

# Aterosclerose subclínica e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e não obesos

## *Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese Children and adolescents*

Larissa R. Silva<sup>I,II,III</sup>

Joice M. F. Stefanello<sup>I,II,III</sup>

Juliana Pizzi<sup>II,IV</sup>

Luciana S. Timossi<sup>I,II,III</sup>

Neiva Leite<sup>I,II,III</sup>

<sup>I</sup> Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná

<sup>II</sup> Núcleo de Qualidade de Vida (NQV) do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná

<sup>III</sup> Curitiba, Paraná, Brasil

<sup>IV</sup> Francisco Beltrão, Paraná, Brasil

Trabalho vinculado à dissertação de mestrado de Larissa Rosa da Silva no programa de pós-graduação em Educação Física da Universidade Federal do Paraná

**Correspondência:** Larissa Rosa da Silva. Núcleo de Qualidade de Vida, Departamento de Educação Física, Universidade Federal do Paraná. Rua Coração de Maria, 92, Jardim Botânico, Curitiba, Paraná, Brasil CEP 80215-370. Email: larissilva99@yahoo.com.br

## Resumo

**Objetivo:** Realizou-se revisão sistemática sobre espessamento médio-intimal (EMI) e marcadores inflamatórios, comparou-se EMI por metanálise e analisou-se a correlação entre EMI e variáveis inflamatórias em crianças e adolescentes obesos e não obesos. **Fontes dos dados:** Buscaram-se artigos nas bases de dados Pubmed, Bireme e Science Direct, nos anos de 2000 a 2010, com as seguintes palavras-chave em inglês: “obesity”, “adolescents”, “atherosclerosis” e “child”, sendo utilizados em duas combinações: obesity+adolescents+atherosclerosis e obesity+child+atherosclerosis. Utilizou-se meta-análise para comparar EMI entre obesos e não obesos. **Síntese dos dados:** Selecionou-se criteriosamente 16 artigos para análise final. Houve diferença da espessura de EMI entre obesos e não obesos em 12 estudos, confirmada pela meta-análise. Os obesos apresentaram concentrações de proteína C-reativa mais elevada em 13 artigos analisados ( $p < 0,05$ ) e menores de adiponectina em 4 ( $p < 0,05$ ). Em geral, os obesos apresentaram concentrações menores de adiponectina e maiores valores de EMI e Proteína C-reativa do que os não-obesos, evidenciando relação entre obesidade e início de processo inflamatório. **Conclusões:** Conclui-se que há relação da obesidade com aumento do EMI e alterações nas concentrações dos marcadores inflamatórios nesta fase.

**Palavras-chave:** Aterosclerose. Obesidade. Ultrassonografia. Crianças. Proteína C-reativa. Adiponectina. Metanálise.

## Abstract

We conducted a systematic review of intima-media thickness (IMT) and inflammatory markers, compared IMT and identified by meta-analysis related to EMI and inflammatory variables in obese and non-obese children and adolescents. We searched for articles in databases Pubmed, Bireme and Science Direct, during years 2000 to 2010, with the following key words in English: "obesity", "adolescents", "atherosclerosis" and "child", They were used in two combinations: obesity + adolescents + atherosclerosis + child + obesity and atherosclerosis. We used meta-analysis to compare IMT between obese and non-obese patients. We carefully selected 16 articles for final analysis. There were differences in the thickness of IMT between obese and non-obese patients in 12 studies, confirmed by meta-analysis. Obese patients had concentrations of C-reactive protein higher in 13 articles analyzed ( $p < 0.05$ ) and lower adiponectin levels in 4 ( $p < 0.05$ ). In general, obese men had lower concentrations of adiponectin and higher values of IMT and C-reactive protein than non-obese men, showing the relationship between obesity and early inflammatory process. We concluded that there is a relationship of obesity with increased IMT and changes in concentrations of inflammatory markers in this phase.

**Keywords:** Atherosclerosis. Obesity. Ultrasonography. Child. C-reactive protein. Adiponectin. Meta-analysis.

## Introdução

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade nos países industrializados, sendo a doença arterial coronariana (DAC) a mais frequente<sup>1</sup>. O desenvolvimento da DAC relaciona-se com a obesidade, a hipertensão arterial e as dislipidemias, problemas reforçados por hábitos alimentares inadequados e sedentarismo<sup>2</sup>. No que diz respeito à obesidade, a sua manutenção por um longo período está associada ao aparecimento de marcadores inflamatórios, alterações do perfil metabólico e inatividade física<sup>3</sup>, constituindo-se em um fator de risco que sofreu grande aumento na população em geral. A preocupação com a presença da obesidade na infância e na adolescência tem sido destacada em estudos, demonstrando que o desenvolvimento da aterosclerose coronária em adultos jovens<sup>4</sup> ocorre precocemente, sendo acelerada pela presença de obesidade na infância<sup>5-7</sup>.

O processo aterosclerótico apresenta vários marcadores inflamatórios em concentrações aumentadas, sendo mais evidentes em indivíduos obesos e dislipidêmicos<sup>8-10</sup>. Embora a relação entre massa gorda e função vascular ainda seja pouco entendida<sup>6</sup>, a obesidade, de forma independente, demonstra diminuição na resposta de vasodilatação, mesmo quando há necessidade de aumento do fluxo arterial<sup>6</sup>. O que se tem constatado é que indivíduos obesos apresentam maior frequência de hipertensão arterial sistêmica<sup>6</sup>, síndrome metabólica<sup>7</sup>, dislipidemias<sup>11</sup> e outros fatores de risco cardiovasculares que contribuem para alterações na parede endotelial.

