

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA

**FATORES DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM
CRIANÇAS ASSINTOMÁTICAS DO SUL DO BRASIL**

ANA MARIA TEIXEIRA VERÇOZA

Porto Alegre,
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEFROLOGIA

**FATORES DE RISCO PARA ATEROSCLEROSE SUBCLÍNICA EM
CRIANÇAS ASSINTOMÁTICAS DO SUL DO BRASIL**

ANA MARIA TEIXEIRA VERÇOZA

Tese de Doutorado. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Nefrologia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Domingos O. d'Avila

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Abaeté de los Santos

Porto Alegre
2009

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

V482f Verçoza, Ana Maria Teixeira

Fatores de risco cardiovasculares relacionados com a espessura da intima-média das artérias carótidas em crianças assintomáticas do Sul do Brasil / Ana Maria Teixeira Verçoza. Porto Alegre: PUCRS, 2009.

45 f.: tab. Inclui um artigo de periódico.

Orientador: Prof. Dr. Domingos Otávio D'Ávila.

Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Abaeté de los Santos.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde. Área de concentração: Nefrologia.

1. FATORES DE RISCO. 2. DOENÇAS CARDIOVASCULARES/genética. 3. DOENÇAS DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS/ultra-sonografia. 4. ATROSCLEROSE. 5. TÚNICA ÍNTIMA. 6. PRESSÃO ARTERIAL. 7. OBESIDADE. 8. CRIANÇA. 9. ESTUDOS DE COORTES. 10. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 11. ESTUDOS OBSERVACIONAIS. I. D'Ávila, Domingos Otávio. II. De los Santos, Carlos Abaeté. III. Título.

C.D.D. 616.1
C.D.U. 616.133-053.2:575.1(043.2)
N.L.M. WS 290

DEDICATÓRIA

Aos meus pacientes.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos a todas as pessoas que tornaram possível a realização deste trabalho e, em especial:

Ao Prof. Dr. Domingos Otávio L. d'Ávila, meu orientador, cuja sabedoria médica e científica, seu espírito de luta e dedicação ao conhecimento, foram fundamentais para a elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Carlos Abaeté de los Santos, meu co – orientador, pelo incentivo e capacidade para expandir os domínios da pesquisa médica, favorecendo de forma aberta e flexível o desenvolvimento deste estudo.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo de Figueiredo, pelo seu incentivo à pesquisa e pela sua valiosa contribuição científico na realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Matteo Baldisserotto pela sua disponibilidade pelo planejamento e realização da coleta de dados deste trabalho.

Aos acadêmicos de medicina do Hospital São Lucas da Pontifícia Universitária Católica do Rio Grande do Sul que foram responsáveis pela coleta dos dados: Camila Ruschel Sulbach, Leonardo Lardi, Luciana Gollin, Vanessa Azevedo.

À bibliotecária Rosária Maria Lucia Prenna Geremia, pela revisão bibliográfica.

A Giquitibá Moraes de Melo, pela realização gráfica deste trabalho.

Às secretárias do Serviço de Nefrologia, área de hemodiálise, pela inestimável ajuda.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT	x
1 INTRODUÇÃO	1
1,1 ATEROSCLEROSE.....	2
1,2 OBESIDADE	3
2 OBJETIVOS	6
2,1 OBJETIVO GERAL.....	6
2,2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
3 PACIENTES E MÉTODO	7
3,1 PACIENTES.....	7
3,2 MÉTODO.....	8
3,3 ANÁLISE DE DADOS.....	9
4 RESULTADOS	10
5 DISCUSSÃO	14
6 CONCLUSÃO.....	17
7 REFERÊNCIAS.....	18
ANEXO A. Protocolo de Investigação de Transplante Renal – Receptor.....	23
ANEXO B. Protocolo de Investigação de Aterosclerose em Crianças Assintomáticas com História Familiar de Doença Cardiovascular.....	24
ANEXO C. Termo de Consentimento Pós Informação.....	25
ANEXO D. Artigo Submetido.....	28
ANEXO E. Confirmação de submissão do artigo.	45

LISTA DE ABREVIATURAS

COL	Colesterol total
c-EIMAC	espessura da íntima- média da artéria carótida composta
DAC	doença arterial coronariana
DCV	doença cardiovascular
E-seletina	molécula de adesão endotélio-leucocitária
EIMAC	espessura da íntima-média da artéria carótida
HDL	lipoproteína de alta densidade
HFDCV	história familiar de doença cardiovascular
ICAM-1	molécula de adesão intercelular
IMC	índice de massa corporal
LDL	lipoproteína de baixa densidade
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	pressão arterial sistêmica diastólica
PAS	pressão arterial sistêmica sistólica
PCR	proteína C reativa
PCR-us	proteína C reativa ultra-sensível
R ²	coeficiente de determinação
r	coeficiente de correlação de Pearson
r _s	coeficiente de correlação de Spearman
TGL	triglicerídeos
VCAM-1	molécula de adesão celular vascular
χ ²	qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características antropométricas, clínicas e laboratoriais (n=93).	11
Tabela 2. Coeficientes de correlação de Pearson (P); n=93.	12
Tabela 3. Coeficientes de correlação de Pearson (P); n=93.	12

RESUMO

Introdução: A aterosclerose pode iniciar na infância. O processo depende do número e da extensão dos fatores de risco e é um preditor para risco de doença cardiovascular (DCV) na vida adulta. Os fatores de risco para aterosclerose subclínica são similares para doença clínica. A espessura da íntima-média da artéria carótida (EIMAC) é a medida da aterosclerose subclínica e é preditor de subseqüentes eventos vasculares. O objetivo do estudo foi de examinar as associações da espessura da íntima-média da artéria carótida (EIMAC) com fatores de risco conhecidos, em crianças assintomáticas brasileiras.

Método: Noventa e três crianças assintomáticas foram examinadas. História familiar de DAC, dados antropométricos, demográficos e clínicos foram coletados. Escores Z dos índices de massa corporal (IMC) individuais foram calculados. Glicose plasmática, frações lipídicas, fibrinogênio e Proteína-C reativa (PCR) foram determinadas. Ultrassonografia de alta resolução avaliou o EIMAC. Escores z do IMC, a média do EIMAC composto (c-EIMAC) e quartis do colesterol total (COL) e a fração de lipoproteína de alta densidade (HDL) foram utilizados nas análises estatísticas.

Resultados: A idade variou de 49-169 meses; 49 eram do sexo masculino. Os meninos apresentaram EIMAC significativamente aumentada ($0,46 \pm 0,06$ mm versus $0,43 \pm 0,06$ mm; $P=0,028$). Os níveis de triglicédeos (TRI) foram significativamente mais elevados em crianças com sobrepeso ou obesas ($P \leq 0,010$). Os escores z do IMC e sobrepeso/obesidade associam-se positivamente com EIMAC ($r=0,259$; $P=0,012$ e $r_s=0,230$; $P=0,027$, respectivamente). Em um modelo de regressão linear multivariada, somente sobrepeso/obesidade e sexo relacionaram-se com EIMAC ($R^2=0,125$; $P=0,002$).

Conclusões: Sexo masculino com sobrepeso ou obesidade foram fatores de risco para EIMAC aumentado. História familiar de doença cardiovascular (HFDCV) não se relacionou com EIMAC.

Palavras chave: Doença cardiovascular, artéria carótida, criança, obesidade, fatores de risco.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis may begin in childhood. The process depends on the number and extent of risk factors, being predictive of adulthood risk for coronary artery disease (CHD). Risk factors for subclinical atherosclerosis are similar to those for clinical disease. Carotid intima-media thickness (cIMT) is a measure of subclinical atherosclerosis, and a predictor of subsequent vascular events. The aim of the study was to examine the relationships of cIMT with known risk factors, in asymptomatic Brazilian children.

Methods: Ninety-three asymptomatic children were enrolled. Family history of CHD, anthropometric, demographic and clinical data were collected. Individual body mass index (BMI) z-scores were calculated. Serum glucose, lipid fractions, fibrinogen and C-reactive protein were determined. High-resolution ultrasonography evaluated the cIMT. BMI z-scores mean composite cIMT and quartiles of total cholesterol and of high-density lipoprotein fraction were used in statistical analyses.

Results: Age ranged from 49 to 169 months; 49 subjects were male. Male subjects had increased cIMT (0.46 ± 0.06 mm vs. 0.43 ± 0.06 mm; $P=0.028$). Unadjusted triglycerides levels were significantly higher in overweight or obese children ($P=0.010$). BMI z-scores and overweight or obesity positively related to cIMT ($r=0.259$; $P=0.012$ and $r_s=0.230$; $P=0.027$, respectively), yet family history of CHD was not related. Only gender and overweight or obesity related to cIMT in a multiple linear regression model ($R^2=0.125$; $P=0.002$).

Conclusion: Male sex and overweight or obesity were risk factors for increased cIMT. Family history of CHD was unrelated to cIMT.

