filho LJM, Junqueira CdLC. Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009; **93**: 360-366.
7. Brasil. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. In: Ministério do Planejamento Orçamento e Gestão, (ed). Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2010.
8. Bastos DHM, Rogero MM, Arêas JAG. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2009; **53**: 646-656.
9. Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: Prevenindo e controlando a epidemia global*, Roca: São Paulo, 2004.
10. Pazin J, Frainer DES. Obesity and motor development - a cross-sectional study with Brazilians school children. *FIEP Bulletin* 2007; **77**: 453-456.
11. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**(2): 308-17.
12. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; **369**(9579): 2059-61.
13. Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3-16 years. *Am J Prev Med* 2010; **39**(4): 314-20.

14. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; **34**(1): 18-22.
15. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM *et al.* [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arq Bras Cardiol* 2005; **85**(1): 3-8.
16. Da Luz PL, Laurindo FRM. Inflamação e aterosclerose. In: Timerman A, SERRANO CV, Stefanini E (eds). *Tratado de cardiologia SOCESP*. Manole: São Paulo, 2005, p 1850.
17. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *Jornal de Pediatria* 2007; **83**: S192-S203.
18. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2006; **50**: 216-229.
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; **114**(2 Suppl 4th Report): 555-76.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**(7): 412-9.
21. Back Giuliano Ide C, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. [I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence]. *Arq Bras Cardiol* 2005; **85 Suppl 6**: 4-36.
22. Garcia Cuartero B, Garcia Lacalle C, Jimenez Lobo C, Gonzalez Vergaz A, Calvo Rey C, Alcazar Villar MJ *et al.* [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)* 2007; **66**(5): 481-90.
23. ARNAIZ P, PINO F, MARÍN A, BARJA S, AGLONY M, CASSIS B *et al.* Validación de un puntaje de riesgo cardiovascular en niños españoles aplicado a una población de escolares de Santiago de Chile. *Revista médica de Chile* 2010; **138**: 1226-1231.
24. Metzigg AM, Schwarzenberg SJ, Fox CK, Deering MM, Nathan BM, Kelly AS. Postprandial endothelial function, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2011; **19**(6): 1279-83.
25. LEITE L, ROCHA EDM, BRANDÃO-NETO J. Obesidade uma doença inflamatória. *Rev Ciência & Saúde* 2009; **2**(2): 85-95.

26. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**(25): 2396-406.
27. Seltzer CC, Mayer J. Serum Iron and Iron-Binding Capacity in Adolescents. Ii. Comparison of Obese and Nonobese Subjects. *Am J Clin Nutr* 1963; **13**: 354-61.
28. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics* 2010; **125**(4): e801-9.
29. Rentfro AR, Nino JC, Pones RM, Innis-Whitehouse W, Barroso CS, Rahbar MH *et al*. Adiposity, biological markers of disease, and insulin resistance in Mexican American adolescents, 2004-2005. *Prev Chronic Dis* 2011; **8**(2): A40.