Desse modo, a inflamação, a obesidade e a resistência insulina geralmente se manifestam em conjunto e contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Pesquisas na população infanto-juvenil evidenciam a relação entre os marcadores inflamatórios e a disfunção endotelial<sup>8,12-15</sup>. O tecido adiposo libera substâncias pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6) e

a resistina, além de substâncias anti-inflamatórias, como a adiponectina. Enquanto as substâncias pró-inflamatórias interferem de forma negativa na saúde endotelial, as substâncias anti-inflamatórias atuam de forma inversa, com efeitos positivos sobre o endotélio<sup>16,17</sup>.

Algumas pesquisas demonstram que a baixa concentração de adiponectina está associada à obesidade<sup>15,18-20</sup>, prejudicando o metabolismo da glicose e dos lipídios. A proteína adiponectina, quando em concentrações adequadas, inibe a adesão de monócitos nas células endoteliais e o acúmulo de lipídios nos macrófagos, estimulando a produção de óxido nítrico endotelial<sup>15</sup>. Por outro lado, a elevação de proteína C-reativa (PCR) relaciona-se ao aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes<sup>8</sup>. Desse modo, a PCR aumentada em indivíduos obesos é considerada um indicador relevante da presença de inflamação. A PCR é produzida em resposta ao estímulo das citocinas pró-inflamatórias e, frequentemente, é utilizada para o diagnóstico de situações inflamatórias e infecciosas.

Técnicas não invasivas têm sido utilizadas para avaliar marcadores precoces da aterogênese em adultos com fatores de risco cardiovasculares<sup>21,22</sup>. Estudos destacam a ultrassonografia de alta resolução das artérias<sup>21,22</sup>, por meio da qual é possível avaliar a espessura da parede do endotélio de forma não invasiva. Esta avaliação consiste em mensurar, por meio da imagem de ultrassom, a distância entre a túnica íntima da artéria e a túnica média da artéria<sup>6,22</sup>, conhecida como espessamento médio-intimal (EMI). Destaca-se que o aumento desta espessura é considerado fator de risco para doença arterial coronária<sup>20</sup>. Alguns estudos têm demonstrado que crianças com obesidade apresentam espessura do endotélio maior do que crianças saudáveis<sup>5,7,22</sup>, tornando-as mais suscetíveis a eventos cardiovasculares na vida adulta. Portanto, o diagnóstico e a prevenção dos fatores de risco cardiovasculares na população infanto-juvenil tornam-se fundamentais para medidas de prevenção e de saúde pública.

No entanto, constata-se que poucos estudos analisam EMI em crianças e adolescentes<sup>5,7,15,23</sup> e, até o presente momento, não há nenhuma revisão sistemática relacionando obesidade, marcadores inflamatórios, EMI e fatores associados ao aumento de espessura do endotélio em crianças e adolescentes. Assim, este estudo de revisão sistemática analisou as variáveis inflamatórias em crianças e adolescentes obesos e não obesos e comparou o EMI, utilizando-se da metanálise, a fim de identificar fatores de risco cardiovasculares associados à obesidade.

## Métodos

Estudo de revisão sistemática e metanálise. Para o desenvolvimento deste estudo foi realizada uma busca bibliográfica através dos sites Pubmed, Bireme e Science Direct. A seleção dos descritores baseou-se no DECS (Descritores em Ciências da Saúde da Bireme) e contemplou as seguintes palavras-chave em inglês e português: obesity (obesidade), adolescents (adolescentes), atherosclerosis (aterosclerose) e child (crianças), combinados em obesity+adolescents+ atherosclerosis e obesity+child+atherosclerosis; a busca foi feita sem restrição de campo (all fields). Foram consideradas as publicações no período de 2000 a 2010, pelo fato de as adipocitocinas terem sido descobertas no final da década de 90<sup>24</sup>. Duas pesquisadoras, em duplicata, efetuaram a busca em todas as bases de dados, confrontando, ao final da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos encontrados. Em caso de desacordo, os artigos foram revisados, conjuntamente, pelas pesquisadoras.

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- somente artigos originais;
- estudos realizados com crianças e/ou adolescentes;
- estudos que realizaram avaliação da função endotelial;
- estudos que apresentaram resumo;
- estudos que avaliaram a função endo-

telial através do espessamento médio-intimal.

Em seguida, foram aplicados os critérios de exclusão:

- estudos repetidos nas bases de dados e/ou duplicados nas duas buscas (child e adolescents);
- estudos que não possuíam grupo de estudo obeso e não obeso/grupo de controle;
- estudos que fizeram intervenção e/ou tratamento; e
- estudos que não avaliaram PCR e/ou adiponectina.

A exclusão de estudos que não contemplaram ambos os grupos (obesos e não-obesos) teve o propósito de verificar a relação entre obesidade e EMI aumentado, o que não seria possível com apenas um dos grupos. A opção de não incluir estudos com intervenção visou diagnosticar o quadro clínico sem os efeitos de diferentes formas de tratamento. A exclusão de estudos que não avaliaram um dos marcadores inflamatórios descritos (PCR e/ou adiponectina) procurou garantir a análise da relação do EMI com os marcadores inflamatórios referidos.

Os estudos selecionados foram também analisados quanto à sua qualidade metodológica, segundo protocolo de avaliação criado para este estudo. Esta avaliação contemplou seis critérios:

- o componente 1 (seleção aleatória ou randomizada) levou em consideração os artigos que selecionaram os sujeitos de maneira aleatória ou randomizada;
- o componente 2 (realização de cálculo amostral) analisou os estudos que informaram o cálculo de amostra representativa ou mínima para detecção das diferenças analisadas;
- o componente 3 (*n* maior do que 50 sujeitos) ponderou o número mínimo de 50 indivíduos em cada grupo;
- o componente 4 (estágio maturacional) considerou a avaliação e o controle da maturação nas análises estatísticas;
- o componente 5 (metodologia deta-

lhada da ultrassonografia de carótida) analisou a explicação detalhada de pelo menos três dos quatro itens considerados relevantes para a realização do estudo (posicionamento do indivíduo, local de obtenção da medida, número de mensurações, forma de cálculo do EMI máximo); e

- o componente 6 (coeficiente inter-observador e intra-observador) considerou os artigos que realizaram a medida do coeficiente inter-observador e intra-observador, independentemente do valor apresentado.