Keywords: Cardiovascular disease, carotid artery, children, obesity, overweight, risk factor.

1 INTRODUÇÃO

Embora as complicações de doença cardiovascular apareçam tardiamente na vida, há evidências de que a aterosclerose começa precocemente (Stary, 1989). Estudos anatomopatológicos em crianças e em adultos jovens sugerem que o processo depende tanto do número como da extensão dos fatores de risco e uma vez identificados na infância são preditivos do risco de doença cardiovascular (DCV) na vida adulta (Kavey, 2006; Berenson, 2000). Fatores genéticos e ambientais estão associados à etiologia da aterosclerose (Lusis, 2000). Entre os fatores de risco, a HFDCV e a obesidade na infância têm sido associadas a DCV na vida adulta (Must, 1992).

Fatores de risco para aterosclerose subclínica são similares aos fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana (Fox, 2003). A EIMAC é uma medida de aterosclerose subclínica e um forte preditor de lesões arteriograficamente documentadas subseqüentemente, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (O'Leary, 1999; Lorenz, 2007). Idade, HFDCV e obesidade têm sido associadas com aumento da EIMAC em crianças (Li, 2003; Ishizu, 2004; Juonala, 2006a). Entretanto, o significado longitudinal destas associações não está totalmente compreendido (Freedman, 2008; Juonala, 2006b).

Aterosclerose é uma doença multifatorial associada com fatores genéticos e ambientais. (Juonala, 2006b) História familiar de doença coronariana é considerada fator de risco independente para doença clínica aterosclerótica (Berenson, 2002). Estudos prévios sugerem que história familiar positiva de doença coronariana, mesmo em indivíduos assintomáticos, pode estar associada com alterações vasculares sugestivas de aterosclerose subclínica (Cuomo, 2002; Juonala, 2006a).

1,1 ATEROSCLEROSE

Arteriosclerose consiste na diminuição da elasticidade das paredes arteriais. Aterosclerose é a forma mais comum de arteriosclerose e envolve depósito de lipídeos e espessamento das camadas de células intimais das artérias. Formas adicionais de arteriosclerose envolvem calcificação da média das artérias musculares e espessamento das paredes de pequenas artérias ou arteríolas devido à proliferação celular ou depósito hialino (arteriosclerose).

Aterosclerose é uma doença que assombra a humanidade há milênios como exemplificado pelos achados de alterações degenerativas na aorta, coronárias e artérias periféricas de múmias egípcias (C Mayerl, 2006).

Durante a 1ª Guerra Mundial, Monckberg examinou aortas de crianças e adultos jovens falecidos e, em 1921, relatou que 36% de jovens com menos de 20 anos e 76% dos que tinham 20 e 25 anos, apresentavam aterosclerose da íntima da aorta (Cresanta, 1986).

Holman e colaboradores relataram, em 1958, que todas as crianças acima de três anos de idade eram portadoras de estrias de gordura na aorta – que estão diretamente relacionadas com as lesões em relevo observadas na vida adulta (Holman 1958).

O processo aterosclerótico se desenvolve silenciosamente por décadas, durante a infância e adolescência, antes que ocorram complicações cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral na vida adulta. Até recentemente, o conhecimento dos antecedentes de doença cardiovascular do adulto que ocorrem na infância, era limitado por estudos de autópsia com achados patológicos em adolescentes e adultos jovens que morriam em acidentes. Entretanto, recentes avanços no conceito do processo de aterosclerose e o desenvolvimento de novas tecnologias não invasivas tornaram possível detectar precocemente alterações (anatômica, fisiológica, mecânica, inflamatória e pré-trombótica) de doença cardiovascular em adultos e crianças.

A parede dos vasos sanguíneos consiste de três camadas concêntricas: íntima, média e adventícia. A íntima, adjacente à luz do vaso sanguíneo, é composta por uma única camada de células sobrepostas à fina camada de tecido conjuntivo. As células endoteliais regulam o tônus e a estrutura vascular (Landmesser, 2004) além de prover superfície não trombogênica pela liberação de pequenas moléculas como óxido nítrico, prostaciclina e endotelina, criando superfície não aderente aos leucócitos (Ross, 1993). Disfunção endotelial era conceituada como dano na vasodilatação a determinado estímulo. No entanto, recentes pesquisas têm ampliado o termo incluindo também estados pré-inflamatórios e pré-trombóticos. Fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, história familiar de doença cardiovascular, tabagismo) e, mais recentemente, inflamação, infecção, tabagismo passivo, homocisteinemia, sedentarismo e obesidade têm sido associados à disfunção endotelial em adultos e crianças (Landmesser, 2004; Libby, 2002, Undas, 2005). Alteração da função endotelial ao longo do tempo ocasiona espessamento da íntima e da média da parede de grandes e médias artérias musculares e de grandes artérias elásticas como aorta, carótidas e ilíacas (Slyper, 2004). Este espessamento é considerado como a alteração anatômica mais precoce da aterosclerose. Aterosclerose, principal causa de doença arterial coronariana, é considerada atualmente doença inflamatória crônica, na qual mecanismos imunológicos interagem com fatores de risco metabólicos para iniciar, manter e ativar as lesões arteriais (Hansson, 2005). Neste processo, as células imunológicas predominam inicialmente nas lesões ateroscleróticas e a ativação da inflamação pode provocar sintomas coronarianos agudos.

1,2 OBESIDADE

A obesidade na infância tem sido relacionada a mortalidade cardiovascular aumentada na vida adulta, independentemente do peso vigente (Beauloye, 2007; Must, 1992). As crianças obesas podem apresentar triglicerídeos plasmáticos (TRI) aumentados, insulina sérica aumentada e lipoproteína de alta densidade (HDL) diminuída (Botton, 2007). Observações longitudinais de

persistência da obesidade durante a infância, adolescência e início da vida adulta sugerem um elo com componentes da síndrome metabólica, que possivelmente mantenha, em longo prazo, o risco de doença cardiovascular (Katsmaskzyk, 2004). Estudos epidemiológicos não foram capazes de demonstrar um elo definitivo entre índice de massa corporal (BMI) na infância e doença cardiovascular no adulto ou risco aumentado cardiovascular (Lawlor, 2005, Lawlor, 2006). A elevação persistente dos níveis de insulina está associada a risco cardiovascular aumentado em adultos jovens (Bao, 1996) e a correlação entre resistência a insulina e disfunção endotelial está descrita em adultos, sugerindo um papel da resistência a insulina na patogênese da aterosclerose (Rajala, 2002). Além de ser um reservatório de energia, o tecido adiposo secreta várias substâncias (adipocinas) que afetam a sensibilidade à insulina e a função endotelial. Adiponectina é uma dessas moléculas com propriedade antidiabética e antiaterogênica. Seus níveis circulantes são inversamente proporcionais à massa de tecido adiposo, principalmente visceral, e proporcional à sensibilidade a insulina. Além disso, níveis baixos de adiponectina propiciam a produção de moléculas de adesão nas células endoteliais, proliferação das células dos músculos lisos, formação de células gordurosas. Com essas observações, hipoadiponectinemia parece predizer a ocorrência de doença arterial coronariana e infarto agudo do miocárdio em adultos (Pischon, 2004). Resistina é outra adipocina, que pode ter um papel no desenvolvimento da obesidade associada à resistência a insulina. Em crianças obesas, os efeitos dos níveis de adiponectina em altas concentrações no processo aterosclerótico precoce, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares comuns em populações de idosos ainda devem ser determinados. A regulação das moléculas de adesão, incluindo molécula de adesão endotelial leucocitária (E-seletina), molécula I de adesão celular intercelular (ICAM-1), molécula I de adesão celular vascular (VCAM-1) tem um papel de pivô nas fases precoces da aterosclerose, mediando a ligação e o subsequente recrutamento de monócitos na íntima arterial (Blankenberg, 2003). Outro mecanismo que tem papel fundamental na aterogênese é a inflamação sistêmica de baixo grau. Concentrações de proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us) e moléculas solúveis de adesão são mais elevadas em crianças obesas do que em magras (Mangge 2004, Desideri, 2005). Em adultos, estudos prospectivos demonstraram um papel preditivo de níveis circulantes elevados de ICAM-1 em

peessoas saudáveis, de VCAM-1 em pacientes de alto risco ou com DCV e de PCR-us para pacientes saudáveis e pacientes com cardiopatia pré-existente (Peter, 1997; Haverkate, 1997). O valor preditivo da proteína C-reativa ultrasensível e níveis de moléculas de adesão nos estágios precoces de aterosclerose ainda deve ser mais estudada na criança obesa.