A pontuação atribuída à qualidade dos artigos foi realizada, de forma independente, por dois investigadores. As dúvidas surgidas foram analisadas em conjunto pelos pesquisadores. A qualidade metodológica dos artigos revisados pode ser visualizada na Tabela 1. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade do artigo.

Após essa etapa foram analisadas as correlações encontradas entre os valores de EMI e os fatores de risco cardiovasculares, considerando pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC), marcadores inflamatórios, perfil lipídico, maturação, composição corporal e concentrações de resistina, leptina, alanina aminotransferase, insulina, imunoglobulina G e modelo de avaliação homeostático de resistência a insulina (HOMA-IR).

Na sequência, realizou-se metanálise dos dados no software Minitab, versão 15. Utilizou-se o teste Shapiro-Wilk para a verificação da normalidade, e posteriormente o teste de Levene para verificar a homogeneidade entre os grupos. Calculou-se o tamanho do efeito (TE) dos artigos<sup>25</sup> e aplicou-se o teste ANOVA one way para identificar diferenças significativas entre os grupos. Adotou-se nível de significância com  $p < 0,05$ .

## Resultados

Na busca eletrônica realizada, foram encontrados 3.211 estudos, sendo 1.949 para

**Tabela 1** - Qualidade metodológica dos estudos analisados.**Table 1** - Methodological quality of studies reviewed.

Referência	1	2	3	4	5	6	Total
Mangee <i>et al.</i> 2004	-	-	+	-	-	-	1
Pilz <i>et al.</i> 2005	-	-	+	-	+	-	2
Kapiotis <i>et al.</i> 2006	-	+	+	-	+	-	3
Meyer <i>et al.</i> 2006	-	-	-	+	+	+	3
Beauloye <i>et al.</i> 2007	-	-	+	+	-	+	3
Arnaíz <i>et al.</i> 2007	+	+	-	+	+	+	5
Roh <i>et al.</i> 2007	-	-	-	-	-	-	0
Giannini <i>et al.</i> 2008	-	-	-	+	+	-	2
Pacífico <i>et al.</i> 2008	-	-	+	+	+	+	4
Mangee <i>et al.</i> 2008.	-	-	+	-	+	-	2
Wilders-Truschnig <i>et al.</i> 2008	-	-	-	+	+	+	3
Arnaíz <i>et al.</i> 2008	+	+	-	+	-	+	4
Giannini <i>et al.</i> 2009	-	-	-	+	+	+	3
Mangee <i>et al.</i> 2009,	-	-	+	-	+	-	2
Kelishadi <i>et al.</i> 2009	+	+	-	+	-	-	3
Vercoza <i>et al.</i> 2009	-	-	+	-	+	+	3

1- seleção aleatória ou randomizada; 2- realizou cálculo amostral; 3- N maior que 50; 4- avaliação estágio maturacional; 5- metodologia detalhada de ultrassonografia de carótida; 6- coeficiente interobservador e/ou intraobservador

1 - random selection or random, 2 - sample calculation performed, 3 - N greater than 50; 4 - Assessment maturational stage, 5 - detailed methodology carotid ultrasound; 6- coefficient interobserver or intraobserver agreement

o descritor *child* e 1.262 para *adolescents*. Após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 69 artigos na busca *child* e 95 na busca *adolescents*, totalizando 164 artigos. Após os critérios de exclusão, permaneceram 16 estudos, os quais foram analisados neste artigo (Figura 1).

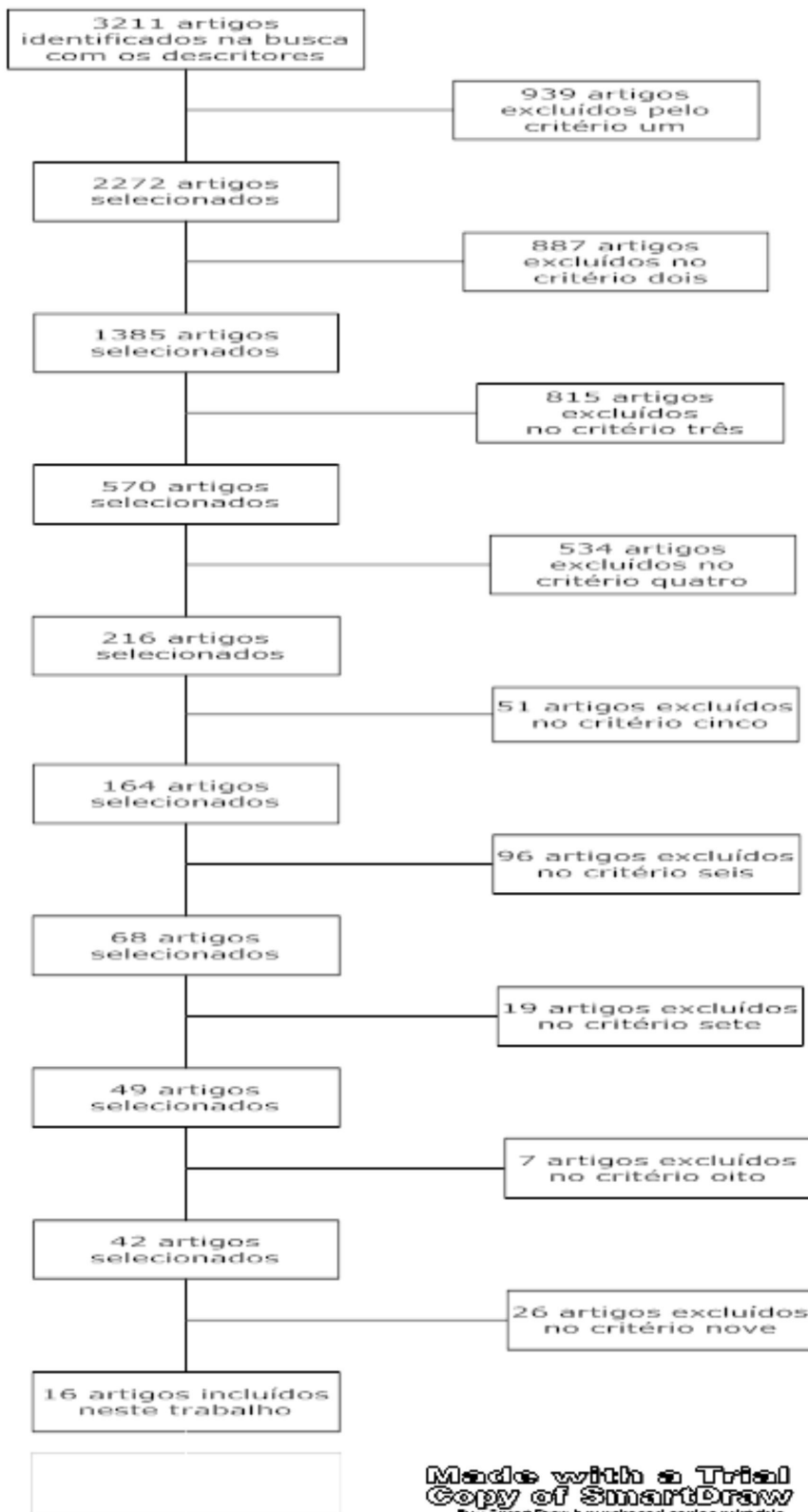
Dos 16 artigos revisados, quinze foram publicados no período de 2005 a 2009, onze em periódicos com estratos superiores (classificação A2 e A1), de acordo com a classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES 2009). A amostra variou quanto à faixa etária e nacionalidade dos participantes. Dois artigos incluíram adultos jovens, um estudo foi realizado com adolescentes e crianças brasileiras e 12 artigos foram conduzidos com a população européia. Todos os artigos incluíram indivíduos de ambos os sexos. As principais informações referentes aos 16 estudos revisados encontram-se na Tabela 2.

Os indivíduos obesos apresentaram valores mais elevados de EMI em relação

aos do grupo de controle. Nos 12 estudos revisados, essa diferença foi significativa. No grupo obeso, o valor de EMI variou de 0,37 mm a 0,74 mm, nos não obesos ficou na faixa de 0,29 mm a 0,57 mm (Tabela 3).

Destaca-se, também, que o ponto de obtenção da medida de EMI variou entre os estudos. Cinco pesquisas realizaram a medida em dois ou mais seguimentos da artéria carótida e calcularam a média<sup>7,13,27,28,30</sup>, oito estudos mediram apenas na artéria carótida comum<sup>12,15,26,29,31-34</sup> e três não especificaram onde mensuraram<sup>15,35,36</sup>. Além disso, o número de medidas realizado foi diferente, variando de 3 a 16 mensurações. No entanto, apesar das diferenças metodológicas, todos os estudos demonstraram valores maiores de EMI nos obesos. Esses resultados foram significativos em 15 estudos, suscitando a idéia de relação entre a obesidade e disfunção endotelial.

Para a realização da metanálise entre as médias de EMI do grupo obeso e do grupo controle calculou-se primeiramente



**Figura 1** - Número de artigos selecionados em cada etapa do estudo.

**Figure 1** - Number of articles selected in each study phase.

**Tabela 2** - Artigos incluídos na revisão.**Table 2** - Articles included in the review.

<b>Autor/Ano e local</b>	<b>Periódico</b>	<b>Amostra</b>	<b>Faixa etária (anos)</b>
Mangee <i>et al.</i> 2004, Graz, Austria	Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes	96 crianças e adolescentes, sendo 52 controles, 10 diabéticos e 34 obesos	8-20
Pilz <i>et al.</i> 2005, Graz-Austria	Atherosclerosis	240 crianças e adolescentes, 140 obesos e 100 controles pareados	9-17
Kapiotis <i>et al.</i> 2006, Vienna, Austria	Journal of American Heart Association	59 crianças e adolescentes, sendo 50 obesos e 9 eutróficos	8-16
Meyer <i>et al.</i> 2006, Rostock, Alemanha	Journal of the American College of Cardiology	52 adolescentes, sendo 32 obesas e 20 controles	12-16
Beauloye <i>et al.</i> 2007, Bruxelas, Bélgica.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	197 adolescentes, sendo 104 obesos e 93 controles	12-13
Arnaíz <i>et al.</i> 2007, Santiago, Chile	Revista Chilena de Pediatría	83 crianças, sendo 26 obesos e 57 eutróficos	8-11
Roh <i>et al.</i> 2007, Daejeon, Korea	Journal of Korean Medical Science	83 adolescentes, sendo 38 obesas e 45 controles	14-16
Giannini <i>et al.</i> 2008, Chieti, Italia	Atherosclerosis	94 crianças, sendo 53 obesos e 41 não-obesos	5-10
Pacífico <i>et al.</i> 2008, Roma, Itália	Pediatric Research	92 crianças sendo 62 obesas e 30 controles	8-12
Mangee <i>et al.</i> 2008, Graz, Austria.	Obesity	125 crianças e adolescentes, sendo 70 obesos e 55 controles	9-16
Wilders-Truschnig <i>et al.</i> 2008, Graz, Austria	Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes	60 crianças e adolescentes, 30 obesas e 30 com peso adequado	10-16
Arnaíz <i>et al.</i> 2008, Santiago, Chile	International Journal of Cardiology	103 crianças e adolescentes, sendo 35 obesos e 68 controles	10-14
Giannini <i>et al.</i> 2009, Chieti, Itália	European Journal of Endocrinology	120 crianças sendo, 80 crianças pré-púberes obesas e magras, e 40 controles pareados	7-10
Mangee <i>et al.</i> 2009, Graz, Austria	Atherosclerosis	146 crianças e adolescentes, sendo 71 obesos e 75 controles com peso normal	9-16
Kelishadi <i>et al.</i> 2009, Isfahan, Iran	Atherosclerosis	100 adolescentes, divididos em 4 grupos, obeso e não obeso, com e sem síndrome metabólica. Sendo 50 obesos e 50 controles	12-18
Vercoza <i>et al.</i> 2009, Porto Alegre, Brasil	Pediatric Cardiology	93 crianças e adolescentes, sendo 41 obesos e 52 controles	4-14