Avaliação da EIMAC através da ultrassonografia de alta resolução permitiu a visualização de forma não invasiva das modificações precoces na estrutura da parede vascular (Lorenz, 2007). A EIMAC tem sido utilizada e validada como possível marcador de aterosclerose clínica (Bots, 1997). Vários estudos longitudinais têm examinado a associação da EIMAC e eventos cardiovasculares futuros (Bots, 1997, O' Leary, 1999, Lorenz, 2007). A EIMAC tem sido considerada como preditor de doença aterosclerótica e as alterações da parede vascular associadas a risco cardiovascular aumentado são detectadas precocemente na vida (Lorenz, 2007). Existe uma sugestão de que crianças obesas possuem EIMAC significativamente aumentada, em comparação a crianças com peso normal (Reinehr, 2006) Medidas da EIMAC das crianças obesas significativamente diminuem com a perda adequada do peso, sugerindo a reversibilidade das alterações precoces estruturais da parede dos vasos (Wunsch, 2006).

Os fatores de risco cardiovascular podem estar presentes ou serem adquiridos precocemente na vida, tornando necessária uma intervenção com o objetivo de diminuir o risco cardiovascular na vida adulta. O objetivo deste estudo é de examinar as relações dos fatores de risco cardiovasculares com a espessura da íntima – média das artérias carótidas em crianças assintomáticas.

2 OBJETIVOS

2,1 OBJETIVO GERAL

Verificar a presença de fatores de risco cardiovascular em crianças assintomáticas e comparar com a medida da espessura da íntima e da média das artérias carótidas.

2,2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar a espessura da íntima-média da artéria carótida em crianças assintomáticas, com e sem história familiar de doença cardiovascular.

2. Comparar a espessura da íntima-média da artéria carótida nos dois grupos.

3. Comparar a espessura da íntima-média da artéria carótida em crianças obesas e não obesas.

4. Verificar a presença de associação entre a espessura da íntima-média da artéria carótida com o índice de massa corporal.

5. Verificar a presença de associação entre a espessura da íntima média da carótida e pressão arterial sistólica e diastólica.

6. Verificar a presença de associação entre a espessura da íntima-média da carótida com o perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos) fibrinogênio e proteína C-reativa.

3 PACIENTES E MÉTODO

3,1 PACIENTES

Participaram do estudo crianças assintomáticas que consultam regularmente no Ambulatório de Pediatria no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS) para controle de desenvolvimento físico. Foram excluídas da pesquisa crianças com hipertensão arterial, com doenças infecciosas ou inflamatórias agudas e crônicas, desnutridas, com insuficiência renal aguda ou crônica, e transplantadas.

O consentimento informado foi obtido dos responsáveis pelos participantes. O protocolo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HSL. Foi obtida autorização do chefe do Serviço de Pediatria do hospital para a realização do estudo.

Para calcular o tamanho da amostra tomou-se como variável principal a dislipidemia. Foi estimado que crianças com história familiar de doença cardiovascular apresentariam dislipidemia em 35% e as do grupo controle (sem HFDCV) em 10%. Para um alfa de 0,05 e um poder estatístico de 80% foi calculado tamanho de amostra de 50 pacientes por grupo. Para esta estimativa foi usado o programa PEPI versão 4,0.

Os dados foram obtidos por acadêmicos da Faculdade de Medicina da PUC-RS e médicos residentes em nefrologia do HSL, sob supervisão direta da autora. Todos receberam treinamento prévio ao início do estudo, para uniformização dos critérios de medidas, registro e análise dos dados.

3,2 MÉTODO

Este estudo envolveu 93 crianças assintomáticas. Para assegurar a presença de história familiar DCV foi distribuído questionário aos pais ou guardiões para registrar a presença de hipertensão arterial sistêmica ou registro de eventos vasculares, assim como morte súbita não explicada em familiares de primeiro ou segundo grau antes dos 55 anos de idade, para homens, e antes dos 65 anos, para mulheres (NCEP, 2001). Variáveis demográficas e antropométricas foram obtidas; o índice de massa corporal (IMC) foi computado. Para classificar os pacientes estudados foi utilizada a definição de sobrepeso e obesidade segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2008). Dados de uma amostra representativa de desenvolvimento pândero-estatural brasileira – parte de uma grande pesquisa internacional - foram utilizados para correção de idade e sexo, pela determinação do escore z do IMC individual, que se usou para análise estatística (Conde, 2006). As medidas da pressão arterial seguiram critérios estabelecidos para a população pediátrica (Update on the 1987 Task Force report, 1996).

Foram coletadas 2,0 ml de sangue de cada participante para determinações bioquímicas, após um período de 12 horas de jejum. As dosagens de creatinina sérica foram realizadas pela reação automatizada de Jaffé; procedimentos enzimáticos automatizados foram utilizados para medir glicose, colesterol total (COL), HDL e triglicérides (TRI) (Advia 1650, Bayer Health Care, Tarrytown, NY, USA). O LDL foi calculado pela equação de Friedewald. COL e HDL foram analisados como quartis, corrigidos para idade e sexo de acordo com as tabelas do NHANES III (Vicenzini, 2007). LDL e TRI foram analisados como valores absolutos, pois os percentis para crianças com menos de 124 meses de idade não estavam disponíveis. O método utilizado para a determinação do fibrinogênio foi o tempo de coagulação da trombina (CA-1500, Sysmec, Kobe, Japan). Proteína C-reativa foi medida por imunonefelometria (BN II Analyser, Dade Behring, Deerfield, IL, USA).

Todos os exames de ultrassonografia com medida de EIMAC foram realizados por um único investigador (M.B.). A média do coeficiente de variabilidade entre as visitas para todos os vasos com EIMAC foi de 6,2%. A artéria carótida interna, o bulbo carotídeo e a artéria carótida comum foram examinadas em ambos os lados com transdutor linear de 12-5 MHz e equipamento de ultra-som (HD-11, Philips Medical Systems, Bothel, WA, USA), explorando diferentes ângulos para identificar a maior espessura da parede arterial. Foram obtidas imagens longitudinais através do centro de cada vaso e a espessura da parede foi medida em imagens em vídeo-impressora (UP-20, Sony, Tokyo, Japan). A EIMAC foi determinada como a distância entre a interface do lúmen e íntima e, a interface da média e adventícia – a maior EIMAC, foi computada em cada segmento do vaso explorado. Foi evidenciada correlação forte entre cada segmento vascular, individualmente, e a média composta da c-EIMAC. Somente a c-EIMAC composta foi utilizada na análise estatística.

3,3 ANÁLISE DE DADOS

Variáveis contínuas foram descritas como média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil, Variáveis categóricas foram descritas como frequência, porcentagem ou razão. Nas comparações entre grupos, foi usado o teste qui-quadrado (χ^2) - ou exato de Fisher. Variáveis contínuas com distribuição normal as comparações entre grupos foram realizadas com teste *t* de Student; as com distribuição assimétricas, pelo teste U de Mann-Whitney. Teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar possíveis diferenças na distribuição de sobrepeso e obesidade e EIMAC para quatro diferentes idades estratificadas. Coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman foram utilizados para avaliar associações entre duas variáveis. Avaliação de possíveis fatores de risco associados com EIMAC foi explorada em modelo de regressão múltipla linear. As diferenças foram consideradas significativas quando $P \leq 0,05$.

A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for Social Sciences* versão 11,5 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

4 RESULTADOS

Participaram da pesquisa crianças com idade de 49 a 169 meses. Não foi encontrada diferença significativa nos dados antropométricos, demográficos, clínicos, laboratoriais ou EIMAC entre os pacientes com ou sem história familiar de DCV. Quarenta e um participantes apresentavam sobrepeso (19%) ou obesidade (25%). Não foi observada diferença na distribuição do sobrepeso ou obesidade e do EIMAC por idade estratificada. Crianças do sexo feminino apresentaram níveis significativamente menores de glicose ($4,51 \pm 0,38$ vs. $4,73 \pm 0,41$ mmol/l; $P=0,027$), enquanto que meninos apresentaram maior EIMAC ($0,46 \pm 0,06$ mm versus $0,43 \pm 0,06$ mm; $P=0,028$). A idade dos pacientes estudados não apresentou aparentemente qualquer influencia no EIMAC – nem por correlações, nem quando avaliada em quatro diferentes *strata*. Quinze crianças apresentaram pressão arterial sistólica ou diastólica acima do 95th percentil (peso normal-sete; sobrepeso ou obeso – oito), sem nenhuma diferença significativa entre os grupos. Os níveis de COL e HDL no percentil 95th ou acima, ocorreram em sete e quatro crianças, respectivamente, sem diferenças significativas entre as com peso normal e as com sobrepeso ou obesas. Os níveis de TRI, não ajustados para idade e sexo, foram significativamente mais elevados em crianças com sobrepeso ou obesas. Os níveis de PCR acima de 3 mg/l foram mais prevalentes entre crianças com história familiar positiva de DCV (16/55 versus 4/38; $P=0,003$). Crianças com sobrepeso ou obesas apresentaram EIMAC significativamente maior. Características da população estudada estão detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características antropométricas, clínicas e laboratoriais (n=93).