a variância, que demonstrou que os grupos provêm da mesma população ( $p = 0,66$ ). Como os artigos analisados demonstraram tamanho do efeito homogêneo (TE médio = 0,24;  $p = 0,53$ ), utilizou-se a ANOVA para comparar os grupos. As médias apresentadas pelos grupos de obesos foram mais

elevadas do que as dos grupos de não obesos (0,52 e 0,43, respectivamente;  $p < 0,05$ ).

Quanto à avaliação dos marcadores inflamatórios, dez artigos avaliaram somente a PCR, um artigo avaliou apenas a adiponectina e cinco incluíram as duas análises. Para a adiponectina, quatro artigos encontraram



**Tabela 3** - Médias de EMI por grupo, desvio padrão e dados utilizados na metanálise sobre os mesmos.**Table 3** - Averages for IMT group and standard deviation used in the meta-analysis.

Referencia	Obesos			Controles			DPe	DPc
	N	Média EMI	DP	N	Média EMI	DP		
Mangee <i>et al.</i> 2004	34	0,60(0,50-070)**	0,10	52	0,47(0,40-0,54)	0,07	0,00	0,01
Pilz <i>et al.</i> 2005	104	0,68(0,67-0,69)**	0,01	100	0,53(0,52-0,54)	0,01	0,00	0,00
Kapiotis <i>et al.</i> 2006	50	0,37(0,33-0,41)*	0,04	9	0,34(0,31-0,37)	0,03	0,00	0,00
Meyer <i>et al.</i> 2006	32	0,49(0,41-0,57)**	0,08	20	0,39(0,34-0,44)	0,05	0,00	0,01
Beauloye <i>et al.</i> 2007	104	0,47(0,39-0,56)**	0,06	93	0,44(0,35-0,53)	0,09	0,01	0,00
Arnaiz <i>et al.</i> 2007	26	0,50(0,47-0,53)	0,03	57	0,49(0,46-0,52)	0,03	0,00	0,00
Roh <i>et al.</i> 2007	38	0,52(0,43-0,61)**	0,09	45	0,41(0,34-0,48)	0,07	0,00	0,01
Gianinni <i>et al.</i> 2008	53	0,43(0,37-0,49)**	0,06	41	0,32(0,25-0,39)	0,07	0,00	0,00
Pacífico <i>et al.</i> 2008	62	0,49(0,46-0,52)**	0,03	30	0,39(0,35-0,43)	0,04	0,00	0,00
Mangee <i>et al.</i> 2008	70	0,74(0,66-0,82)**	0,08	55	0,57(0,48-0,66)	0,09	0,01	0,01
Wilders-Truschnig <i>et al.</i> 2008	30	0,61(0,52-0,70)**	0,09	30	0,49(0,41-0,57)	0,08	0,01	0,01
Arnaiz <i>et al.</i> 2008	35	0,50(0,47-0,53)	0,03	45	0,49(0,46-0,52)	0,03	0,00	0,00
Giannini <i>et al.</i> 2009	40	0,40(0,34-0,46)**	0,06	40	0,31(0,25-0,37)	0,06	0,00	0,00
Mangee <i>et al.</i> 2009	71	0,74(0,66-0,82)**	0,08	75	0,57(0,48-0,66)	0,09	0,01	0,01
Kelishadi <i>et al.</i> 2009	24	0,37(0,33-0,41)*	0,04	32	0,29(0,27-0,31)	0,02	0,00	0,00
Vercoza <i>et al.</i> 2009	41	0,46(0,38-0,54)*	0,08	52	0,43(0,37-0,49)	0,06	0,00	0,01

NOTA: Comparação entre média dos grupos obeso e não obeso dos artigos originais: \*p < 0,05; \*\*p > 0,01; N - número de indivíduos; DP - desvio padrão; DPe - variância do grupo experimental; DPc - variância do grupo controle.

NOTE: Comparison of average obese and non-obese group of original articles: \*p < 0.05; \*\*p > 0.01; N - number of individuals; DP - standard deviation; Dpe - variance of experimental group; DPc - variance control group.

diferença significativa, dentre os seis que utilizaram esta avaliação. Nesses estudos, as concentrações de adiponectina variaram de 5,5 µg/ml a 16,08 µg/ml nos grupos de obesos e de 6,0 µg/ml a 17,72 µg/ml nos grupos controle. Dentre os 15 artigos que avaliaram a PCR, treze encontraram diferenças significativas, sendo os valores referentes a essa

variável mais elevados no grupo de obesos. Os valores de PCR variaram de 0,9 mg/L a 3,9 mg/L entre os obesos e de 0,2 mg/L a 1,2 mg/L entre os não obesos.

Dos 16 estudos, quinze verificaram as correlações entre as variáveis citadas anteriormente. Destes, dois encontraram correlação significativa entre EMI e PCR,



**Tabela 4** - Variáveis relacionadas com o EMI, teste estatístico utilizado e objetivo da análise.**Table 4** - IMT related variables, statistical tests and the objective analysis.