Variável	Total (n=93)	Peso normal (n=52)	Sobrepeso/obeso (n=41)
Idade (meses): média (±DP)	106 (±29)	104 (±28)	109 (±30)
Caucasianos: n (%)	78 (84)	43 (83)	35 (85)
Masculinos: n (%)	49 (53)	27 (52)	22 (54)
IMC (Kg./m ²): média (±DP)	18,9 (±5,1)	15,6 (±1,7)*	22,7 (±5,1)*
História Familiar de DCV: n (%)	55 (60)	29 (56)	26 (63)
PAD (mm Hg): média (±DP)	68 (±10)	66 (±10)	70 (±10)
PAS(mm Hg): média (±DP)	109 (±14)	107 (±15)	109 (±12)
Composto cEIMAC (mm): média (±DP)	0,44 (±0,07)	0,43 (±0,06) **	0,46 (±0,08) **
Fibrinogênio (□mol/l): média (±DP)	8,40 (±2,06)	7,97 (±2,03)	8,76 (±2,03)
Glicose (mmol/l): média (±DP)	4,61 (±0,40)	4,60 (±0,37)	4,62 (±0,45)
HDL (mmol/l): média (±DP)	1,37 (±0,40)	1,42 (±0,34)	1,29 (±0,26)
LDL (mmol/l): média (±DP)	2,32 (±0,74)	2,28 (±0,83)	2,56 (±0,67)
COL (mmol/l): média (±DP)	4,11 (±1,16)	4,09 (±1,14)	4,22 (±0,78)
TRI (mmol/l): mediana (IQR)	0,76 (0,55–1,03)	0,67 (0,47-0,87) [#]	0,89 (0,80-1,02) [#]

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; DCV: doença cardiovascular; PAD: pressão arterial diastólica; PAS pressão arterial sistólica; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; COL-T: colesterol total; IQR: variação interquartil; EIMAC: espessura da íntima – média da artéria carótida; * e **: teste *t* de Student - $P < 0,001$ e $P = 0,023$, respectivamente; teste Mann-Whitney; $P = 0,010$.

O escore *z* do IMC se correlacionou positivamente com fibrinogênio, PAS, PAD e EIMAC ($r = 0,254$, $P = 0,014$; $r = 0,296$, $P = 0,004$; $r = 0,301$, $P = 0,003$; $r = 0,2959$, $P = 0,012$, respectivamente) A PAS correlacionou-se com EIMAC ($r = 0,256$, $P = 0,012$). Sobrepeso ou obesidade correlacionou-se positivamente com quartis de TRI e EIMAC ($r_s = 0,297$, $P = 0,004$; $r_s = 0,230$, $P = 0,027$) e negativamente com quartis de HDL ($r_s = -0,249$, $P = 0,017$). Quartis de COL correlacionaram-se com quartis de HDL e TRI ($r_s = -0,249$; $P = 0,017$). Os coeficientes de correlação de Pearson são apresentados na Tabela 2 e os de Spearman na Tabela 3.

Tabela 2. Coeficientes de correlação de Pearson (P); n=93.

	Idade	Glicose	Fibrinogênio	PAD	PAS	Escore z	c-EIMAC
Idade	1,0	0,200 (0,054)	- 0,102 (0,331)	- 0,020 (0,850)	- 0,014 (0,895)	0,001 (0,995)	0,132 (0,206)
Glicose	0,200 (0,054)	1,0	0,051 (0,150)	0,001 (0,999)	0,126 (0,227)	0,151 (0,150)	0,113 (0,279)
Fibrinogênio	- 0,102 (0,331)	0,051 (0,150)	1,0	0,008 (0,938)	0,092 (0,383)	0,254 (0,014)	0,082 (0,433)
PAD	- 0,020 (0,850)	0,001 (0,999)	0,008 (0,938)	1,0	0,772 (<0,001)	0,301 (0,003)	0,107 (0,307)
PAS	- 0,014 (0,895)	0,126 (0,227)	0,092 (0,383)	0,772 (<0,001)	1,0	0,296 (0,004)	0,256 (0,013)
Escore z	0,001 (0,995)	0,151 (0,150)	0,254 (0,014)	0,301 (0,003)	0,296 (0,004)	1,0	0,259 (0,012)
c-EIMAC	0,132 (0,206)	0,113 (0,279)	0,082 (0,433)	0,107 (0,307)	0,256 (0,013)	0,259 (0,012)	1,0

PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; c-EIMAC: espessura composta da íntima –média da artéria carótida.

Tabela 3. Coeficientes de correlação de Pearson (P); n=93.

	Sexo	DCV	PCR	COL	HDL	TRI	Sobrepeso /Obesidade	c-EIMAC
Sexo	1,0	0,045 (0,670)	- 0,062 (0,554)	-0,129 (0,226)	-0,129 (0,219)	- 0,059 (0,572)	0,047 (0,655)	0,193 (0,063)
DCV	0,045 (0,670)	1,0	0,231 (0,026)	- 0,135 (0,206)	- 0,068 (0,521)	- 0,141 (0,178)	0,082 (0,435)	- 0,043 (0,681)
PCR	- 0,062 (0,554)	0,231 (0,023)	1,0	0,098 (0,360)	- 0,094 (0,371)	- 0,068 (0,519)	0,027 (0,800)	0,113 (0,280)
COL*	-0,129 (0,226)	- 0,135 (0,206)	0,098 (0,360)	1,0	0,251 (0,018)	0,468 (<0,001)	0,087 (0,414)	0,060 (0,573)
HDL*	-0,129 (0,219)	- 0,068 (0,521)	- 0,094 (0,371)	0,251 (0,018)	1,0	- 0,010 (0,927)	- 0,249 (0,017)	- 0,029 (0,784)
TRI	- 0,059 (0,572)	- 0,141 (0,178)	- 0,068 (0,519)	0,468 (<0,001)	- 0,010 (0,927)	1,0	0,297 (0,004)	0,043 (0,682)
Sobrepeso Obesidade	0,047 (0,655)	0,082 (0,435)	0,027 (0,800)	0,087 (0,414)	- 0,249 (0,017)	0,297 (0,004)	1,0	0,230 (0,027)
c-EIMAC	0,193 (0,063)	- 0,043 (0,681)	0,113 (0,280)	0,060 (0,573)	- 0,029 (0,784)	0,043 (0,682)	0,230 (0,027)	1,0

DCV: doença cardiovascular; PCR: proteína C-reativa; COL: colesterol total; c-EIMAC: espessura composta da íntima - média da artéria carótida; HDL: lipoproteína de alta densidade; TRI: triglicerídeos.

Apenas sobrepeso ou obesidade e sexo relacionaram-se com EIMAC em modelo de regressão linear múltipla que incluiu as variáveis: idade, gênero, história familiar de DCV, triglicerídeos, escore z do IMC e sobrepeso/obesidade. (EIMAC = 0,414 + 0,022*sobrepeso/obesidade + 0,028*sexo. $R^2 = 0,125$; F = 6,416; DP do resíduo = 0,00007; P = 0,002;).

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, realizado em crianças assintomáticas, os meninos apresentaram maior espessura da parede das artérias carótidas; os níveis de TRI e os valores da EIMAC foram significativamente maiores em crianças obesas. Não houve associação de história familiar de doença cardiovascular com outros fatores de risco – exceção para os níveis de proteína C reativa –. Sobrepeso ou obesidade foi prevalente e relacionado à EIMAC.

Contrariamente a estudos prévios, não foi demonstrado aumento da EIMAC com a idade, em crianças saudáveis de 5 a 14 anos (Ishizu, 2004). Embora se deva considerar que o número de participantes no estudo em questão foi relativamente pequeno. Independentemente da idade, sobrepeso ou obesidade, meninos apresentaram maior EIMAC, quando comparados com as meninas. Sexo foi um preditor independente da EIMAC. Estes achados não foram previamente descritos em crianças prepuberais, embora tenham sido em adolescentes, adultos jovens e idosos masculinos (Beauloye, 2007).

Em um estudo prévio, crianças com história familiar positiva de infarto agudo do miocárdio tinham EIMAC aumentada, em comparação com crianças com história familiar negativa (Cuomo, 2002). Numa coorte selecionada randomicamente, adultos jovens com história familiar positiva para DCV apresentavam EIMAC aumentadas e componentes de síndrome metabólica mais prevalente (Cuomo, 2002, Juonala, 2006a). Contrariamente a esses achados, nenhuma diferença significativa ou associações entre crianças com ou sem história familiar de DCV foi demonstrado neste presente estudo. Entretanto estudos populacionais divergem significativamente – o corrente envolveu crianças mais jovens e história familiar de eventos vasculares precoces englobando outros que infarto agudo do miocárdio – possivelmente explicando as diferenças (Cuomo, 2002). Além disso, características étnicas colocam os estudos populacionais da Finlândia e do Brasil à parte. Finalmente, não parece plausível que a adição de outros fatores de risco devam ser necessária para o aparecimento de alterações vasculares dependente de fatores genéticos.

Associação do escore z do IMC e sobrepeso ou obesidade com EIMAC está de acordo com observações recentes (Beauloye, 2007, Wunsch R, 2006). Interessantemente, crianças com sobrepeso ou obesidade também apresentaram níveis elevados de triglicérides, sugerindo aumento dos níveis de insulina. Entretanto, a média do nível do LDL, aparentemente um preditor precoce de aterosclerose no adulto, não foi significativamente mais elevada (Juonala, 2006a; Vicenzini, 2007). Sabe-se que EIMAC aumentada na infância e adolescência é um marcador de risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares tardiamente na vida (Li, 2003, Beauloye, 2007). A evolução pode não ser necessariamente esta. Estudos de coorte longitudinais sugerem que existe uma significativa perda da massa corporal da juventude à idade adulta, assim reduzindo significativamente o impacto do sobrepeso ou obesidade da infância na EIMAC e no risco cardiovascular no adulto (Freedman, 2008, Juonala, 2006b). Além disso, a EIMAC não está aumentada em adultos não obesos mesmo que tenham sido obesos na infância, nem em adultos obesos que tenham sido magros nesse período da vida, novamente demonstrando a necessidade de um efeito cumulativo da obesidade (Freedman, 2004). Possivelmente outros fatores de risco como LDL elevado, tabagismo e hipertensão, devem ser adicionados à obesidade para promover a ativação endotelial e para que a aterosclerose se desenvolva na vida adulta (Li, 2003). O escore z do IMC correlacionando-se positivamente com a EIMAC e - num modelo de regressão multivariada - sendo uma variável preditiva da EIMAC, está de acordo com vários estudos prévios sugerindo que a obesidade pode ser o fator mais importante associado com a EIMAC aumentada na infância (Li, 2003, Beauloye, 2007, Tonstad, 1996) Entretanto, a relação deste achado com a doença aterosclerótica na vida adulta permanece uma incógnita (Juonala, 2006b).

Este foi um estudo observacional de possíveis fatores associados com a EIMAC em crianças saudáveis que vivem numa comunidade urbana no sul do Brasil. A amostra é representativa da população local, a maioria caucasiana, com proporção significativa de descendentes de alemães e italianos. Diferentemente de outras publicações que avaliaram exclusivamente filhos de indivíduos com infarto agudo do miocárdio, o corrente estudo considerou familiares das crianças selecionadas até em segundo grau. Apesar do crescente número de eventos

cardiovasculares, o poder de encontrar associações com história familiar de doença cardiovascular diminui. Além disso, história familiar de doença cardiovascular foi somente constatada por questionário.

Em resumo, na população de crianças sul-brasileiras prepúberes, sexo masculino, sobrepeso ou obesidade e IMC, mas não história familiar de doença cardiovascular, apresentaram a espessura da parede da artéria carótida aumentada.

Estudos de coorte prospectivos futuros devem ser realizados para avaliar estes achados.

6 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

1. Crianças com sobrepeso ou obesidade apresentaram espessura média composta da íntima-média de artérias carótidas significativamente maior do que crianças com peso normal.
2. A presença de história familiar de doença cardiovascular não se correlacionou com alteração da espessura média composta da íntima-média de artérias carótidas.
3. O índice de massa corporal correlacionou-se positivamente com a espessura média composta da íntima-média de artérias carótidas, com os níveis de fibrinogênio e das pressões arteriais sistólica e diastólica.
4. Houve associação positiva entre a espessura média composta da íntima-média de artérias carótidas e os níveis de pressão arterial sistólica.
5. Verificou-se correlação positiva entre obesidade ou sobrepeso e os níveis de triglicerídeos.

7 REFERÊNCIAS

1. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and Young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1996; 93(1):54-9.
2. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8):3025-32.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338(23):1650-6.
4. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol*. 2002; 90(10C):3L-7L.
5. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003; 170(2):191-203.
6. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000; 320(7244):1240-3.
7. Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82(4):266-72.
8. Cresanta JL, Burke GL, Downey AM, Freedman DS, Berenson GS. Prevention of atherosclerosis in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33(4):835-58.
9. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002;23(17):1345-50.
10. Desideri G, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC, et al. Early activation cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(6):3145-52.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19):2486-97.

12. Fox CS, Polak JF, Chazaro I, Cupples A, Wolf PA, D'Agostino RA, et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2003; 34(2):397-401.
13. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, Mensah GA, Bond MG, Urbina EM, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(1):159-66.
14. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Tang R, Bond MG, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(5):749-56.
15. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16):1685-95.
16. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet*. 1997; 349(9050):462-6.
17. Holman RL, McGill HC Jr, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol*. 1958; 34(2):209-35.
18. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*. 2004; 19(4):189-95.
19. Juonala M, Viikari JSA, Räsänen L, Helenius H, Pietikäinen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006a; 26(6):1376-82.
20. Juonala M, Raitakari M, Viikari JSA, Raitakari OT. Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2006b; 185(2):388-93.
21. Kavey RE, Alada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114(24):2710-38.
22. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004; 109(21 suppl. 1):II27-33.

23. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003; 290(22):2271-6.
24. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9):1135-43.
25. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; 115(4):459-67.
26. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407(6801):233-41.
27. 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. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112(7):378-82.
28. Mayerl C, Lucasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past – on the track of the pathologists with opposing views, Carl Von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch*. 2006; 449(1):96-103.
29. Must A, Jacques PJ, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992; 327(19):1350-5.
30. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340(1):14-22.
31. Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(3):505-12.
32. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; 291(14):1730-7.
33. Rajala U, Laakso M, Päivänsalo M, Pelkonen O, Suramo I, Keinänen-Kiukaanniemi S. Low insulin sensitivity measure by both quantitative insulin sensitivity check index and homeostasis model assessment method as a risk factor of increased intima-media thickness of the carotid artery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(11):5092-7.
34. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA*. 1990; 264(23):3018-24.

35. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature*. 1993; 362(6423):801-9.
36. Slyper AH. Clinical review 168: what vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7):3089-95.
37. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989; 9(Suppl 1):119-32.
38. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(8):984-91.
39. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost*. 2005; 94(5):907-15.
40. 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;98(4 pt,1):649-58.
41. Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, Altieri M, Vanacore N, Di Piero V, et al. Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *J Ultrasound Med*. 2007; 26(4):427-32.
42. World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years) [Internet]. [capturado em 2008 maio 2]. Disponível em:
http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/
43. Wunsch R, de Souza G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006; 118(6):2334-40.

ANEXOS

ANEXO A. Protocolo de Investigação de Transplante Renal – Receptor

**ATEROSCLEROSE EM CRIANÇAS ASSINTOMÁTICAS COM E SEM
HISTÓRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR FAMILIAR**

PROTOCOLO ULTRASSONOGRAFIA DE CARÓTIDAS

Identificação:

Nome do observador:

Nome do observador:

Data: _____

Data: _____

EXAME nº 1

EXAME nº 2

Espessura da média-íntima

Espessura da média-íntima

LADO DIREITO:

LADO DIREITO:

Carótida interna: _____

Carótida interna: _____

Carótida externa: _____

Carótida externa: _____

Carótida comum: _____

Carótida comum: _____

LADO ESQUERDO:

LADO ESQUERDO:

Carótida interna: _____

Carótida interna: _____

Carótida externa: _____

Carótida externa: _____

Carótida comum: _____

Carótida comum: _____

Equipamento:

ACUSON XP-10

TRANSDUTOR: 7,5 MHZ

ANEXO B. Protocolo de Investigação de Aterosclerose em Crianças Assintomáticas com História Familiar de Doença Cardiovascular**ATEROSCLEROSE EM CRIANÇAS ASSINTOMÁTICAS COM HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇA CARDIOVASCULAR****1. IDENTIFICAÇÃO**

Nome: Registro:
DN: Gênero: Raça:

2. DADOS DEMOGRÁFICOS

Peso: Altura: IMC: Círculo Abdominal:

3. EXAME FÍSICO

FV: PA:

4. ANAMNESE FAMILIAR

História de DCV com ≤ 55 anos de idade (morte súbita, angina, IAM, HAS, AVC)

4.1. Grau de Parentesco

Mãe: Pai: Tios: Avós:
Irmãos:

5. EXAMES LABORATORIAIS

Glicemia Jejum: Creat: Colest Total:
HDL: LDL: Triglicerídios:
Fibrinogênio: Prot. C Reativa:

ANEXO C. Termo de Consentimento Pós Informação

Termo de Consentimento Pós Informação

Projeto de Pesquisa: Modificações da parede arterial e fatores de risco cardiovascular em crianças assintomáticas

Justificativa e Objetivos

Doenças cardiovasculares são a 3^a causa mais freqüente de óbitos no Brasil e nos Estados Unidos da América. Aparentemente as causas de doença cardiovascular no adulto podem ser identificadas na infância: história familiar de doença cardíaca e vascular, colesterol elevado, obesidade, hipertensão arterial sistêmica entre outras. Com esta pesquisa queremos verificar se crianças já possuem modificações da parede arterial constatadas através da ecografia das artérias do pescoço, além de outros fatores que são responsáveis pelo desenvolvimento da doença cardiovascular.