Referência	Objetivo da análise	Teste estatístico	Variáveis associadas ou correlacionadas com EMI
Mangee <i>et al.</i> 2004	Verificar associação entre as variáveis	Análise de regressão	IMC (r=0,68 p < 0,01)
Pilz <i>et al.</i> 2005	Verificar a associação de adiponectina com outros parâmetros	Análise de regressão linear simples	Inversamente com adiponectina (r=-0,34 p<0,01)
Kapiotis <i>et al.</i> 2006	Correlacionar EMI, diâmetro de fluxo mediado, PCR com outras variáveis metabólicas	Correlação de rank de Spearman	Idade (r= 0,33 p<0,05) e FMD( r= 0,40 p<0,05)
Meyer <i>et al.</i> 2006	-----	-----	Não analisou correlação
Beauloye <i>et al.</i> 2007	Verificar correlação entre a média de EMI e biomarcadores de risco cardiovascular no grupo obeso	Análise de correlação univariada	IMC (r= 0,32 p<0,01), Grau de hipertensão sistólica (r= 0,23 p<0,01), resistina(r= 0,22 p<0,03), insulina(r= 0,22 p<0,03) e HOMA-IR(r= 0,21 p<0,04)
Arnaiz <i>et al.</i> 2007	Correlacionar EMI e outras variáveis	Análise regressão linear	LDL(r <sup>2</sup> =0,41 p<0,03),
Roh <i>et al.</i> 2007	Correlacionar EMI com o IMC, perfil lipídico e pressão arterial	Análise de regressão multivariada e univariada	IMC(r= 0,61 p<0,01), Pressão arterial sistólica (r= 0,51 p<0,01 e diastólica(r=-0,30 p<0,01), e inversamente com HDL( r=-0,22 p<0,05)
Gianinni <i>et al.</i> 2008	Verificar o efeito da resistência a insulina e outros parâmetros inflamatórios no aumento de EMI	Análise de regressão múltipla linear	Nenhuma variável correlacionou significativamente
Pacífico <i>et al.</i> 2008	Verificar associação entre logaritmo de EMI e outras variáveis	Análise de regressão linear univariada	Idade (b=0,02, p<0,01), Tanner (b=0,056p< 0,01), IMC(b=0,020 p<0,01), massa gorda(b=0,009 p<0,01), pressão sistólica(b=0,009 p<0,01), alanina aminotransferase(b=0,022 p<0,0019), Esteatose hepática(b=0,081 p<0,01), insulina(b=0,004 p<0,01), HOMA-IR (b=0,020 p<0,01), leptina (b=0,003 p<0,02), e inversamente com adiponectina((b=-0,009 p<0,02).
Mangee <i>et al.</i> 2008	Verificou correlação nos níveis de adiponectina com outros parâmetros	Análise de correlação ANOVA	Inversa adiponectina(r=-0,28 p<0,01)
Wilders-Truschnig <i>et al.</i> 2008	Avaliar relação de Imunoglobulina G com PCR e EMI	Análise de regressão múltipla linear	Imunoglobulina G (r= 0,51 p< 0,01), PCR.
Arnaiz <i>et al.</i> 2008	Verificar associação entre adiponectina e outras variáveis	Correlação de Pearson e análise de regressão linear múltipla	Nenhuma variável correlacionou significativamente
Giannini <i>et al.</i> 2009	Investigar o efeito independente da resistência a insulina e do stress oxidativo EMI	Análise de regressão múltipla linear	HOMA-IR (β=0,307 p<0,01)
Mangee <i>et al.</i> 2009	Verificar correlação entre a razão LMW/ adiponectina total e outros parâmetros metabólicos e de risco cardiovascular	Análise de correlação ANOVA univariada	Razão total/LMW de adiponectina.
Kelishadi <i>et al.</i> 2009	Investigar relação de HOMA-IR com outras variáveis	Correlação de Pearson.	Nenhuma variável correlacionou significativamente
Vercoza <i>et al.</i> 2009	Avaliar associação entre duas variáveis	Correlação de Pearson e correlação de Spearman	IMC escore z (r=0,259 p<0,01); pressão sistólica (r= 0,26 p<0,01), excesso de peso/obesidade (r=0,23 p<0,02)

EMI - espessamento médio intimal; FMD - diâmetro de fluxo mediado; LMW - baixo peso molecular; IMC - índice de massa corporal; HOMA-IR - modelo de avaliação homeostático de resistência a insulina; PCR - proteína c-reativa; LDL - lipoproteína de baixa densidade; HDL - lipoproteína de alta densidade.

EMI - intimal medial thickening; FMD - diameter flow-mediated; LMW - low molecular weight; IMC - body mass index; HOMA-IR - homeostatic model assessment of insulin resistance; PCR - c-reactive protein; LDL - low density lipoprotein; HDL - high density lipoprotein.

e cinco encontraram correlação inversa entre EMI e adiponectina. Além destas, as variáveis que apresentaram correlação significativa com EMI em mais de um estudo foram IMC, pressão sistólica, HOMA-IR e insulina. Além disso, a PCR correlacionou-se com IMC. A adiponectina apresentou correlação inversa com HOMA-IR, IMC, circunferência de cintura (CC) e pressão sistólica, mas correlação positiva com HDL-C e apolipoproteína A.