Procedimentos a serem utilizados:

- A. Entrevista com paciente e responsável: será realizada com todos , considerando o relacionamento familiar como filho, irmão, sobrinho e neto de indivíduo com doença cardiovascular de início anterior a 55 anos de idade para homens e de 65 anos para mulheres. Serão considerados eventos relevantes: morte sem causa determinada, ocorrência de angina, infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral.
- B. Os participantes serão submetidos a exame físico em que serão registrados pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal e circunferência abdominal.
- C. Exames laboratoriais: creatinina, glicemia de jejum, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos. Acrescentaremos a estas a dosagem de proteína C-reativa e fibrinogênio.

D. A ecografia bilateral de artérias carótidas será realizada em todos os participantes. As artérias carótidas localizam-se na região do pescoço, lateralmente e bilateral.

Avaliação do Risco x Benefício Potencial:

Riscos:

1. Exames laboratoriais. O risco maior à criança é dor e hematoma no local da punção. Para a dosagem destes exames será necessário colher 3,5 ml de sangue.

2. A ecografia de artérias carótidas não oferece risco e sim desconforto mínimo para o paciente que necessita permanecer deitado durante 10 minutos sem movimentar o pescoço.

Benefícios: Identificar as crianças que apresentam condições de desenvolver doença cardiovascular no futuro. Precocemente pode-se intervir modificando a história natural da doença.

Ao paciente ou responsável será garantida resposta a qualquer dúvida sobre o estudo. Ele terá autonomia para abandoná-lo sem nenhum prejuízo para si próprio disso decorrente. Por outro lado, fica bem claro que o paciente terá direito plenamente assegurado à privacidade, i.é, seu nome não será vinculado à pesquisa.

Eu,....., fui informado dos objetivos acima e da justificativa da pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento nos quais estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações, obtidas durante o estudo, me serão fornecidas, e que terei liberdade

ANEXO D. Artigo Submetido**RISK FACTORS FOR SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN
ASYMPTOMATIC BRAZILIAN CHILDREN.**

Ana Maria Verçoza ^a, M.D.; Matteo Baldisserotto ^b, M.D., Ph.D.; Carlos A. de los Santos, ^a
M.D., Ph.D.; Carlos E. Poli-de-Figueiredo ^a, M.D., Ph.D.; Domingos O. d'Avila ^a, M.D.,
Ph.D.

^a Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde (Nefrologia). Faculdade
de Medicina/IPB/HSL. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

^b Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança. Faculdade de Medicina.
PUCRS. Serviço de Radiologia. Hospital São Lucas da PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

Running title: Risk factors and subclinical atherosclerosis.

Correspondence:

Domingos O. d'Avila

Av. Ipiranga, 6690

Porto Alegre – RS

90016-000 Brazil

Phone: [55] (51) 3336-7700

E-mail: dominavila@puers.br

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis may begin in childhood. The process depends on the number and extent of risk factors, being predictive of adulthood risk for coronary artery disease (CHD). Risk factors for subclinical atherosclerosis are similar to those for clinical disease. Carotid intima-media thickness (cIMT) is a measure of subclinical atherosclerosis, and a predictor of subsequent vascular events. The aim of the study was to examine the relationships of cIMT with known risk factors, in asymptomatic Brazilian children.

Methods: Ninety-three asymptomatic children were enrolled. Family history of CHD, anthropometric, demographic and clinical data were collected. Individual body mass index (BMI) z-scores were calculated. Serum glucose, lipid fractions, fibrinogen and C-reactive protein were determined. High-resolution ultrasonography evaluated the cIMT. BMI z-scores, mean composite cIMT and quartiles of total cholesterol and of high-density lipoprotein fraction were used in statistical analyses.

Results: Age ranged from 49 to 169 months; 49 subjects were male. Male subjects had increased cIMT ($0,46\pm 0,06$ mm vs. $0,43\pm 0,06$ mm; $P=0,028$). Unadjusted triglycerides levels were significantly higher in overweight or obese children ($P=0,010$). BMI z-scores and overweight or obesity positively related to cIMT ($r=0,259$; $P=0,012$ and $r_s=0,230$; $P=0,027$, respectively), yet family history of CHD was not related. Only gender and overweight or obesity related to cIMT in a multiple linear regression model ($R^2=0,125$; $P=0,002$).

Conclusion: Male sex and overweight or obesity were risk factors for increased cIMT. Family history of CHD was unrelated to cIMT.

Key words: Cardiovascular disease, carotid artery, children, obesity, overweight, risk factor.

INTRODUCTION

Although complications of cardiovascular disease appear late in life, there is evidence that atherosclerosis may start at early age [1]. Pathologic studies in children and young adults suggest that the process depends both on the number and extent of risk factors that once identified in childhood are predictive of adulthood risk for coronary artery disease (CHD) [2-5]. Genetic and environmental factors have been associated with atherosclerotic vascular disease [6, 7]. Among such risk factors, family history of CHD and childhood obesity have been particularly linked to CHD in adulthood [8, 9].

Risk factors for subclinical atherosclerosis have been shown to be similar to traditional risk factors for clinical CHD [7]. Increased carotid intima-media thickness (cIMT) has been taken as evidence of subclinical atherosclerosis and a strong predictor of subsequent arteriographically documented vascular lesions, myocardial infarction and stroke [10-12]. Age, family history of CHD and obesity have been associated with increased cIMT in children [11, 13-15]. However, the longitudinal significance of those associations is not fully understood [9, 16].

The aim of the current study was to examine the relationships of family history of CHD, overweight or obesity and other cardiovascular risk factors with cIMT in asymptomatic Brazilian children.

METHODS

This was a cross-sectional study that enrolled 93 asymptomatic children undergoing regular health supervision visits at the pediatric clinic of Hospital São Lucas - a university hospital in Southern Brazil. The study protocol was approved by the University Research Ethics Committee and a written consent was obtained from each subject's parents or guardians before enrollment.

To ascertain the presence of family history of CHD, a standardized questionnaire was presented to parents or guardians, with regards to known hypertension or recorded vascular events, as well as unexplained sudden death, in a first or second degree relative before age 55 in males, and before age 65 in females [17]. Demographic and anthropometric data were obtained; the body mass index (BMI) was computed. The World Health Organization (WHO) standard definitions for *overweight* and *obesity* were followed to classifying the research subjects [18]. Data from a nationally representative cross sectional Brazilian growth study – part of a large international survey - were used in computing and in age and sex correction of individual BMI z-scores, which were used in statistical analyzes [19, 20]. Blood pressure determinations followed the established criteria for children [21].

A 2,0 ml venous blood sample was collected from each subject for biochemical determinations, following a 12-hour fasting period. Creatinine was measured by an automated Jaffé reaction; automated enzymatic procedures were used to measure glucose, total cholesterol (T-CHOL), HDL and triglycerides (TGL) (Advia 1650, Bayer Health Care, Tarrytown, NY, USA). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL) cholesterol was computed using Friedewald's equation. T-CHOL and HDL were analyzed as quartiles, corrected for age and sex, in accordance with NHANES III tables [24]. LDL and TGL were analyzed as absolute values, as percentiles for children aged less than 124 months are

unavailable. A thrombin clotting-time-based method was used in fibrinogen determinations (CA-1500, Sysmec, Kobe, Japan). C-reactive protein (CRP) was measured by immunonephelometry (BN II Analyzer, Dade Behring, Deerfield, IL, USA).

All the ultrasound scans and cIMT measurements were performed by a single investigator (M.B.) - the between-visit mean coefficient of variation for all vessels cIMT was 6,2%. The internal carotid artery, carotid bulb, and common carotid artery were examined on both sides with a 12-5 MHz linear transducer and ultrasound equipment (HD-11, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA), using different scanning angles to identify the greatest wall thickness. Longitudinal images through the center of each vessel were obtained and the wall thickness was measured in video-printed images (UP-20, Sony, Tokyo, Japan). cIMT was measured as the distance between the interface of the lumen and intima, and the interface between the media and adventitia - the maximal cIMT was computed at each scanned vessel segment. As strong correlations between each individual segment and the composite mean cIMT was evidenced, only the composite cIMT was used in statistical analyzes.

Continuous variables are presented as mean and standard deviation, or median and inter-quartile range. Categorical variables are presented as frequency, percentage, or ratio. Continuous variables with normal distribution were compared by the Student's *t* test; those with asymmetrical distribution by the Mann-Whitney *U* test. Chi-square (χ^2) test - or Fisher exact test - was employed to compare categorical variables. Kruskal-Wallis test was used to evaluate possible differences in distribution of overweight or obesity and cIMT by four different age strata. Pearson's and Spearman's correlation coefficients were used to evaluate associations between two variables. A multiple linear regression analysis (*forward*) model was used to evaluate possible risk factors associated with cIMT. Differences were considered significant if $P \leq 0,05$.

A Statistical Package for Social Sciences (SPSS, version 11,5 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) software was used in all statistical analyzes.

RESULTS

Age of the enrolled subjects ranged from 49 to 169 months. No significant differences in anthropometric, demographic, clinical, laboratory data or cIMT were apparent between subjects with or without family history of CHD. Forty-one subjects were overweight (19%) or obese (25%). No differences in the distribution of overweight or obesity, and of cIMT, by stratified age were observed. Female children presented with significantly lower glucose levels ($4,51\pm 0,38$ vs. $4,73\pm 0,41$ mmol/l; $P=0,027$), while male subjects had larger cIMT ($0,46\pm 0,06$ mm vs. $0,43\pm 0,06$ mm; $P=0,028$). Age of the enrolled subjects had no apparent effect upon cIMT – neither correlation, nor differences when evaluated at four different age strata. Fifteen subjects had systolic or diastolic blood pressures above the 95th percentile (normal weight - seven; overweight or obese - eight), with no significant difference between groups. T-CHOL and HDL levels at the 95th percentile, or above, occurred in seven and four subjects, respectively, with no significant differences between normally weighting and overweight or obese individuals. TGL levels, unadjusted for age and sex, were significantly higher in overweight or obese children. CRP levels above 3,0 mg/l were more prevalent among children with a positive family history of CHD (16/55 vs. 4/38; $P=0,003$). Overweight or obese children had significantly thicker intima-media layers. Characteristics of the study population are depicted in Table 1.

BMI z-score positively correlated with fibrinogen, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure, and cIMT ($r=0,254$, $P=0,014$; $r=0,296$, $P=0,004$; $r=0,301$, $P=0,003$; $r=0,2959$, $P=0,012$, respectively). SBP correlated with cIMT ($r=0,256$, $P=0,012$). Overweight or obesity positively correlated with quartiles of TGL and cIMT ($r_s=0,297$, $P=0,004$; $r_s=0,230$, $P=0,027$) and negatively with quartiles of HDL ($r_s= - 0,249$, $P=0,017$).

Quartiles of T-CHOL correlated with quartiles of HDL and TGL ($r_s=0,251$, $P=0,018$; $r_s=0,468$, $P<0,001$, respectively). Quartiles of HDL negatively correlated with overweight or obesity ($r_s= - 0,249$, $P=0,017$). Overall Pearson's correlation coefficients are depicted in Table 2 and Spearman's in Table 3.

Only overweight or obesity and gender related to cIMT - in a multiple linear (*forward*) regression model that included the variables age, gender, family history of CHD, triglycerides, BMI z-score and overweight or obesity ($R^2=0,125$; $F=6,416$; residual $SD=0,00007$; $P=0,002$; $cIMT=0,414+0,022*\text{overweight or obesity}+0,028*\text{gender}$).

DISCUSSION

Male subjects had thicker arterial walls; TGL levels and cIMT were significantly higher in overweight or obese children. No association of family history of CHD with other cardiovascular risk factors – exception to increased CRP levels - or cIMT were found. Overweight or obesity was prevalent and related to cIMT.

Contrary to a previous study showing an increase with age of the cIMT in healthy children 5 to 14-year old, such a trend was not evident in the current study [13]. Yet it should be taken into account that the number of enrolled participants in that particular study was relatively small. Independently of age, overweight or obesity, males had thicker carotid arteries, compared with female children. Gender was an independent predictor of cIMT. Such findings had not been previously disclosed in prepuberal children, even though adolescents, young and older adult males have increased cIMT [22-24].

Children with a positive parental history of premature myocardial infarction had increased cIMT, in comparison with children with negative family history, in a previous study [14]. In a randomly selected cohort, young adults with positive family history of CHD had increased cIMT, and components of the metabolic syndrome were more prevalent [14, 15]. Contrarily to such findings, no significant differences or associations between children with or without family history of CHD were demonstrated in the current study. However, study populations significantly diverge – the current one was younger and family history of early vascular events encompassed other than untimely parental myocardial infarction – possibly explaining the differences [14]. Furthermore, ethnic characteristics may set Finnish and Brazilian study populations apart. Finally, it is not unconceivable that the addition of other risk factors may be necessary for the appearance of vascular changes dependent on genetic factors.

Association of BMI z-scores and overweight or obesity with increased cIMT is in agreement with recent observations [22, 25]. Interestingly, overweight or obese children also had significantly higher triglycerides levels, suggesting raised insulin levels. However, the mean LDL level, apparently an early predictor of adulthood atherosclerosis, was not significantly higher [15, 24]. It has been said that augmented cIMT in children and adolescents is a biomarker of augmented risk of adverse cardiovascular events later in life [11, 22]. Yet that may be not a necessary outcome. Longitudinal cohort studies suggest that there is significant tracking of body mass from youth to adulthood, thus significantly reducing the impact of childhood overweight or obesity upon adult cIMT and cardiovascular risk [9, 15]. Furthermore, cIMT was not increased in non-obese adults that had been obese children, nor in obese adults that had been slender children, again suggesting the need for a cumulative effect of obesity [26]. Possibly, other risk factors – high LDL, smoking and hypertension - must add to obesity over time to promote endothelial activation, and for atherosclerosis to develop in adult life [11]. BMI z-score being positively correlated with cIMT and - in a linear multivariate regression model - a predictor variable of cIMT is in accordance with several previous studies suggesting that obesity may be the single most important factor associated with increased cIMT in childhood [11, 22, 23]. However, the relationship of this finding with adulthood atherosclerotic disease remains uncertain [15].

This was an observational study of possible factors associated with cIMT in children living in an urban community in Southern Brazil. A representative sample of the area population - mostly Caucasian subjects, with a significant proportion of German and Italian descendants - composes the study population. Differently from surveys that evaluated exclusively the offspring of individuals with premature myocardial infarction, the current study took cardiovascular events occurring in up to second degree relatives of

the enrolled children into account. Despite the increasing number of cardiovascular events, the power to find associations with family history of CHD may have been decreased.

Additionally, family history of CHD was only assessed by questionnaire.

In summary, in a selected study population of prepuberal Brazilian children, male subjects had increased carotid artery wall thickness. Gender, overweight or obesity and BMI - but not family history of CHD – related to cIMT. A larger cohort study should be undertaken to prospectively evaluate the current findings.

REFERENCES

1. Strydom HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl 1):I19-I32.
2. Kavey RE, Alada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2006; 114:2710-38.
3. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990; 264:3018-24.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338:1650-6.
5. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol.* 2002; 90 (suppl.):3L-7L.
6. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* 2000; 407:233-41.
7. Fox CS, Polak JF, Chazaro I, et al. Genetic and environmental contributions to atherosclerosis phenotypes in men and women: heritability of carotid intima-media thickness in the Framingham Heart Study. *Stroke* 2003; 34: 397-401.

8. Must A, Jacques PJ, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327:1350-5.
9. Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes* 2008; 32:749-56.
10. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22.
11. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271-6.
12. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-67.
13. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004; 19: 189-95.
14. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, et al. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23:1345-50.
15. Juonala M, Viikari JSA, Räsänen L, Helenius H, Pietikäinen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1376-82.

16. Juonala M, Raitakari M, Viikari JSA, Raitakari OT. Obesity in youth is not an independent predictor of carotid IMT in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 2006; 185:388-93.
17. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-508.
18. World Health Organization. BMI-for-age (5-19 years).
http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/print.html. Assessed May 2, 2008.
19. Conde WL, Monteiro CA. Body mass index cutoff points for evaluation of nutritional status in Brazilian children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:266-72.
20. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3.
21. 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; 98:649-58.
22. Beauloye V, Zech F, Mong HTT, Clapuyt P, Maes M, Brichard SM. Determinants of early atherosclerosis in obese children and adolescents. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92:3025-32.
23. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, et al. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:984-91.
24. Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, et al. Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *J Ultrasound Med* 2007; 26:427-32.

25. Wunsch R, de Souza G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics* 2006; 118:2334-40.
26. Freedman DS, Dietz WH, Tang R, et al. The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Metab Disord* 2004; 28:159-66.

TABLES

Table 1: Anthropometric, clinical and laboratory characteristics of the study population.