## Discussão

A presente revisão demonstrou que a obesidade está associada aos fatores de risco cardiovasculares, uma vez que a EMI e a concentração de PCR foram mais elevadas em crianças e adolescentes obesos e a adiponectina apresentou valores mais baixos nessa população. A análise dos 16 artigos selecionados sobre o assunto demonstrou diferenças no EMI em crianças e adolescentes obesos e não obesos, assim como, nas concentrações plasmáticas de adiponectina e PCR

Os valores de EMI apresentaram grande variação apenas entre os obesos (diferença de até 0,37mm), o que ocorreu, possivelmente, em função da faixa etária estudada e do tempo de obesidade dos indivíduos. Os estudos que incluíram em sua amostra adolescentes em fase final da puberdade<sup>28,31-34,39</sup> apresentaram maior variação na EMI, o que se pode observar, principalmente, no estudo de Mangge et al.<sup>31</sup>. Além disso, os resultados discrepantes podem ser justificados pelos pontos de obtenção da medida de EMI, assim como pelas diferentes metodologias utilizadas para o cálculo do EMI médio. Outros fatores de influência na variação da EMI podem ser a técnica e a experiência do examinador, tendo em vista que a dimensão dessa medida é menor na população infanto-juvenil, ocasionando erro de mensuração. Para minimizar esses fatores é recomendável calcular o coeficiente de variação intra-observador e inter-observador. No entanto, apenas seis estudos apresentaram esses resultados<sup>15,26-30</sup>.

Os procedimentos de metanálise realizados no presente estudo reforçaram os resultados das pesquisas revisadas, demonstrando que a obesidade está associada às alterações endoteliais na infância e adolescência, possibilitando afirmar que a presença de obesidade é fator predisponente de maiores valores de EMI.

Em relação à adiponectina, os estudos apresentaram resultados similares. Nas seis pesquisas que incluíram esta avaliação, os obesos apresentaram valores menores que os não obesos. Em quatro estudos, a diferença entre os dois grupos foi significativa<sup>12,13,32,33</sup>, confirmando que a obesidade reduz as concentrações de adiponectina, o que contribui para o desenvolvimento da doença aterosclerótica. A função da adiponectina, como um marcador anti-inflamatório, é de inibir a adesão de monócitos nas células endoteliais e o acúmulo de lipídios nos macrófagos, além de estimular a produção de óxido nítrico<sup>15</sup>.

A concentração de adiponectina demonstrou correlações inversas significativas com outros fatores de risco, como a PA, a CC, o IMC e a resistência à insulina. Nas pesquisas revisadas, este marcador correlacionou-se positivamente com o HDL-c e com a apolipoproteína A, demonstrando que a adiponectina tem efeitos antiaterogênicos. Como bem estabelecido, a lipoproteína de alta densidade exerce efeito protetor no endotélio, devido à sua capacidade de mediação do transporte reverso do colesterol<sup>37</sup>. Em idosos, estudos apontam que baixos níveis de HDL-c são preditores mais específicos para risco de morte por DAC do que o aumento do colesterol total<sup>38</sup>. Nos estudos revisados, pode-se identificar que esta relação em crianças também é encontrada, porém sem complicações graves nesta faixa etária.

A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda produzida, principalmente, pelos hepatócitos, encontrando-se aumentada em resposta ao processo inflamatório. Em todos os estudos analisados, os obesos apresentaram maiores concentrações de PCR que os não obesos. Essa diferença foi significativa

em 14 artigos<sup>5, 7,12,13,27-36,39</sup>. A forte relação entre PCR e obesidade foi confirmada pela correlação entre PCR e IMC, encontrada em quatro estudos<sup>13,26,36,39</sup>, o que sugere um possível efeito inflamatório da obesidade. Vale ressaltar que os estudos revisados apresentaram diferenças quanto à unidade de medida da PCR. A maioria adotou a medida mg/L, um estudo foi transformado para logarítimo e outro utilizou ng/ml. Entretanto, os resultados e as correlações foram semelhantes.

Destaca-se como limitação deste estudo que, na seleção dos artigos revisados, identificou-se somente a presença de grupo obeso e não obeso, independente dos pontos de corte de IMC e critérios de obesidade utilizados pelos autores. Outra possível limitação foi a falta de delimitação da faixa etária para a seleção dos estudos revisados, resultando em grande amplitude de idade e ausência de controle sobre a influência maturacional sobre as variáveis. Apesar disso, de acordo com o levantamento realizado, identificou-se que o meio científico carece de estudos que investiguem as relações entre as variáveis estudadas na população brasileira, especialmente na faixa etária abordada na presente revisão. Apenas uma pesquisa envolveu adolescentes brasileiros. Tais estudos são importantes devido à relação encontrada entre obesidade e aumento da espessura médio-intimal. As prevalências de excesso de peso infanto-juvenil aumentaram em âmbito mundial e, no Brasil, a prevalência de excesso de peso chegou a 25,5%<sup>40</sup>.

Em síntese, os artigos revisados confirmam que adolescentes obesos têm maior risco de apresentarem sinais precoces de aterosclerose, portanto, estão mais suscetíveis a desenvolverem doenças

cardiovasculares na vida adulta.

## Conclusão

Conclui-se que, apesar das diferenças metodológicas, os poucos estudos que avaliaram espessamento médio-intimal em adolescentes obesos e não obesos apontam relação entre obesidade e EMI, o que foi confirmado, estatisticamente, pela meta-análise realizada no presente estudo de revisão. Em relação à PCR, constatou-se a mesma associação, ou seja, a maioria dos estudos encontrou valores maiores de PCR nos obesos, indicando o início de um processo inflamatório. Por outro lado, os obesos apresentaram menores níveis de adiponectina, o que sugere diminuição na função antiaterogênica, efeito pelo qual essa substância é responsável.

Destaca-se a necessidade de estudos com crianças e adolescentes brasileiros sobre EMI e suas associações com fatores de risco conhecidos, porque pouco se sabe sobre estes processos na infância. Ressalta-se, também, a importância do diagnóstico precoce da aterosclerose, visto que complicações na fase infanto-juvenil não são frequentes. O EMI, como método diagnóstico, pode fornecer bons conhecimentos e servir de base para planejamentos de tratamentos e intervenções, com intuito de prevenir complicações da doença na vida adulta.