Variable	Total (n=93)	Normal weight (n=52)	Overweight/obesity(n=41)
Age (months): mean (\pm SD)	106 (\pm 29)	104 (\pm 28)	109 (\pm 30)
Caucasian: n (%)	78 (84)	43 (83)	35 (85)
Male: n (%)	49 (53)	27 (52)	22 (54)
BMI (kg/m ²): mean (\pm SD)	18,9 (\pm 5,1)	15,6 (\pm 1,7)*	22,7 (\pm 5,1)*
Family history of CHD: n (%)	55 (60)	29 (56)	26 (63)
DBP (mm Hg): mean (\pm SD)	68 (\pm 10)	66 (\pm 10)	70 (\pm 10)
SBP (mm Hg): mean (\pm SD)	109 (\pm 14)	107 (\pm 15)	109 (\pm 12)
Composite cIMT (mm): mean (\pm SD)	0,44 (\pm 0,07)	0,43 (\pm 0,06)**	0,46 (\pm 0,08)**
Fibrinogen (\square mol/l): mean (\pm SD)	8,40 (\pm 2,06)	7,97 (\pm 2,03)	8,76 (\pm 2,03)
Glucose (mmol/l): mean (\pm SD)	4,61 (\pm 0,40)	4,60 (\pm 0,37)	4,62 (\pm 0,45)
HDL (mmol/l): mean (\pm SD)	1,37 (\pm 0,40)	1,42 (\pm 0,34)	1,29 (\pm 0,26)
LDL (mmol/l): mean (\pm SD)	2,32 (\pm 0,74)	2,28 (\pm 0,83)	2,56 (\pm 0,67)
T-CHOL (mmol/l): mean (\pm SD)	4,11 (\pm 1,16)	4,09 (\pm 1,14)	4,22 (\pm 0,78)
Triglycerides (mmol/l): median (IQR)	0,76 (0,55–1,03)	0,67 (0,47-0,87) [#]	0,89 (0,80-1,02) [#]

SD: standard deviation; BMI: body mass index; CHD: cardiovascular heart disease; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure; HDL: high-density lipoprotein cholesterol; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; T-CHOL: total cholesterol; IQR: interquartile range; cIMT: carotid intima-media thickness; * and **: Student's *t* test - $P < 0,001$ and $P = 0,023$, respectively; [#]: Mann-Whitney test; $P = 0,010$.

Table 2: Pearson's correlation coefficients for normally distributed variables (P value); n=93.

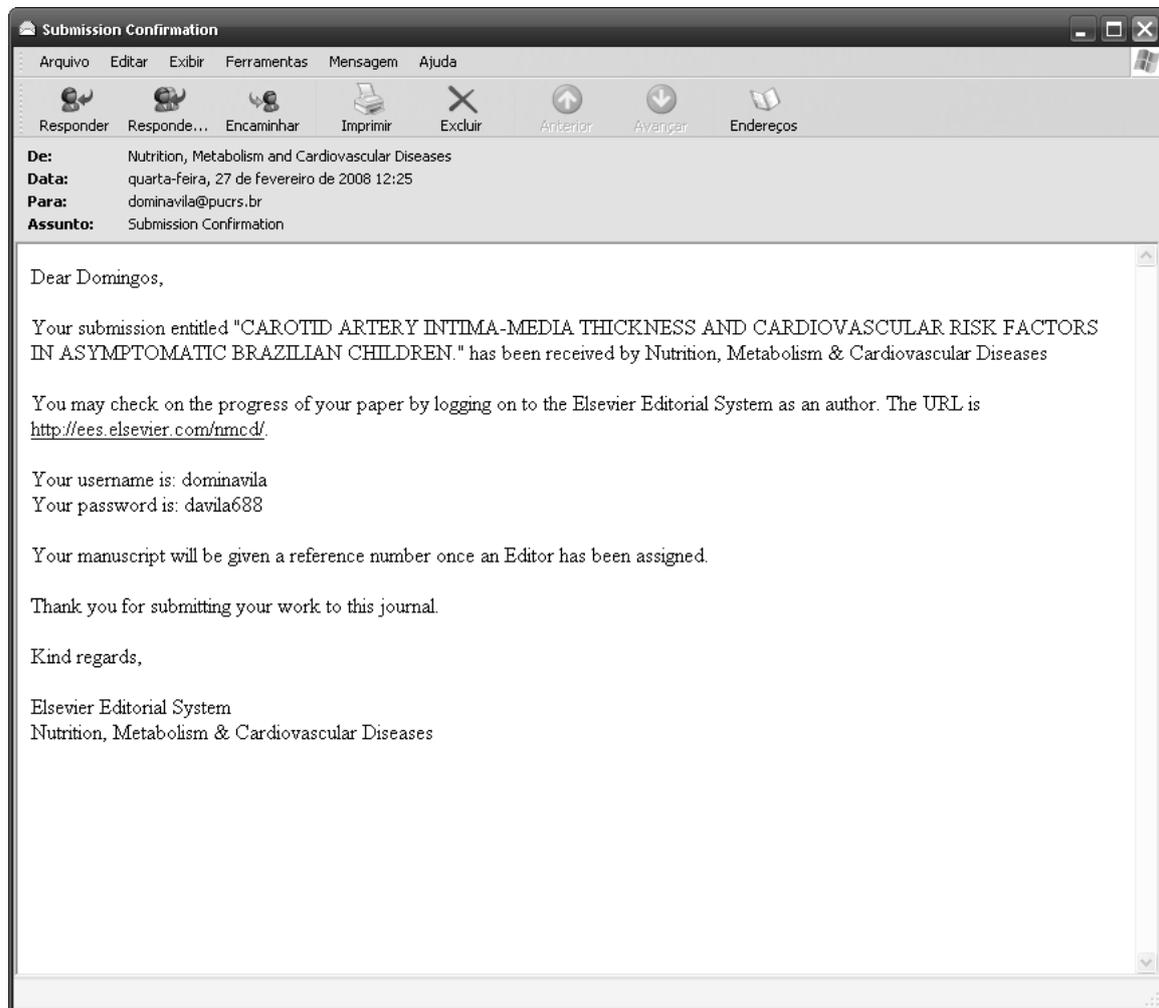
	Age	Glucose	Fibrinogen	DBP	SBP	BMI z-score	Composite cIMT
Age	1,0	0,200 (0,054)	- 0,102 (0,331)	- 0,020 (0,850)	- 0,014 (0,895)	0,001 (0,995)	0,132 (0,206)
Glucose	0,200 (0,054)	1,0	0,051 (0,150)	0,001 (0,999)	0,126 (0,227)	0,151 (0,150)	0,113 (0,279)
Fibrinogen	- 0,102 (0,331)	0,051 (0,150)	1,0	0,008 (0,938)	0,092 (0,383)	0,254 (0,014)	0,082 (0,433)
DBP	- 0,020 (0,850)	0,001 (0,999)	0,008 (0,938)	1,0	0,772 ($<0,001$)	0,301 (0,003)	0,107 (0,307)
SBP	- 0,014 (0,895)	0,126 (0,227)	0,092 (0,383)	0,772 ($<0,001$)	1,0	0,296 (0,004)	0,256 (0,013)
BMI z-score	0,001 (0,995)	0,151 (0,150)	0,254 (0,014)	0,301 (0,003)	0,296 (0,004)	1,0	0,259 (0,012)
Composite cIMT	0,132 (0,206)	0,113 (0,279)	0,082 (0,433)	0,107 (0,307)	0,256 (0,013)	0,259 (0,012)	1,0

DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure.

Table 3: Spearman's correlation coefficients for categorical of skewed variables (P value); n=93.

	Gender	CHD	CRP	T-CHOL	HDL	TGL	Overweight Obesity	Composite cIMT
Gender	1.0	0.045 (0.670)	- 0.062 (0.554)	-0.129 (0.226)	-0.129 (0.219)	- 0.059 (0.572)	0.047 (0.655)	0.193 (0.063)
CHD	0.045 (0.670)	1.0	0.231 (0.026)	- 0.135 (0.206)	- 0.068 (0.521)	- 0.141 (0.178)	0.082 (0.435)	- 0.043 (0.681)
CRP	- 0.062 (0.554)	0.231 (0.023)	1.0	0.098 (0.360)	- 0.094 (0.371)	- 0.068 (0.519)	0.027 (0.800)	0.113 (0.280)
T-CHOL*	-0.129 (0.226)	- 0.135 (0.206)	0.098 (0.360)	1.0	0.251 (0.018)	0.468 (<0.001)	0.087 (0.414)	0.060 (0.573)
HDL*	-0.129 (0.219)	- 0.068 (0.521)	- 0.094 (0.371)	0.251 (0.018)	1.0	- 0.010 (0.927)	- 0.249 (0.017)	- 0.029 (0.784)
TGL	- 0.059 (0.572)	- 0.141 (0.178)	- 0.068 (0.519)	0.468 (<0.001)	- 0.010 (0.927)	1.0	0.297 (0.004)	0.043 (0.682)
Overweight obesity	0.047 (0.655)	0.082 (0.435)	0.027 (0.800)	0.087 (0.414)	- 0.249 (0.017)	0.297 (0.004)	1.0	0.230 (0.027)
Composite cIMT	0.193 (0.063)	- 0.043 (0.681)	0.113 (0.280)	0.060 (0.573)	- 0.029 (0.784)	0.043 (0.682)	0.230 (0.027)	1.0

CHD: coronary heart disease; CRP: C-reactive protein; T-CHOL: total cholesterol;

ANEXO E. Confirmação de submissão do artigo.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)