**Potencial conflito de interesses:** Declaramos não haver conflito de interesses pertinentes.

**Agradecimentos:** O último autor é pesquisador do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e foi bolsista da CAPES

---

## Referências

1. Heron M, Hoyert DL, Murphy SM, Xu J, Kochanek KD, Tejada-vera B. Deaths: Final Data for 2006. *National Vital Statistics Report* 2009; 57(14): 131-4.
2. Scherr C, Magalhães CK, Malheiros W. Análise do Perfil Lipídico em Escolares. *Arq Bras Cardiol* 2007, 89(2): 65-70.
3. Mcvean JJ, Carrel AL, Eickhoff JC, Allen DB. Fitness Level and Body Composition are Associated with Inflammation in Non-obese Children. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2009; 22: 153-9.

4. McGill HC Jr, Sachdev HP, Herderick EE, McMahan CA, Zieske AW, Malcolm GT et al. Atherosclerosis in youth. *Minerva Pediatrica* 2002; 54(5): 437-47.
5. Zhu W, Huang X, HE J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005; (164): 337-44.
6. Singhal A. Endothelial dysfunction: role in obesity-related disorders and the early origins of CVD. *Proc Nutr Soc* 2005; 64, 15-22.
7. Giannini C, Giorgis T, Scarinci A, Ciampini MP, Marcovecchio MI, Chiarelli F et al. Obese related effects of inflammatory markers and insulin resistance on increased carotid intima media thickness in prepubertal children. *Atherosclerosis* 2008; 197: 448-56.
8. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *Obesity* 2007; 83(5): 477-80.
9. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, Laakso M. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with the relative change in body mass index between childhood and adulthood. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 328-31.
10. Oliveira AC, Oliveira AM, Adan LF, Oliveira NF, Silva AM, Ladeia AM. C-reactive protein and metabolic syndrome in youth: a strong relationship? *Obesity* 2008; 16(5): 1094-8.
11. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Solakivi T, Helenius H, Jula A et al. Childhood Levels of Serum Apolipoproteins B and A-I Predict Carotid Intima-Media Thickness and Brachial Endothelial Function in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(4): 293-9.
12. Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T et al. Early Atherosclerosis in Obese Juveniles Is Associated with Low Serum Levels of Adiponectin. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90(8): 4792-6.
13. Beauloye V, Zech F, Mong HT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of Early Atherosclerosis in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92(8): 3025-32.
14. Jimenez MV, Estepa RM, Camacho RM, Estrada RC, Luna FG, Guitarte FB. Endothelial dysfunction is related to insulin resistance and inflammatory biomarker levels in obese prepubertal children. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 497-502.
15. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Aglony M, Guzmán B, Cassis B et al. Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children. *Int J Cardiol* 2008; 138: 138-44.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *New Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
17. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-62.
18. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Nakane T, Kodera K et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003; 11(9): 1072-9.
19. Cambuli VM, Musiu MC, Incani M, Paderi M, Serpe R, Marras V et al. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93(8): 3051-7.
20. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Morimoto A, Miyashita Y, Shirasawa T et al. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 89(6): 2548-56.
21. Kapuku GK, Harshfield GA, Davis HC, Treiber FA. Early markers of cardiovascular disease. *Vasc Pharmacol* 2006; 45: 277-80.
22. Kumar V, Sachdev Hps, Khalil A. Noninvasive Evaluation of Endothelial Function and Arterial Mechanics in Overweight Adolescents. *Indian Pediatr* 2004; 41(11): 1105-14.
23. Demircioglu F, Koçyigit A, Arslan N, Hizli S, Sedat AT. Intima-media thickness of carotid artery and susceptibility to atherosclerosis in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47(1): 68-75.
24. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89(6): 2548-56.
25. Thomas JR, Nelson JK. *Métodos da Pesquisa em Atividade Física*. Tradução: Ricardo Petersen. 3ª ed. (português). Porto Alegre: Artmed; 2002.
26. Arnaiz P, Acevedo M, Barja S, Berríos X, Guzmán B, Bambs C et al. Subclinical atherosclerosis: classic and emerging cardiovascular risk factors in Chilean obese children. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78(2): 135-42.
27. Verçoza AM, Baldisserotto M, Los Santos CA, Poli-De-Figueiredo CE, D'ávila DO. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 1055-60.
28. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics* 2006; 117: 1560-7.

29. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. *Pediatr Res* 2008; 63(4): 423-7.
30. Giannini C, Giorgis T, Scarinci A, Cataldo I, Marcovecchio MI, Chiarelli F, et al. Increased carotid intima-media thickness in pre-pubertal children with constitutional leanness and severe obesity: the speculative role of insulin sensitivity, oxidant status and chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1): 73-80.
31. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exper Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112(7): 378-82.
32. Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Pilz S, Gasser R, Möller R et al. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity* (Silver Spring) 2008;16(12): 2578-84.
33. Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Grandits N, Gasser R, Pilz S et al. Nuchal thickness of subcutaneous adipose tissue is tightly associated with an increased LMW/total adiponectin ratio in obese juveniles. *Atherosclerosis* 2009; 203(1): 277-83.
34. Wilders-Truschnig M, Mangge H, Lieners C, Gruber HJ, Mayer C, Marz W. IgG antibodies against food antigens are correlated with inflammation and intima media thickness in obese juveniles. *Exper Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 241-5.
35. Kelishadi R, Cook SR, Amrac B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis* 2009; 204: 538-43.
36. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Widhalm H, Weghuber D, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2541-6.
37. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88 (S1): 3-22.
38. Freitas EV, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Fonseca F, Pizzi O et al. Importância da HDL-c para a ocorrência de doença cardiovascular no idoso. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(3): 231-8.
39. Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity c-reactive protein. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 192-7.
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009*. Brasília, DF. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. [Acessado em 31 de agosto de 2010].

Recebido em: 14/06/11

Versão final apresentada em: 07/11/11

Aprovado em: 03/04/12